

CAPÍTULO DESCRIPTIVO

Título de la invención: COMPUESTO HETEROCÍCLICO QUE CONTIENE NITRÓGENO

Campo técnico

[0001]

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

[0002]

(Antecedentes de la Invención)

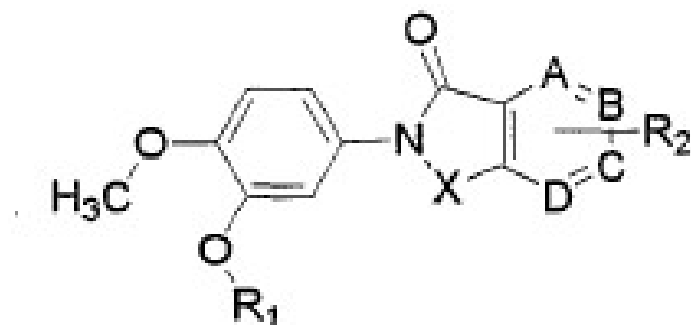
La acetilcolina es un neurotransmisor que induce la transducción de señales en el sistema nervioso central y las conexiones neuromusculares (el nervio y motor del nervio parasimpático). En el sistema nervioso central, los núcleos de origen de la neurona son la acetilcolina en el tronco cerebral y el cerebro anterior, y esas neuronas de acetilcolina se proyectan a la corteza cerebral, el hipocampo y el área límbica. Además, algunas interneuronas en algunas áreas del cerebro tales como el cuerpo estriado utilizan la acetilcolina como neurotransmisor. El receptor de acetilcolina se clasifica en un canal iónico dependiente de ligandos (receptor nicotínico colinérgico) y un receptor acoplado a la proteína G (receptor muscarínico colinérgico). El receptor muscarínico colinérgico es un tipo de receptor para el neurotransmisor excitatorio, acetilcolina, y fue nombrado con base en la activación selectiva del receptor por la muscarina. El receptor muscarínico se clasifica además en subtipos de M1 a M5. Se sabe que el receptor M1 está principalmente distribuido en el cerebro, y profundamente implicado en particular en el aprendizaje, la memoria, el sueño, el dolor neuropático, y similares. La importancia del receptor colinérgico muscarínico M1 en la fisiología del cerebro es muy conocido, y se espera que un compuesto que mejora la función del receptor M1 sea útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades mentales, enfermedades neurodegenerativas, trastornos de la memoria, el dolor, el trastornos del sueño, la

demencia de la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy y similares (documento de no patente 1).

[0003]

El documento WO02/081447A1(Documento de Patente 1) revela el siguiente compuesto como un compuesto que tiene un factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) o una actividad inhibidora de cAMP-fosfodiesterasa IV (PDE4) y útil para la profilaxis o el tratamiento de la inflamación y la enfermedad autoinmune.

[0004]



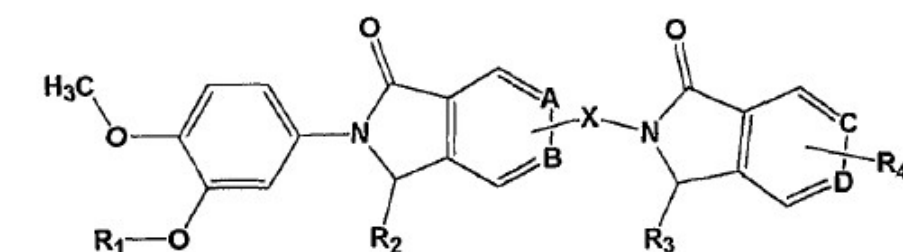
[0005]

en el que cada símbolo está de acuerdo con lo definido en el documento.

[0006]

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

[0007]



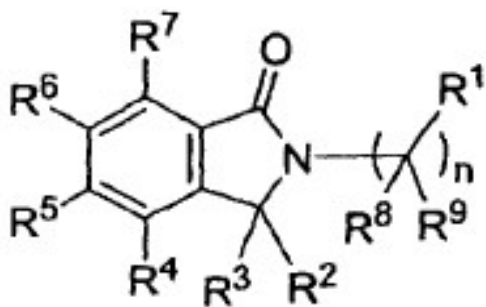
[0008]

en el que cada símbolo está de acuerdo con lo definido en el documento.

[0009]

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

[0010]



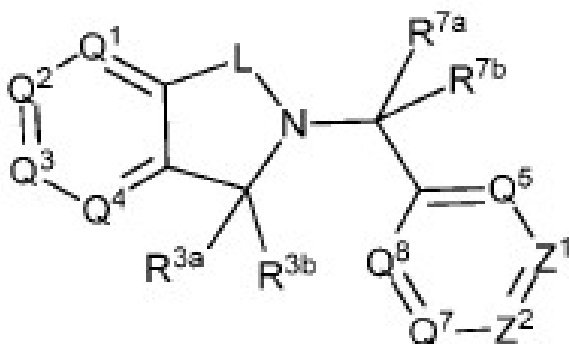
[0011]

en el que cada símbolo está de acuerdo con lo definido en el documento.

[0012]

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

[0013]



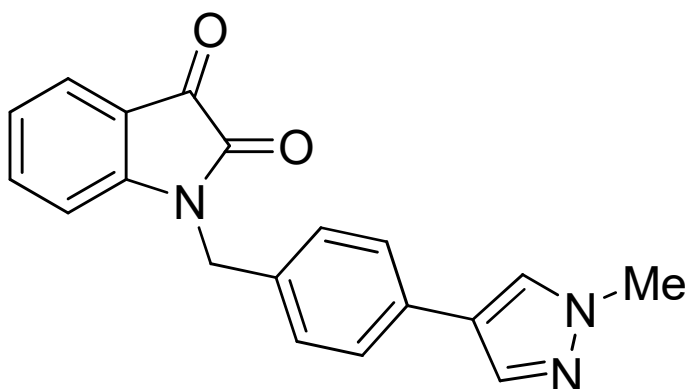
[0014]

en el que cada símbolo está de acuerdo con lo definido en el documento.

[0015]

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20 (2010) 1792 a 1795 (Documento de no Patente 2) revela el siguiente compuesto como un receptor M1 del modulador alostérico positivo.

[0016]

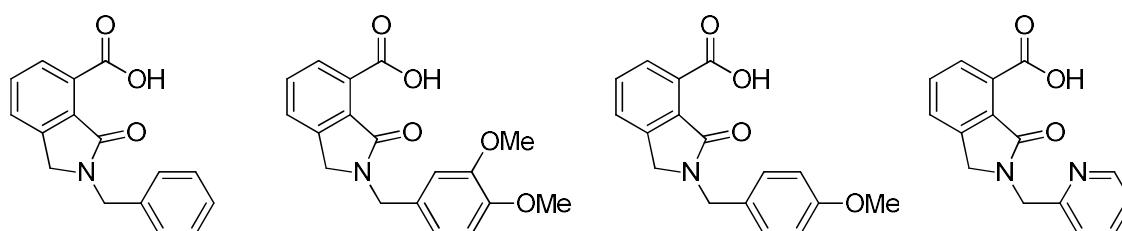


[0017]

Gordon, CP, Byrne, N., McCluskey, A. Green Chem., 2010, 12, 1000 a 1006.

(Documento de no Patente 3) revela el siguiente compuesto similar al compuesto de la presente invención.

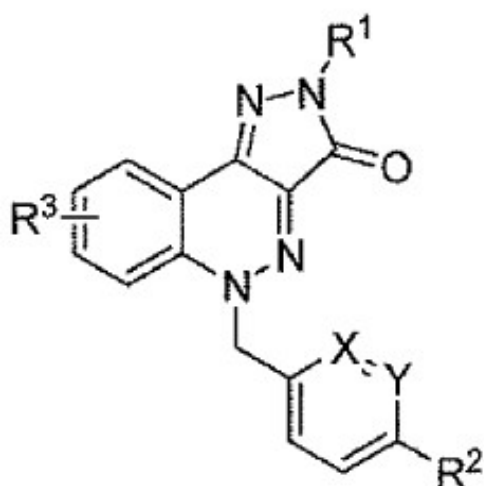
[0018]



[0019]

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

[0020]



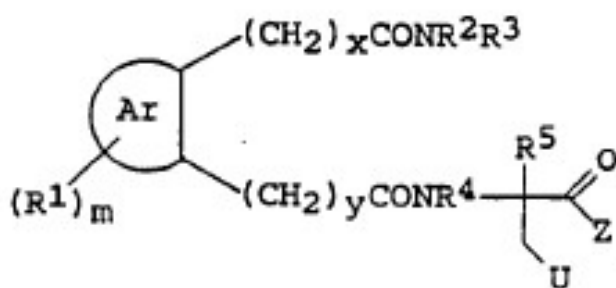
[0021]

en el que cada símbolo está de acuerdo con lo definido en el documento.

[0022]

El documento WO95/030647A1 (Documento de Patente 6) revela el siguiente compuesto similar al compuesto de la presente invención.

[0023]



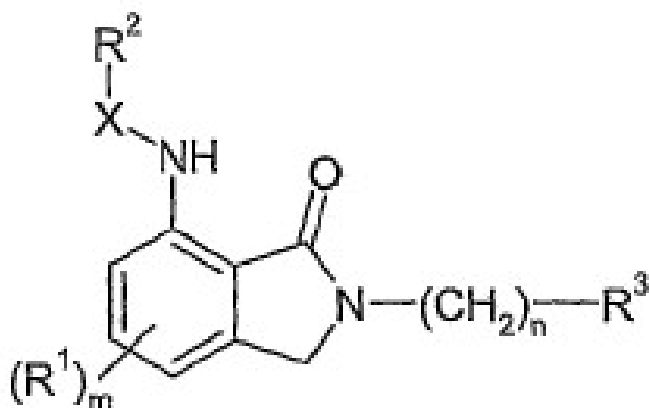
[0024]

en el que cada símbolo está de acuerdo con lo definido en el documento.

[0025]

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

[0026]



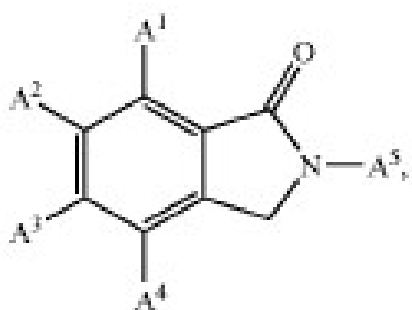
[0027]

en el que cada símbolo está de acuerdo con lo definido en el documento.

[0028]

El documento US2008/0108659A1 (Documento de Patente 8) revela el siguiente compuesto como un compuesto que tiene actividad de poli (ADP ribosa) polimerasa (PARP) y es útil para la profilaxis o el tratamiento del cáncer, la enfermedad del sistema nervioso central, la enfermedad de inflamación y similares.

[0029]



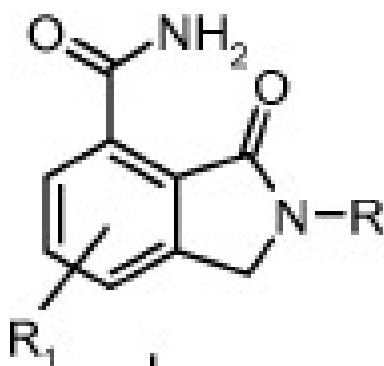
[0030]

en el que cada símbolo está de acuerdo con lo definido en el documento.

[0031]

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

[0032]



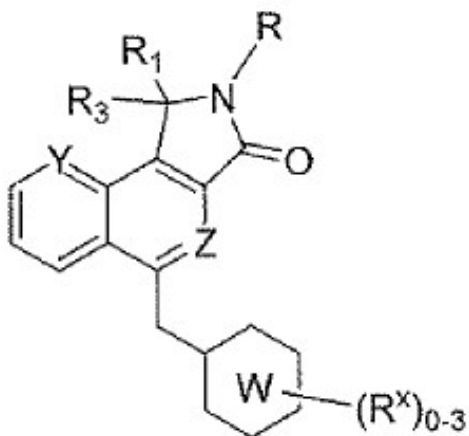
[0033]

en el que cada símbolo está de acuerdo con lo definido en el documento.

[0034]

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

[0035]



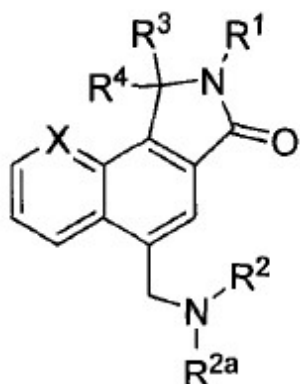
[0036]

en el que cada símbolo está de acuerdo con lo definido en el documento.

[0037]

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

[0038]



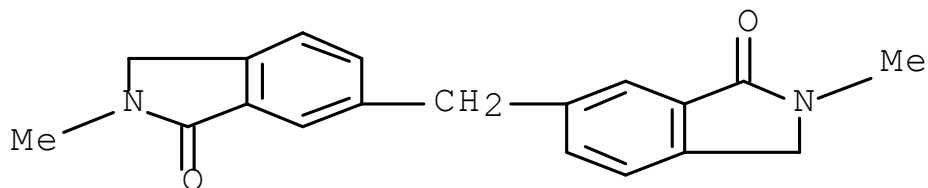
[0039]

en el que cada símbolo está de acuerdo con lo definido en el documento.

[0040]

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

[0041]



Listado de Documentos

Documento de Patente

[0042]

Documento de Patente 1: WO02/081447A1

Documento de Patente 2: WO02/081446A1

Documento de Patente 3: WO 2006/020879A1

Documento de Patente 4: WO 2013/063549A1

Documento de Patente 5: WO 2010/096338A1

Documento de Patente 6: WO95/030647A1

Documento de Patente 7: WO 2007/139464A1

Documento de Patente 8: US2008/0108659A1

Documento de Patente 9: WO 2011/006794A1

Documento de Patente 10: WO 2012/003147A1

Documento de Patente 11: WO 2012/158475A1

Documento de Patente 12: JP-B-S44-16647

Documento de no Patente

[0043]

Documento de no Patente 1: Nature Reviews Drug Discovery, 2007, 6, 721 a 733.

Documento de no Patente 2: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20 (2010) 1792 a 1795.

Documento de no Patente 3: Gordon, CP, Byrne, N., McCluskey, A. Green Chem., 2010, 12, 1000 a 1006.

Síntesis de la invención

Problemas a resolver por la Invención

[0044]

Se desea el desarrollo de un compuesto que tiene una actividad del receptor colinérgico muscarínico M1 (receptor M1) del modulador alostérico positivo y es útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, el dolor, el trastorno del sueño, la demencia de la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy y similares. De acuerdo con lo utilizado en la presente memoria, la actividad del modulador alostérico positivo se refiere a una acción para potenciar la función del receptor por medio de la unión en un sitio diferente de la de un activador endógeno (acetilcolina para este receptor).

Medios para resolver los Problemas

[0045]

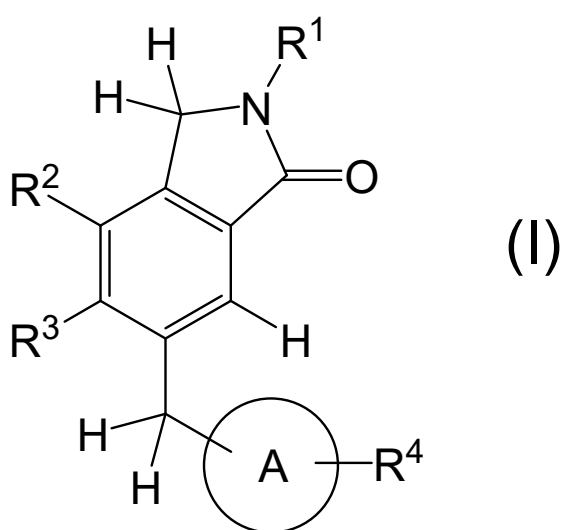
Los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos en un intento de resolver los problemas mencionados con anterioridad y han encontrado que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) tiene una actividad del receptor colinérgico muscarínico M1 del modulador alostérico positivo,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

[0046]

Por consiguiente, la presente invención se refiere a lo siguiente.

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

[0047]



[0048]

en la que

R¹ un grupo cíclico de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido en forma opcional;

R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido en forma opcional, un grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido en forma opcional o un grupo cicloalquilo C₃₋₆ sustituido en forma opcional;

R⁴ es un átomo de halógeno, Un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido en forma opcional, un grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido en forma opcional, un grupo carbamoilo sustituido en forma opcional o un grupo cíclico de 3 a 8 miembros sustituido en forma opcional; y

el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros sustituido en forma opcional y adicional,

o una sal del mismo (en la presente memoria, será denominado como el compuesto (1)).

[0049]

[2] El compuesto del punto mencionado con anterioridad [1], en el que R^1 es

- (1) un grupo fenilo sustituido en forma opcional,
 - (2) un grupo cicloalquilo C_{5-6} sustituido en forma opcional,
 - (3) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional,
 - (4) un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional, o
 - (5) un grupo alquilo C_{1-6} sustituido en forma opcional,
- o una sal del mismo.

[3] El compuesto del punto mencionado con anterioridad [1] o [2], en el que R^4 es

- (1) un átomo de halógeno,
 - (2) un grupo ciano,
 - (3) un grupo alquilo C_{1-6} ,
 - (4) un grupo alcoxi C_{1-6} sustituido en forma opcional,
 - (5) un grupo carbamoilo sustituido en forma opcional, o
 - (6) un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional,
- o una sal del mismo.

[4] El compuesto de cualquiera de los puntos mencionados con anterioridad [1] a [3], en el que el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R^4 , seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo alquilo C_{1-6} , y
- (c) un grupo alcoxi C_{1-6} ,

o una sal del mismo.

[0050]

[5] El compuesto de cualquiera de los puntos mencionados con anterioridad [1] a [4], en el que

R^1 es

- (1) un grupo fenilo sustituido en forma opcional,
- (2) un grupo cicloalquilo C_{5-6} sustituido en forma opcional,
- (3) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional,
- (4) un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional, o
- (5) un grupo alquilo C_{1-6} sustituido en forma opcional;

R^2 es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno, o
- (3) un grupo alquilo C_{1-6} sustituido en forma opcional;

R^3 es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno,
- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo alquilo C_{1-6} sustituido en forma opcional,
- (5) un grupo alcoxi C_{1-6} , o
- (6) un grupo cicloalquilo C_{3-6} ;

R^4 es

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C_{1-6} ,
- (4) un grupo alcoxi C_{1-6} sustituido en forma opcional,
- (5) un grupo carbamoilo sustituido en forma opcional, o
- (6) un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional; y

el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R^4 , seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo alquilo C_{1-6} , y
- (c) un grupo alcoxi C_{1-6} ,

o una sal del mismo.

[0051]

[6] El compuesto de cualquiera de los puntos mencionados con anterioridad [1] a [5], en el que

R^1 es

- (1) un grupo fenilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un átomo de halógeno, y
 - (ii) un grupo ciano,
- (2) un grupo cicloalquilo C_{5-6} sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un grupo hidroxi,

- (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo, y
- (iii) un grupo alcoxi C₁₋₆,
- (3) un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo,
- (4) un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno, o
- (5) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

R² es

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

R³ es

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

R⁴ es

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

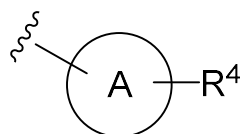
el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

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

o una sal del mismo.

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

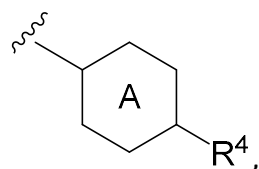
[0052]



[0053]

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

[0054]



[0055]

o una sal del mismo.

[0056]

[8] El compuesto de cualquiera de los puntos mencionados con anterioridad [1] a [7], en el que

R^1 es

(1) un grupo fenilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un átomo de halógeno, y
- (ii) un grupo ciano,

(2) un grupo cicloalquilo C_{5-6} sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo,

(3) un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo, o

(4) un grupo alquilo C_{1-6} sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

R^2 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno, o

(3) un grupo alquilo C_{1-6} ;

R^3 es

(1) un átomo de hidrógeno,

- (2) un átomo de halógeno,
 - (3) un grupo ciano,
 - (4) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (5) un grupo alcoxi C₁₋₆, o
 - (6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆;
- R⁴ es
- (1) un átomo de halógeno,
 - (2) un grupo ciano,
 - (3) un grupo alquilo C₁₋₆,
 - (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (5) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, o
 - (6) un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆; y

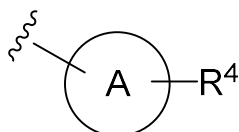
el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

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

o una sal del mismo.

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

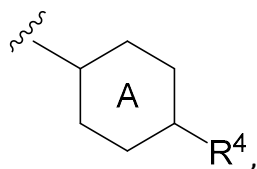
[0057]



[0058]

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

[0059]



[0060]

o una sal del mismo.

[0061]

[10] El compuesto de cualquiera de los puntos mencionados con anterioridad [1] a [9], en el que

R^1 es

- (1) un grupo cicloalquilo C_{5-6} sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo, o
- (2) un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo;

R^2 es

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

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

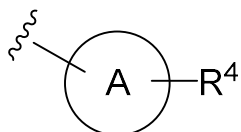
R^4 es

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

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

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

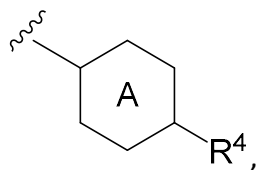
[0062]



[0063]

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

[0064]



[0065]

o una sal del mismo.

[0066]

[12] El compuesto de cualquiera de los puntos mencionados con anterioridad [1] a [11], en el que

R^1 es

- (1) un grupo ciclohexilo sustituido por un grupo hidroxilo, o
- (2) un grupo tetrahidropiraniilo sustituido por un grupo hidroxilo;

R^2 es

(1) un átomo de halógeno, o

(2) un grupo alquilo C_{1-6} ;

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

R^4 es

(1) un grupo alquilo C_{1-6} ,

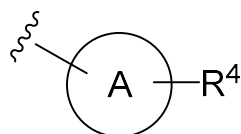
(2) un grupo alcoxi C_{1-6} , o

(3) un grupo pirazolilo; y

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

[13] El compuesto del punto mencionado con anterioridad [12], en el que la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:

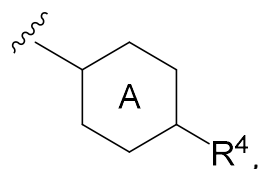
[0067]



[0068]

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

[0069]



[0070]

o una sal del mismo.

[0071]

[14] 2-[(3S,4S)-4-Hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona, o una sal del mismo.

[15] 4-Fluoro-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-5-metil-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona, o una sal del mismo.

[16] 2-((1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil)-4,5-dimetil-6-((6-metilpiridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona, o una sal del mismo.

[17] Un medicamento que comprende el compuesto de cualquiera de los puntos mencionados con anterioridad [1] a [16] o una sal del mismo.

[18] El medicamento del punto mencionado con anterioridad [17], el cual es un receptor colinérgico muscarínico M1 del modulador alostérico positivo.

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

[20] El compuesto de cualquiera de los puntos mencionados con anterioridad [1] a [16] o una sal del mismo para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, el dolor, el trastorno del sueño, la demencia de la enfermedad de Parkinson, o la demencia con cuerpos de Lewy.

[21] Un método de receptor colinérgico muscarínico M1 del modulador alostérico positivo en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto de cualquiera de los puntos mencionados con anterioridad [1] a [16] o una sal del mismo al mamífero.

[22] Un método para la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, el dolor, el trastorno del sueño, la demencia de la enfermedad de Parkinson, o la demencia con cuerpos de Lewy en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto de cualquiera de los puntos mencionados con anterioridad [1] a [16] o una sal del mismo al mamífero.

[23] El uso del compuesto de cualquiera de los puntos mencionados con anterioridad [1] a [16] o una sal del mismo para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, el dolor, el trastorno del sueño, la demencia de la enfermedad de Parkinson, o la demencia con cuerpos de Lewy.

Efecto de la Invención

[0072]

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

[0073]

(Descripción detallada de la invención)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0074]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0075]

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

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

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

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

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

[0076]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "sustituyente" incluyen un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidrocarburo sustituido en forma opcional, un grupo heterocíclico sustituido en forma opcional, un grupo acilo, un grupo amino sustituido en forma opcional, un grupo carbamoilo sustituido en forma

opcional, un grupo tiocarbamoilo sustituido en forma opcional, un grupo sulfamoilo sustituido en forma opcional, un grupo hidroxilo sustituido en forma opcional, un grupo sulfanilo (SH) sustituido en forma opcional y un grupo sililo sustituido en forma opcional.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidrocarbonado" (que incluyen "grupo hidrocarbonado" de "grupo hidrocarburo sustituido en forma opcional") está compuesto por un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo alquinilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄ y un grupo aralquilo C₇₋₁₆.

[0077]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidrocarbonado sustituido en forma opcional" incluyen un grupo hidrocarbonado que en forma opcional tiene sustituyentes seleccionados del siguientes Grupo de Sustituyentes A.

[Grupo de Sustituyentes A]

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo nitro,
- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo oxo,
- (5) un grupo hidroxilo,
- (6) un grupo alcoxi C₁₋₆ halogenado en forma opcional,
- (7) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ej., fenoxi, naftoxi),
- (8) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ (por ej., benciloxi),
- (9) un grupo heterociclilo aromático de 5 a 14 miembros (por ej., piridilo),
- (10) un grupo heterociclilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ej., morfolinilo, piperidinilo),
- (11) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (por ej., acetoxi, propanoilo),
- (12) un grupo aril-carbonilo C₆₋₁₄ (por ej., benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo),
- (13) un grupo alcoxi C₁₋₆ carbonilo (por ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo),
- (14) un grupo mono- o di-alquilo-C₁₋₆ carbamoilo (por ej., metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo),
- (15) un grupo aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ej., fenilcarbamoilo, naftilcarbamoilo),
- (16) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ej., nicotinoilo),
- (17) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ej., morfolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo),

- (18) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} halogenado en forma opcional (por ej., metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo),
- (19) un grupo arilsulfonilo C_{6-14} sustituido en forma opcional por un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., fenilsulfonilo, toluenosulfonilo),
- (20) un grupo alquiltio C_{1-6} halogenado en forma opcional,
- (21) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros,
- (22) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros,
- (23) un grupo formilo,
- (24) un grupo carboxi,
- (25) un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo halogenado en forma opcional,
- (26) un grupo aril C_{6-14} -carbonilo,
- (27) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros,
- (28) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros,
- (29) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo,
- (30) un grupo ariloxi C_{6-14} -carbonilo (por ej., feniloxycarbonilo, 1-naftiloxycarbonilo, 2-naftiloxycarbonilo),
- (31) un grupo aralquilo C_{7-16} -carbonilo (por ej., benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo),
- (32) un grupo carbamoilo,
- (33) un grupo tiocarbamoilo,
- (34) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -carbamoilo,
- (35) un grupo aril C_{6-14} -carbamoilo (por ej., fenilcarbamoilo),
- (36) un grupo heterociclilcarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ej., piridilcarbamoilo, tienilcarbamoilo),
- (37) un grupo heterociclilcarbamoilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ej., morfolinilcarbamoilo, piperidinilcarbamoilo),
- (38) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} halogenado en forma opcional,
- (39) un grupo arilsulfonilo C_{6-14} ,
- (40) un grupo heterociclilsulfonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ej., piridilsulfonilo, tienilsulfonilo),
- (41) un grupo alquilsulfinilo C_{1-6} halogenado en forma opcional,
- (42) un grupo arilsulfinilo C_{6-14} (por ej., fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo),
- (43) un grupo heterociclilsulfinilo aromático de 5 a 14 miembros (por ej., piridilsulfinilo, tienilsulfinilo),
- (44) un grupo amino,

- (45) un grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₆ (por ej., metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, N-etil-N-metilamino),
- (46) un grupo mono- o di-arilamino C₆₋₁₄ (por ej., fenilamino),
- (47) un grupo heterociclicilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ej., piridilamino),
- (48) un grupo aralquilamino C₇₋₁₆ (por ej., bencilamino),
- (49) un grupo formilamino,
- (50) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilamino (por ej., acetilamino, propanoilamino, butanoilamino),
- (51) un grupo (alquil C₁₋₆)(alquil C₁₋₆-carbonilo)amino (por ej., N-acetil-N-metilamino),
- (52) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilamino (por ej., fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino),
- (53) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilamino (por ej., metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, propoxycarbonilamino, butoxycarbonilamino, terc-butoxycarbonilamino),
- (54) un grupo aralquiloxi-carbonilamino C₇₋₁₆ (por ej., benciloxycarbonilamino),
- (55) un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ (por ej., metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),
- (56) un grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ sustituido en forma opcional por un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., fenilsulfonilamino, toluenosulfonilamino),
- (57) un grupo alquilo C₁₋₆ halogenado en forma opcional,
- (58) un grupo alquenilo C₂₋₆,
- (59) un grupo alquinilo C₂₋₆,
- (60) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,
- (61) un grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀ y
- (62) un grupo arilo C₆₋₁₄.

[0078]

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

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

[0079]

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

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

[0080]

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

Los ejemplos preferidos del "grupo heterocíclico no aromático" incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclico de 3 a 8 miembros tales como aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tetrahidroisotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidroisooxazolilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo,

dihidrotiopiraniilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropiridazinilo, dihidropiraniilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrotiopiraniilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepaniilo, diazepaniilo, azepinilo, oxepaniilo, azocaniilo, diazocaniilo y similares; y grupos heterocíclicos no aromáticos policíclicos (con preferencia bi o tricíclicos) condensado de 9 a 14 miembros tales como dihidrobenzofuraniilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzisotiazolilo, dihidronafto[2,3-b]tienilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, 4H-quinolizinilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, tetrahidrobenzazepinilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidro-fenantridinilo, hexahidrofenotiazinilo, hexahidrofenoxazinilo, tetrahidro-ftalazinilo, tetrahidro-naftiridinilo, tetrahidro-quinazolinilo, tetrahidro-cinnolinilo, tetrahidro-carbazolilo, tetrahidro-cannabinol- β -carbolinilo, tetrahidro-acridinilo, tetrahidro-fenazinilo, tetrahidro-tioxantenilo, octahidroisoquinolilo y similares.

[0081]

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

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

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico sustituido en forma opcional" incluyen un grupo heterocíclico que tiene en forma opcional sustituyentes seleccionados de entre el Grupo de Sustituyentes A mencionado.

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

[0082]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo sulfino, un grupo sulfo, un grupo sulfamoilo y un grupo fosfono, cada uno en forma opcional tiene "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, cada uno de los cuales tiene en forma opcional de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo

alcoxi C₁₋₆ halogenado en forma opcional, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo carbamoilo".

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

En la presente memoria, el grupo hidrocarburo-sulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo hidrocarburo, el grupo heterociclilsulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo heterocíclico, el grupo hidrocarburo-sulfinilo significa un grupo sulfinilo unido a un grupo hidrocarburo y el grupo heterociclilsulfinilo significa un grupo heterocíclico unido a un grupo sulfinilo.

Los ejemplos preferidos del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo alquenil C₂₋₆-carbonilo (por ej., crotonoilo), un grupo cicloalquil C₃₋₁₀-carbonilo (por ej., ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, cicloheptanocarbonilo), un grupo cicloalquenil C₃₋₁₀-carbonilo (por ej., 2-ciclohexenocarbonilo), un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo (por ej., feniloxycarbonilo, naftiloxycarbonilo), un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo (por ej., benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo), un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono- o di-alquenil C₂₋₆-carbamoilo (por ej., dialilcarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-carbamoilo (por ej., ciclopropilcarbamoilo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ej., fenilcarbamoilo), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, un grupo heterociclicarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ej., piridilcarbamoilo), un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-tiocarbamoilo (por ej., metiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alquenil C₂₋₆-tiocarbamoilo (por ej., dialiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-tiocarbamoilo (por ej., ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-tiocarbamoilo (por ej., feniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-tiocarbamoilo (por ej., benciltiocarbamoilo, fenetiltiocarbamoilo), un grupo heterociciltiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ej., piridiltiocarbamoilo), un grupo sulfino, un grupo alquilsulfinilo C₁₋₆ (por ej., metilsulfinilo, etilsulfinilo), un grupo sulfo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄, un grupo fosfono y un grupo mono- o di-alquilsosfona C₁₋₆ (por ej., dimetilsosfona, dietilsosfona, diisopropilsosfona, dibutilsosfona).

[0083]

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

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

[0084]

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

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

[0085]

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

Los ejemplos preferidos del grupo tiocarbamoilo sustituido en forma opcional incluyen un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-tiocarbamoilo (por ej., metiltiocarbamoilo, etiltiocarbamoilo, dimetiltiocarbamoilo, dietiltiocarbamoilo, N-etil-N-

metiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alquenil C₂₋₆-tiocarbamoilo (por ej., dialiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-tiocarbamoilo (por ej., ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-tiocarbamoilo (por ej., feniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-tiocarbamoilo (por ej., benciltiocarbamoilo, fenetiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbonil-tiocarbamoilo (por ej., acetiltiocarbamoilo, propioniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbonil-tiocarbamoilo (por ej., benzoiltiocarbamoilo) y un grupo heterociciltiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ej., piridiltiocarbamoilo).

[0086]

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

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

[0087]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidroxil sustituido en forma opcional" incluyen un grupo hidroxilo que en forma opcional tiene "un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,

un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ y un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄, cada uno de los cuales tiene en forma opcional de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes A".

Los ejemplos preferidos del grupo hidroxil sustituido en forma opcional incluyen un grupo hidroxil, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alqueniloxi C₂₋₆ (por ej., aliloxi, 2-buteniloxi, 2-penteniloxi, 3-hexeniloxi), un grupo cicloalquiloxi C₃₋₁₀ (por ej., ciclohexiloxi), un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ej., fenoxi, naftiloxi), un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆ (por ej., benciloxi, fenetiloxi), un grupo alquil C₁₋₆-carboniloxi (por ej., acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, pivaloiloxi), un grupo aril C₆₋₁₄-carboniloxi (por ej., benzoiloxi), un grupo aralquil C₇₋₁₆-carboniloxi (por ej., bencilcarboniloxi), un grupo heterociclilcarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ej., nicotinoiloxi), un grupo heterociclilcarboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ej., piperidinilcarboniloxi), un alcoxi C₁₋₆-carboniloxi grupo (por ej., terc-butoxicarboniloxi), un grupo heterocicliloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ej., piridiloxi), un grupo carbamoiloxi, un grupo alquil C₁₋₆-carbamoiloxi (por ej., metilcarbamoiloxi), un grupo aralquilo-carbamoiloxi C₇₋₁₆ (por ej., bencilcarbamoiloxi), un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₆ (por ej., metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi) y un grupo arilsulfoniloxi C₆₋₁₄ (por ej., fenilsulfoniloxi).

[0088]

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

Los ejemplos preferidos del grupo sulfanilo sustituido en forma opcional incluyen un grupo sulfanilo (-SH), un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo alquenoiltio C₂₋₆ (por ej., aliltio, 2-buteniltio, 2-penteniltio, 3-hexeniltio), un grupo cicloalquiltio C₃₋₁₀ (por ej., ciclohexiltio), un grupo ariltio C₆₋₁₄ (por ej., feniltio, naftiltio), un grupo aralquiltio C₇₋₁₆ (por ej., benciltio, fenetiltio), un grupo alquil-C₁₋₆-carboniltio (por ej., acetiltio, propioniltio, butiriltio,

isobutiriltio, pivaloiltio), un grupo aril C₆₋₁₄-carboniltio (por ej., benzoiltio), un grupo heterociciltio aromático de 5 a 14 miembros (por ej., piridiltio) y un grupo tio halogenado (por ej., pentafluorotio).

[0089]

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

Los ejemplos preferidos del grupo sililo sustituido en forma opcional incluyen un grupo tri-alquilsililo C₁₋₆ (por ej., trimetilsililo, terc-butil(dimetil)sililo).

[0090]

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

[0091]

R¹ un grupo cíclico de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido en forma opcional.

[0092]

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

[0093]

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

[0094]

Los ejemplos del "grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros" ejemplificado como el "grupo cíclico de 5 o 6 miembros" incluyen un grupo

heterocíclico monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros que contiene, como un átomo constituyente del anillo, además de un átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y los ejemplos específicos de los mismos incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos no aromáticos de 5 o 6 miembros tales como tetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tetrahidroisotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidroisoxazolilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, dihidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropiridazinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y similares.

[0095]

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

[0096]

R¹ con preferencia es

- (1) un grupo fenilo sustituido en forma opcional,
- (2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ sustituido en forma opcional,
- (3) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional,
- (4) un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional, o
- (5) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido en forma opcional.

[0097]

R¹ con mayor preferencia es

(1) un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo), un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ej., tetrahidropiranilo) o un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o de 6 miembros (por ej., piridilo), cada uno de los cuales está sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (ii) un grupo ciano,
- (iii) un grupo hidroxilo,

- (iv) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo, y
 - (v) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., metoxi), o
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un grupo hidroxilo, y
 - (ii) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros) (por ej., tetrahidrofurilo).

[0098]

R¹ con mayor preferencia adicional es

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

[0099]

R¹ aún con mayor preferencia es

- (1) un grupo fenilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y
 - (ii) un grupo ciano,

(2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un grupo hidroxilo,
 - (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo, y
 - (iii) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., metoxi),
- (3) un grupo tetrahidropirano sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo,
- (4) un grupo piridilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro), o
- (5) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un grupo hidroxilo, y
 - (ii) un grupo tetrahidrofurilo.

[0100]

En otra realización, R¹ con mayor preferencia es

(1) un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo), un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ej., tetrahidropirano) o un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ej., piridilo), cada uno de los cuales está sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro),
 - (ii) un grupo ciano, y
 - (iii) un grupo hidroxilo, o
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un grupo hidroxilo, y
 - (ii) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros) (por ej., tetrahidrofurilo).

[0101]

En esta realización, R¹ con mayor preferencia adicional es

- (1) un grupo fenilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y
 - (ii) un grupo ciano,

- (2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo,
- (3) un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ej., tetrahidropirano) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo,
- (4) un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ej., piridilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro), o
- (5) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un grupo hidroxilo, y
 - (ii) un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (por ej., tetrahidrofurilo).

[0102]

En esta realización, R¹ aún con mayor preferencia es

- (1) un grupo fenilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y
 - (ii) un grupo ciano,
- (2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo,
- (3) un grupo tetrahidropirano sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo,
- (4) un grupo piridilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro), o
- (5) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un grupo hidroxilo, y
 - (ii) un grupo tetrahidrofurilo.

[0103]

En otra realización, R¹ con preferencia es

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

[0104]

En esta realización, R¹ con mayor preferencia es

(1) un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) o un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ej., tetrahidropirano), cada uno de los cuales está sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (ii) un grupo ciano, y
- (iii) un grupo hidroxilo, o

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo, isobutilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un grupo hidroxilo, y
- (ii) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros) (por ej., tetrahidrofurilo).

[0105]

En esta realización, R¹ con mayor preferencia adicional es

(1) un grupo fenilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y
- (ii) un grupo ciano,

(2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo,

(3) un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ej., tetrahidropirano) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo, o

(4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo, isobutilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

[0106]

En esta realización, R¹ aún con mayor preferencia es

(1) un grupo fenilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y
- (ii) un grupo ciano,

(2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo,

(3) un grupo tetrahidropirano sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo, o

(4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo, isobutilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un grupo hidroxilo, y
- (ii) un grupo tetrahidrofurilo.

[0107]

En otra realización, R¹ aún con mayor preferencia es

- (1) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (por ej., ciclohexilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo, o
- (2) un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ej., tetrahidropirano) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo.

[0108]

En esta realización, R¹ incluso con mayor preferencia es

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

[0109]

En esta realización, R¹ con preferencia en particular es

- (1) un grupo ciclohexilo sustituido por un grupo hidroxilo, o
- (2) un grupo tetrahidropirano sustituido por un grupo hidroxilo.

[0110]

R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido en forma opcional, un grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido en forma opcional o un grupo cicloalquilo C₃₋₆ sustituido en forma opcional.

[0111]

Los ejemplos del "grupo cicloalquilo C₃₋₆" del "grupo cicloalquilo C₃₋₆ sustituido en forma opcional" para R² o R³ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

[0112]

El "grupo alquilo C₁₋₆" del "grupo alquilo C₁₋₆ sustituido en forma opcional", el "grupo alcoxi C₁₋₆" del "grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido en forma opcional" y el "grupo cicloalquilo C₃₋₆" del "grupo cicloalquilo C₃₋₆ sustituido en forma opcional" para R² o R³ cada uno tiene en forma opcional de 1 a 5 (con preferencia de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen el Grupo de Sustituyentes A mencionado con anterioridad. Cuando el número de los sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

[0113]

R^2 con preferencia es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro), o
- (3) un grupo alquilo C_{1-6} sustituido en forma opcional (por ej., metilo).

[0114]

R^2 con mayor preferencia es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor), o
- (3) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo).

[0115]

R^2 con mayor preferencia adicional es

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

[0116]

R^3 con preferencia es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro),
- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo alquilo C_{1-6} sustituido en forma opcional (por ej., metilo, etilo),
- (5) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi), o
- (6) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ej., ciclopropilo).

[0117]

R^3 con mayor preferencia es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro),
- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo, etilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (5) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi), o
- (6) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ej., ciclopropilo).

[0118]

R^3 con mayor preferencia adicional es

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

- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (5) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., metoxi), o
- (6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ej., ciclopropilo).

[0119]

R³ con preferencia en particular es un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo).

[0120]

R⁴ es un átomo de halógeno, Un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido en forma opcional, un grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido en forma opcional, un grupo carbamoilo sustituido en forma opcional o un grupo cíclico de 3 a 8 miembros sustituido en forma opcional.

[0121]

Los ejemplos del "grupo cíclico de 3 a 8 miembros" del "grupo cíclico de 3 a 8 miembros sustituido en forma opcional" para R⁴ incluyen un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo cicloalquenilo C₃₋₈, un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros, un grupo monocíclico heterocíclico no aromático de 3 a 8 miembros y similares, y se prefiere un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros.

[0122]

Los ejemplos del "grupo cicloalquilo C₃₋₈" ejemplificado de acuerdo con el "grupo cíclico de 3 a 8 miembros" mencionado con anterioridad, incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo y similares.

[0123]

Los ejemplos del "grupo cicloalquenilo C₃₋₈" ejemplificado de acuerdo con el "grupo cíclico de 3 a 8 miembros" mencionado con anterioridad, incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

[0124]

Los ejemplos del "grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros" ejemplificado de acuerdo con el "grupo cíclico de 3 a 8 miembros" mencionado con anterioridad, incluyen un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene, como un átomo constituyente del anillo, además de un átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y los ejemplos específicos de los mismos incluyen aquellos

ejemplificados como el "grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros", de entre los ejemplos preferidos mencionados con anterioridad del "grupo heterocíclico aromático".

[0125]

Los ejemplos del "grupo monocíclico heterocíclico no aromático de 3 a 8 miembros" ejemplificado de acuerdo con el "grupo cíclico de 3 a 8 miembros" mencionado con anterioridad, incluyen un grupo monocíclico heterocíclico no aromático de 3 a 8 miembros que contiene, como un átomo constituyente del anillo, además de un átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y los ejemplos específicos de los mismos incluyen aquellos ejemplificados como el "grupo monocíclico heterocíclico no aromático de 3 a 8 miembros", de entre los ejemplos preferidos mencionados con anterioridad del "grupo heterocíclico no aromático".

[0126]

El "grupo alquilo C₁₋₆" del "grupo alquilo C₁₋₆ sustituido en forma opcional", el "grupo alcoxi C₁₋₆" del "grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido en forma opcional" y el "grupo cíclico de 3 a 8 miembros" del "grupo cíclico de 3 a 8 miembros sustituido en forma opcional" para R⁴ cada uno tiene en forma opcional de 1 a 5 (con preferencia de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen el Grupo de Sustituyentes A mencionado con anterioridad. Cuando el número de los sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

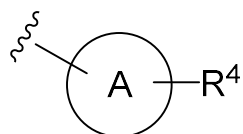
[0127]

R⁴ con preferencia está unido al átomo de carbono en la posición P (posición 4) en el "anillo aromático de 6 miembros" del "anillo aromático de 6 miembros sustituido en forma opcional y adicional" por un Anillo A (es decir, en la posición P (posición 4) en relación con el sitio de unión del oxoisindolinilmetilo en la fórmula (I)).

[0128]

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

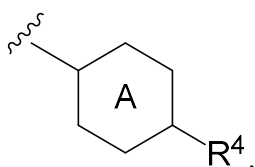
[0129]



[0130]

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

[0131]



[0132]

R^4 con preferencia es

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C_{1-6} ,
- (4) un grupo alcoxi C_{1-6} sustituido en forma opcional,
- (5) un grupo carbamoilo sustituido en forma opcional, o
- (6) un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional.

[0133]

R^4 con mayor preferencia es

- (1) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo, etilo),
- (4) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi, etoxi, isopropoxi) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (5) un grupo carbamoilo,
- (6) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -carbamoilo (por ej., metilcarbamoilo), o
- (7) un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ej., pirazolilo, piridilo, triazolilo, piridazinilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (por ej., metilo).

[0134]

R^4 con mayor preferencia adicional es

- (1) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo, etilo),
- (4) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi, etoxi, isopropoxi) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (5) un grupo carbamoilo,
- (6) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -carbamoilo (por ej., metilcarbamoilo),

- (7) un grupo pirazolilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo),
- (8) un grupo piridilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo),
- (9) un grupo triazolilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo), o
- (10) un grupo piridazinilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo).

[0135]

En otra realización, R⁴ con mayor preferencia es

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

[0136]

En esta realización, R⁴ con mayor preferencia adicional es

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

(10) un grupo piridazinilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo).

[0137]

En otra realización, R⁴ con mayor preferencia es

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

[0138]

En esta realización, R⁴ con mayor preferencia adicional es

- (1) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo),
- (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., metoxi) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (5) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ej., metilcarbamoilo),
- (6) un grupo pirazolilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo),
- (7) un grupo piridilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo), o
- (8) un grupo triazolilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo).

[0139]

En otra realización, R⁴ con mayor preferencia adicional es

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

[0140]

R⁴ con preferencia en particular es

- (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo),

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

(3) un grupo pirazolilo.

[0141]

el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros sustituido en forma opcional y adicional.

Los ejemplos del "anillo aromático de 6 miembros" del "anillo aromático de 6 miembros sustituido en forma opcional y adicional" por un Anillo A incluyen un anillo de benceno, un anillo de piridina, un anillo de piridazina, un anillo de pirimidina, un anillo de pirazina, un anillo de triazina y similares, se prefieren un anillo de benceno y un anillo de piridina.

[0142]

El "anillo aromático de 6 miembros" del "anillo aromático de 6 miembros sustituido en forma opcional y adicional" por un Anillo A tiene en forma opcional de 1 a 4 (con preferencia de 1 a 3) sustituyentes, además de R⁴, en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen el Grupo de Sustituyentes A mencionado con anterioridad. Cuando el número de los sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

[0143]

El Anillo A con preferencia es un Anillo aromático de 6 miembros (por ej., un anillo de benceno, un anillo de piridina) sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo),
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., metoxi),
- (d) un grupo ciano,
- (e) un grupo carbamoilo,
- (f) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ej., metilcarbamoilo), y
- (G) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros) (por ej., pirazolilo, triazolilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo).

[0144]

El Anillo A con mayor preferencia es un anillo aromático de 6 miembros (por ej., un anillo de benceno, un anillo de piridina) sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

- (b) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo),
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., metoxi),
- (d) un grupo ciano,
- (e) un grupo carbamoilo,
- (f) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ej., metilcarbamoilo),
- (G) un grupo pirazolilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo), y
- (h) un grupo triazolilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo).

[0145]

El Anillo A aún con mayor preferencia es

(1) un anillo de benceno sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo),
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., metoxi),
- (d) un grupo ciano,
- (e) un grupo carbamoilo,
- (f) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ej., metilcarbamoilo),
- (G) un grupo pirazolilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo), y
- (h) un grupo triazolilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo), o

(2) un anillo de piridina.

[0146]

En otra realización, el anillo A con preferencia es un anillo aromático de 6 miembros (por ej., un anillo de benceno, un anillo de piridina) sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo),
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., metoxi),
- (d) un grupo ciano,
- (e) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ej., metilcarbamoilo), y
- (f) un grupo aromático de 5 a 14 miembros heterocíclico (con preferencia un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros) (por ej., pirazolilo).

[0147]

En esta realización, el anillo A con mayor preferencia es un anillo aromático de 6 miembros (por ej., un anillo de benceno, un anillo de piridina) sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R^4 , seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (b) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi),
- (c) un grupo ciano,
- (d) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -carbamoilo (por ej., metilcarbamoilo), y
- (e) un grupo aromático de 5 a 14 miembros heterocíclico (con preferencia un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros) (por ej., pirazolilo).

[0148]

En esta realización, el anillo A con mayor preferencia adicional es un anillo aromático de 6 miembros (por ej., un anillo de benceno, un anillo de piridina) sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R^4 , seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (b) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi),
- (c) un grupo ciano,
- (d) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -carbamoilo (por ej., metilcarbamoilo), y
- (e) un grupo pirazolilo.

[0149]

En esta realización, el anillo A aún con mayor preferencia es

(1) un anillo de benceno sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R^4 , seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (b) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi),
- (c) un grupo ciano,
- (d) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -carbamoilo (por ej., metilcarbamoilo), y
- (e) un grupo pirazolilo, o

(2) un anillo de piridina.

[0150]

En otra realización, el anillo A con preferencia es un anillo aromático de 6 miembros (por ej., un anillo de benceno, un anillo de piridina) sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R^4 , seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (b) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo), y

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

[0151]

En esta realización, el anillo A con mayor preferencia es

(1) un anillo de benceno sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

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

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

(2) un anillo de piridina.

[0152]

En otra realización, el anillo A con preferencia es un anillo aromático de 6 miembros (por ej., un anillo de benceno, un anillo de piridina) sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

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

[0153]

En esta realización, el anillo A con mayor preferencia es

(1) un anillo de benceno sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

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

(2) un anillo de piridina.

[0154]

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

[0155]

Los ejemplos preferidos del compuesto (I) incluyen los siguientes compuestos.

[0156]

[Compuesto A-1]

El Compuesto (I) en el que

R¹ es

(1) un grupo fenilo sustituido en forma opcional,

(2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ sustituido en forma opcional,

(3) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional,

(4) un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional, o

(5) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido en forma opcional;

R² es

(1) un átomo de hidrógeno,

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

(3) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido en forma opcional (por ej., metilo);

R³ es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro),

(3) un grupo ciano,

(4) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido en forma opcional (por ej., metilo, etilo),

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

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

R⁴ es

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo alquilo C₁₋₆,

(4) un grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido en forma opcional,

(5) un grupo carbamoilo sustituido en forma opcional, o

(6) un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional; y

el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros (por ej., un anillo de benceno, un anillo de piridina) sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

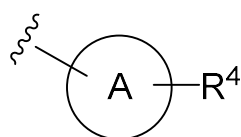
(a) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

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

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

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

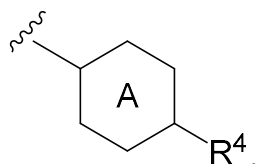
[0157]



[0158]

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

[0159]



[0160]

[Compuesto A-2]

El Compuesto (I) en el que

R^1 es

(1) un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo C_{5-6} (ciclopentilo, ciclohexilo), un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ej., tetrahidropiraniilo) o un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ej., piridilo), cada uno de los cuales está sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (ii) un grupo ciano,
- (iii) un grupo hidroxilo,
- (iv) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo, y
- (v) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi), o

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un grupo hidroxilo, y
- (ii) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros) (por ej., tetrahidrofurilo);

R^2 es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor), o
- (3) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo);

R^3 es

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

(4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo, etilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

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

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

R⁴ es

(1) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(2) un grupo ciano,

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

(4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., metoxi, etoxi, isopropoxi) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

(5) un grupo carbamoilo,

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

(7) un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ej., pirazolilo, piridilo, triazolilo, piridazinilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo); y

el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros (por ej., un anillo de benceno, un anillo de piridina) sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

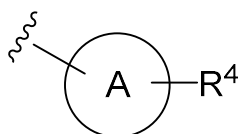
(a) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

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

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

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

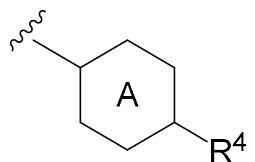
[0161]



[0162]

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

[0163]



[0164]

[Compuesto A-3]

El Compuesto (I) en el que

R^1 es

- (1) un grupo fenilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y
 - (ii) un grupo ciano,
- (2) un grupo cicloalquilo C_{5-6} (ciclopentilo, ciclohexilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un grupo hidroxilo,
 - (ii) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo, y
 - (iii) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi),
- (3) un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ej., tetrahidropirano) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo,
- (4) un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ej., piridilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro), o
- (5) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un grupo hidroxilo, y
 - (ii) un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (por ej., tetrahidrofurilo);

R^2 es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor), o
- (3) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo);

R^3 es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro),
- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo, etilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (5) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi), o
- (6) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ej., ciclopropilo);

R^4 es

- (1) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro),

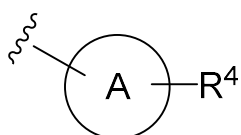
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo, etilo),
- (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., metoxi, etoxi, isopropoxi) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (5) un grupo carbamoilo,
- (6) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo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

el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros (por ej., un anillo de benceno, un anillo de piridina) sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

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

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

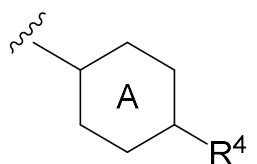
[0165]



[0166]

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

[0167]



[0168]

[Compuesto A-4]

El Compuesto (I) en el que

R¹ es

- (1) un grupo fenilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y
 - (ii) un grupo ciano,

(2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un grupo hidroxilo,
- (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo, y
- (iii) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., metoxi),

(3) un grupo tetrahidropirano sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo,

(4) un grupo piridilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro), o

(5) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un grupo hidroxilo, y
- (ii) un grupo tetrahydrofurilo;

R² es

(1) un átomo de hidrógeno,

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

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

R³ es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro),

(3) un grupo ciano,

(4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo, etilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

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

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

R⁴ es

(1) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(2) un grupo ciano,

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

(4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., metoxi, etoxi, isopropoxi) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

(5) un grupo carbamoilo,

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

(7) un grupo pirazolilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo),

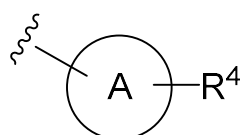
- (8) un grupo piridilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo),
- (9) un grupo triazolilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo), o
- (10) un grupo piridazinilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo); y

el Anillo A es

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

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

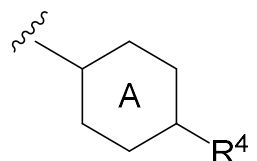
[0169]



[0170]

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

[0171]



[0172]

[Compuesto B-1]

El Compuesto (I) en el que

R¹ es

- (1) un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo), un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ej., tetrahidropiraniilo) o un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ej., piridilo), cada uno de los cuales está sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo ciano, y
(iii) un grupo hidroxilo, o
(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un grupo hidroxilo, y
- (ii) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros) (por ej., tetrahidrofurilo);

R² es

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

R³ es

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

R⁴ es

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

el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros (por ej., un anillo de benceno, un anillo de piridina) sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

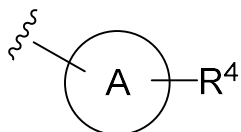
- (a) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

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

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

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

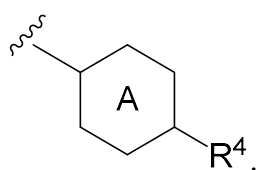
[0173]



[0174]

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

[0175]



[0176]

[Compuesto B-2]

El Compuesto (I) en el que

R¹ es

(1) un grupo fenilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

(ii) un grupo ciano,

(2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo,

(3) un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ej., tetrahidropirranilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo,

(4) un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ej., piridilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro), o

(5) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxilo, y

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

R² es

(1) un átomo de hidrógeno,

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

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

R³ es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro),

(3) un grupo ciano,

(4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo, etilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

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

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

R⁴ es

(1) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(2) un grupo ciano,

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

(4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., metoxi, etoxi) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

(5) un grupo carbamoilo,

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

(7) un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ej., pirazolilo, piridilo, triazolilo, piridazinilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo); y

el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros (por ej., un anillo de benceno, un anillo de piridina) sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

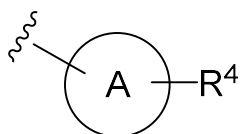
(a) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

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

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

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

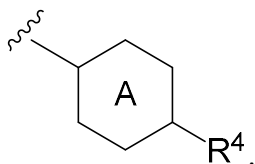
[0177]



[0178]

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

[0179]



[0180]

[Compuesto B-3]

El Compuesto (I) en el que

R^1 es

(1) un grupo fenilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

(ii) un grupo ciano,

(2) un grupo cicloalquilo C_{5-6} (ciclopentilo, ciclohexilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo,

(3) un grupo tetrahidropiraniilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo,

(4) un grupo piridilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro), o

(5) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxilo, y

(ii) un grupo tetrahidrofurilo;

R^2 es

(1) un átomo de hidrógeno,

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

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

R^3 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro),

(3) un grupo ciano,

(4) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo, etilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

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

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

R^4 es

(1) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(2) un grupo ciano,

- (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo, etilo),
- (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., metoxi, etoxi) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (5) un grupo carbamoilo,
- (6) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ej., metilcarbamoilo),
- (7) un grupo pirazolilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo),
- (8) un grupo piridilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo),
- (9) un grupo triazolilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo), o
- (10) un grupo piridazinilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo); y

el Anillo A es

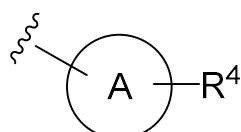
- (1) un anillo de benceno sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

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

- (2) un anillo de piridina.

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

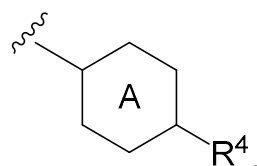
[0181]



[0182]

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

[0183]



[0184]

[Compuesto C-1]

El Compuesto (I) en el que

R^1 es

- (1) un grupo fenilo sustituido en forma opcional,
- (2) un grupo cicloalquilo C_{5-6} sustituido en forma opcional,
- (3) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional, o
- (4) un grupo alquilo C_{1-6} sustituido en forma opcional;

R^2 es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro), o
- (3) un grupo alquilo C_{1-6} sustituido en forma opcional (por ej., metilo);

R^3 es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro),
- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo alquilo C_{1-6} sustituido en forma opcional (por ej., metilo),
- (5) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi), o
- (6) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ej., ciclopropilo);

R^4 es

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C_{1-6} ,
- (4) un grupo alcoxi C_{1-6} sustituido en forma opcional,
- (5) un grupo carbamoilo sustituido en forma opcional, o
- (6) un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional; y

el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros (por ej., un anillo de benceno, un anillo de piridina) sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R^4 , seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y
- (b) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi).

[0185]

[Compuesto Ca-1]

El Compuesto (I) en el que

R^1 es

- (1) un grupo fenilo sustituido en forma opcional,
- (2) un grupo cicloalquilo C_{5-6} sustituido en forma opcional,

- (3) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional, o
- (4) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido en forma opcional;

R² es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro), o
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido en forma opcional (por ej., metilo);

R³ es

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

R⁴ es

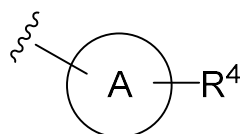
- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido en forma opcional,
- (5) un grupo carbamoilo sustituido en forma opcional, o
- (6) un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional;

el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros (por ej., un anillo de benceno, un anillo de piridina) sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

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

la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:

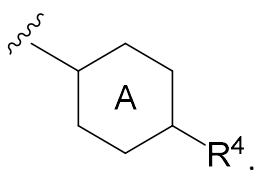
[0186]



[0187]

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

[0188]



[0189]

[Compuesto C-2]

El Compuesto (I) en el que

R^1 es

(1) un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo C_{5-6} (ciclopentilo, ciclohexilo) o un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ej., tetrahidropirano), cada uno de los cuales está sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (ii) un grupo ciano, y
- (iii) un grupo hidroxilo, o

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo, isobutilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un grupo hidroxilo, y
- (ii) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros) (por ej., tetrahidrofurilo);

R^2 es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor), o
- (3) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo);

R^3 es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro),
- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (5) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi), o
- (6) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ej., ciclopropilo);

R^4 es

- (1) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor),
- (2) un grupo ciano,

- (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo),
- (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., metoxi) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (5) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ej., metilcarbamoilo), o
- (6) un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ej., pirazolilo, piridilo, triazolilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo); y

el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros (por ej., un anillo de benceno, un anillo de piridina) sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

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

[0190]

[Compuesto Ca-2]

El Compuesto (I) en el que

R¹ es

(1) un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) o un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ej., tetrahidropirano), cada uno de los cuales está sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (ii) un grupo ciano, y
- (iii) un grupo hidroxilo, o

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo, isobutilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un grupo hidroxilo, y
- (ii) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros) (por ej., tetrahidrofurilo);

R² es

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

R³ es

- (1) un átomo de hidrógeno,

- (2) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro),
- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (5) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., metoxi), o
- (6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ej., ciclopropilo);

R⁴ es

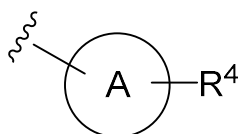
- (1) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor),
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo),
- (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., metoxi) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (5) un grupo mono- o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

el Anillo A es un Anillo aromático de 6 miembros (por ej., un anillo de benceno, un anillo de piridina) sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

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

la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:

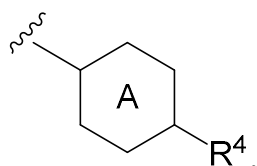
[0191]



[0192]

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

[0193]



[0194]

[Compuesto C-3]

El Compuesto (I) en el que

R^1 es

- (1) un grupo fenilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y
 - (ii) un grupo ciano,
- (2) un grupo cicloalquilo C_{5-6} (ciclopentilo, ciclohexilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo,
- (3) un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ej., tetrahidropirano) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo, o
- (4) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo, isobutilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un grupo hidroxilo, y
 - (ii) un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (por ej., tetrahidrofuranilo);

R^2 es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor), o
- (3) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo);

R^3 es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro),
- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (5) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi), o
- (6) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ej., ciclopropilo);

R^4 es

- (1) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo),
- (4) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (5) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -carbamoilo (por ej., metilcarbamoilo), o
- (6) un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ej., pirazolilo, piridilo, triazolilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (por ej., metilo); y

el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros (por ej., un anillo de benceno, un anillo de piridina) sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

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

[0195]

[Compuesto Ca-3]

El Compuesto (I) en el que

R¹ es

(1) un grupo fenilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

(ii) un grupo ciano,

(2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo,

(3) un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ej., tetrahidropirano) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo, o

(4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo, isobutilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxilo, y

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

R² es

(1) un átomo de hidrógeno,

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

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

R³ es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro),

(3) un grupo ciano,

(4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

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

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

R⁴ es

(1) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro),

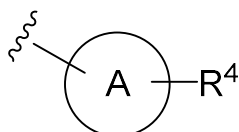
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo),
- (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., metoxi) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (5) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ej., metilcarbamoilo), o
- (6) un grupo monocíclico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

el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros (por ej., un anillo de benceno, un anillo de piridina) sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

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

la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:

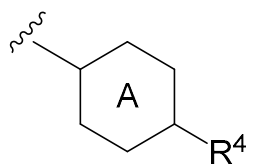
[0196]



[0197]

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

[0198]



[0199]

[Compuesto C-4]

El Compuesto (I) en el que

R¹ es

- (1) un grupo fenilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y
 - (ii) un grupo ciano,
- (2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo,
- (3) un grupo tetrahidropiranilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo, o

(4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo, isobutilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un grupo hidroxilo, y
- (ii) un grupo tetrahidrofurilo;

R² es

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

R³ es

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

R⁴ es

- (1) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo),
- (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., metoxi) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),
- (5) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ej., metilcarbamoilo),
- (6) un grupo pirazolilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo),
- (7) un grupo piridilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo), o
- (8) un grupo triazolilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo); y

el Anillo A es

(1) un anillo de benceno sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

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

(2) un anillo de piridina.

[0200]

[Compuesto Ca-4]

El Compuesto (I) en el que

R^1 es

(1) un grupo fenilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

(ii) un grupo ciano,

(2) un grupo cicloalquilo C_{5-6} (ciclopentilo, ciclohexilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo,

(3) un grupo tetrahidropirano sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo, o

(4) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo, isobutilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxilo, y

(ii) un grupo tetrahydrofurilo;

R^2 es

(1) un átomo de hidrógeno,

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

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

R^3 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro),

(3) un grupo ciano,

(4) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

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

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

R^4 es

(1) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo),

(4) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi) sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

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

(6) un grupo pirazolilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (por ej., metilo),

(7) un grupo piridilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (por ej., metilo), o

(8) un grupo triazolilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (por ej., metilo);

el Anillo A es

(1) un anillo de benceno sustituido en forma opcional y adicional por 1 a 3 sustituyentes, además de R^4 , seleccionados de

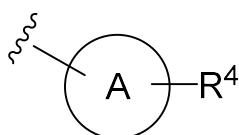
(a) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

(b) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi), o

(2) un anillo de piridina; y

la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:

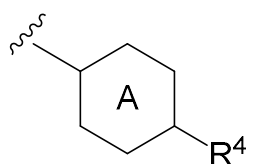
[0201]



[0202]

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

[0203]



[0204]

[Compuesto D-1]

El Compuesto (I) en el que

R^1 es

(1) un grupo cicloalquilo C_{5-6} (por ej., ciclohexilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo, o

(2) un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ej., tetrahidropiraniilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo;

R^2 es

(1) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor), o

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo);

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

R^4 es

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo),

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

(3) un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ej., pirazolilo); y

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

[0205]

[Compuesto Da-1]

El Compuesto (I) en el que

R¹ es

(1) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (por ej., ciclohexilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo, o

(2) un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ej., tetrahidropiraniilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 grupos hidroxilo;

R² es

(1) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor), o

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

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

R⁴ es

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

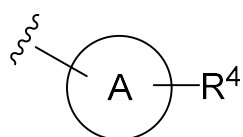
(2) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., metoxi), o

(3) un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ej., pirazolilo);

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

la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:

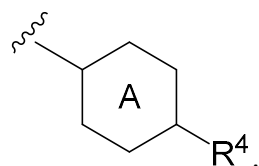
[0206]



[0207]

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

[0208]



[0209]

[Compuesto D-2]

El Compuesto (I) en el que

R^1 es

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

R^2 es

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

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

R^4 es

- (1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo),
- (2) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi), o
- (3) un grupo pirazolilo; y

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

[0210]

[Compuesto Da-2]

El Compuesto (I) en el que

R^1 es

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

R^2 es

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

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

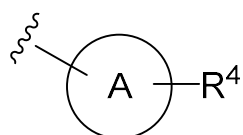
R^4 es

- (1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo),
- (2) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi), o
- (3) un grupo pirazolilo;

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

la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:

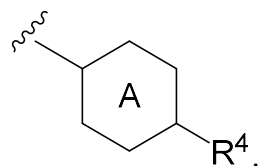
[0211]



[0212]

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

[0213]



[0214]

[Compuesto E]

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

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

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

[0215]

Cuando el compuesto (I) está en forma de una sal, los ejemplos de tales sales incluyen sales con base inorgánica, una sal de amonio, sales con una base orgánica, sales con ácido inorgánico, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos, y similares.

[0216]

Los ejemplos preferidos de la sal con base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario y similares; una sal de aluminio, y similares.

[0217]

Los ejemplos preferidos de la sal con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares.

[0218]

Los ejemplos preferidos de la sal con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.

[0219]

Los ejemplos preferidos de la sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido

tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, p-toluenosulfónico ácido y similares.

[0220]

Los ejemplos preferidos de la sal con aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares.

[0221]

Los ejemplos preferidos de la sal con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

[0222]

Entre estas sales, se prefiere una sal aceptable para uso farmacéutico. Cuando un compuesto tiene un grupo funcional básico, los ejemplos preferidos de la sal aceptable para uso farmacéutico incluyen sales con ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Además, cuando un compuesto tiene un grupo funcional ácido, los ejemplos del mismo incluyen sales inorgánicas tales como sales de metales alcalinos (por ej., sal de sodio, sal de potasio, etc.), sales de metales alcalinotérreos (por ej., sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, etc.) y similares, sal de amonio y similares.

[0223]

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

El compuesto (I) puede ser un cocrystal o una sal de cocrystal aceptable para uso farmacéutico. En la presente memoria, el cocrystal o la sal de cocrystal significa una sustancia cristalina que consiste en dos o más sustancias particulares que son sólidas a temperatura ambiente, cada una con diferentes propiedades físicas (por ej., estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad, estabilidad, etc.). La sal de cocrystal y el cocrystal se puede producir por medio del método de cocrystalización conocido *per se*.

El Compuesto (I) abarca solvatos (por ej., hidrato) y no solvatos dentro del alcance del mismo. El compuesto (I) puede ser un compuesto marcado o sustituido con un isótopo (por ej., ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I). Se puede utilizar un compuesto marcado con o sustituido por un isótopo, por ejemplo, como un trazador utilizado para la Tomografía por Emisión de Positrones (PET, por sus siglas en inglés) (trazador de PET), y es útil en el campo del diagnóstico médico y similares.

[0224]

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

[0225]

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

[0226]

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

[0227]

Cuando el compuesto obtenido en cada paso es una forma libre, se puede convertir en la sal de objetivo de acuerdo con un método conocido per se. Cuando el compuesto obtenido en cada paso es una sal, se puede convertir en la forma libre objetivo o la otra sal de acuerdo con un método conocido per se.

[0228]

El compuesto obtenido en cada paso se puede utilizar directamente como la mezcla de reacción o como un producto bruto para la próxima reacción. En forma alternativa, el compuesto obtenido en cada paso se puede aislar y purificar de una mezcla de reacción de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, un medio de separación tal como concentración, cristalización, recristalización, destilación, extracción con solvente, destilación fraccionada, cromatografía en columna y similares.

[0229]

Cuando el compuesto de materia prima y el reactivo utilizado en cada paso están comercialmente disponibles, también se puede utilizar directamente el producto disponible en el mercado.

[0230]

En la reacción en cada paso, si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y el solvente a utilizar, por lo general es de 1 min a 48 horas, con preferencia de 10 min a 8 horas, a menos que se especifique lo contrario.

[0231]

En la reacción en cada paso, si bien la temperatura de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y el solvente a utilizar, por lo general es de -78 °C a 300 °C, con preferencia de -78 °C a 150 °C, a menos que se especifique lo contrario.

[0232]

En la reacción en cada paso, si bien la presión varía dependiendo de la clase del reactivo y el solvente a utilizar, por lo general es de 1 atm a 20 atm, con preferencia de 1 atm a 3 atm, a menos que se especifique lo contrario.

[0233]

Se puede utilizar un sintetizador de microondas tal como Initiator fabricado por Biotage y similares para la reacción en cada paso. Si bien la temperatura de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y el solvente a utilizar, por lo general es de temperatura ambiente a 300 °C, con preferencia de 50 °C a 250 °C, a menos que se especifique lo contrario. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y el solvente a utilizar, por lo general es de 1 min a 48 horas, con preferencia de 1 min a 8 horas, a menos que se especifique lo contrario.

[0234]

En la reacción en cada paso, el reactivo se utiliza en una cantidad de 0,5 equivalentes a 20 equivalentes, con preferencia de 0,8 equivalentes a 5 equivalentes, en relación con el sustrato, a menos que se especifique lo contrario. Cuando el reactivo se utiliza como un catalizador, el reactivo se utiliza en una cantidad de 0,001 equivalentes a 1 equivalentes, con preferencia de 0,01 equivalentes a 0,2 equivalentes, en relación con el sustrato. Cuando el reactivo se utiliza como un solvente de reacción, el reactivo se utiliza en una cantidad de solvente.

[0235]

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

alcoholes: metanol, etanol, alcohol terc-butilo, 2-metoxietanol y similares;

éteres: éter dietílico, éter de difenilo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y similares;

hidrocarburos aromáticos: clorobenceno, tolueno, xileno y similares;

hidrocarburos saturados: ciclohexano, hexano y similares;

amidas: N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona y similares;

hidrocarburos halogenados: diclorometano, tetracloruro de carbono y similares;

nitrilos: acetonitrilo y similares;
sulfóxidos: sulfóxido de dimetilo y similares;
bases orgánicas aromáticas: piridina y similares;
anhídridos: anhídrido acético y similares;
ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares;
ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares;
ésteres: acetato de etilo y similares;
cetonas: acetona, metil etil cetona y similares;
agua.

El solvente mencionado con anterioridad se puede utilizar en una mezcla de dos o más clases de los mismos en una relación apropiada.

[0236]

Cuando se utiliza una base para la reacción en cada paso, los ejemplos de los mismos incluyen los descriptos en los Ejemplos y las siguientes bases.

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

[0237]

Cuando un ácido o un catalizador ácido se utiliza para la reacción en cada paso, los ejemplos de los mismos incluyen los descriptos en los Ejemplos y los siguientes ácidos y catalizadores ácidos.

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

[0238]

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

[0239]

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

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

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

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

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

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

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

Los grupos protectores se pueden eliminar por medio de un método conocido per se, por ejemplo, métodos que utilizan ácido, base, rayos ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de trialkilsililo (por ej., yoduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo), métodos de reducción y similares.

[0240]

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

[0241]

Cuando se lleva a cabo una reacción de oxidación en cada paso, los ejemplos del agente oxidante para utilizarse incluyen peróxidos tales como ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA), peróxido de hidrógeno, t-butilo y similares; percloratos tales como perclorato de tetrabutilamonio y similares; cloratos tales como clorato de sodio y similares; cloritos tales como clorito de sodio y similares; ácidos periódicos tales como peryodato de sodio y similares; reactivos de yodo hipervalentes tales como yodosilbenceno y similares; reactivos que contienen manganeso tales como dióxido de manganeso, permanganato de

potasio y similares; plomos tales como tetraacetato de plomo y similares; reactivos que contienen cromo tales como clorocromato de piridinio (PCC, por sus siglas en inglés), dicromato de piridinio (PDC, por sus siglas en inglés), reactivo de Jones y similares; compuestos halogenados tales como N-bromosuccinimida (NBS) y similares; oxígeno; ozono; complejo de trióxido de azufre-piridina; tetróxido de osmio; dióxido de selenio; 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) y similares.

[0242]

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

[0243]

Cuando se lleva a cabo una reacción de Wittig en cada paso, los ejemplos del reactivo de Wittig que se utilizarán incluyen fosforano alquilidenos y similares. Los fosforano alquilidenos se pueden preparar de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, por medio de la reacción de una sal de fosfonio con una base fuerte.

[0244]

Cuando se lleva a cabo una reacción de Horner-Emmons en cada paso, los ejemplos del reactivo para utilizarse incluyen fosfonoacetatos tales como metilodimetilfosfonoacetato, dietilfosfonoacetato y similares; y bases tales como hidruros de metales alcalinos, litios orgánicos y similares.

[0245]

Cuando se lleva a cabo una reacción de Friedel-Crafts en cada paso, una combinación de un ácido de Lewis y un cloruro de ácido o una combinación de un ácido de Lewis y un agente alquilante (por ej., un haluro de alquilo, un alcohol, una olefina, etc.) se utilizado como un reactivo. En forma alternativa, un ácido orgánico o un ácido inorgánico también se puede utilizar en lugar de un ácido de Lewis, y un anhídrido como anhídrido acético y similares también se puede utilizar en lugar de un cloruro de ácido.

[0246]

Cuando se lleva a cabo una reacción de sustitución nucleófila aromática en cada paso, un nucleófilo (por ej., una amina, imidazol, etc.) y una base (por ej., una sal básica, una base orgánica, etc.) se utiliza como un reactivo.

[0247]

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

[0248]

Cuando se lleva a cabo en cada paso un reactivo de Grignard, los ejemplos del reactivo de Grignard para utilizarse incluyen haluros de arilmagnesio tales como bromuro de fenilmagnesio, y similares; y haluros de alquilmagnesio tales como bromuro de metilmagnesio y similares. El reactivo de Grignard se puede preparar de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, por medio de la reacción de un haluro de alquilo o un haluro de arilo con un magnesio metálico en un éter o tetrahidrofurano como solvente.

[0249]

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

[0250]

Cuando se lleva a cabo una reacción de Vilsmeier-Haack en cada paso, se utilizan cloruro de fosforilo y un derivado de amida (por ej., N,N-dimetilformamida, etc.) como un reactivo.

[0251]

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

[0252]

Cuando se lleva a cabo una reacción de aminación reductora en cada paso, los ejemplos del agente reductor a utilizar incluyen triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidrógeno, ácido fórmico y similares. Cuando el sustrato es un compuesto de amina, los ejemplos del compuesto de carbonilo que se utilizará incluyen

paraformaldehído, aldehídos tales como acetaldehído y similares, y cetonas tales como ciclohexanona y similares. Cuando el sustrato es un compuesto de carbonilo, los ejemplos de la amina a utilizarse incluyen amoníaco, aminas primarias tales como metilamina y similares; aminas secundarias tales como dimetilamina y similares, y similares.

[0253]

Cuando se lleva a cabo una reacción de Mitsunobu en cada paso, se utilizan un azodicarboxilato (por ej., azodicarboxilato de dietilo (DEAD), diisopropilazodicarboxilato (DIAD) etc.) y trifenilfosfina como un reactivo.

[0254]

Cuando se lleva a cabo en cada paso una reacción de esterificación, la reacción de amidación o la reacción de ureación, los ejemplos del reactivo que se utilizarán incluyen haluros de acilo tales como cloruros de ácido, bromuros de ácido y similares; ácidos carboxílicos activados tales como anhídridos, ésteres activados, sulfatos y similares. Los ejemplos del agente de activación del ácido carboxílico incluyen agentes de condensación de carbodiimida tales como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCD) y similares; agentes de condensación de triazina tales como cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio den-hidrato (DMT-MM) y similares; agentes de condensación de carbonato tales como 1,1-carbonildiimidazol (CDI) y similares; difenilfosforilazida (DPPA); sal de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio (reactivo BOP); yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio (reactivo de Mukaiyama); cloruro de tionilo; haloformiatos de alquilo inferior tales como etílicocloroformiato y similares; hexafluorofosforato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU); ácido sulfúrico; combinaciones de los mismos y similares. Cuando se utiliza un agente de condensación de carbodiimida, un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), dimetilaminopiridina (DMAP) y similares se pueden añadir al sistema de reacción.

[0255]

Cuando se lleva a cabo una reacción de acoplamiento en cada paso, los ejemplos del catalizador de metal que se utilizará incluyen compuestos de paladio tales como acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), diclorobis(trietilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II), cloruro de acetato de paladio (II) y similares; compuestos de níquel tales como tetraquis(trifenilfosfina)níquel (0) y similares; compuestos de rodio tales como cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (III) y similares; compuestos de cobalto; compuestos de cobre tales

como óxido de cobre, yoduro de cobre (I) y similares; compuestos de platino y similares. Además, se puede añadir una base al sistema de reacción, y los ejemplos del mismo incluyen bases inorgánicas, sales básicas y similares.

[0256]

Cuando se lleva a cabo en cada paso una reacción de tiocarbonilación, pentasulfuro de fósforo se utiliza en forma típica como el agente tiocarbonilante. En forma alternativa, un reactivo que tiene una estructura de 1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (por ej., 2,4-bis(4-metoxifenil-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson) etc.) también se puede utilizar en lugar de pentasulfuro de fósforo.

[0257]

Cuando se lleva a cabo en cada paso una reacción de Wohl-Ziegler, los ejemplos del agente de halogenación a utilizar incluyen N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), bromo, cloruro de sulfurilo y similares. Además, la reacción se puede acelerar por medio del sometimiento de un iniciador de radicales tales como el calor, la luz, el peróxido de benzoilo, azobisisobutironitrilo y similares al sistema de reacción.

[0258]

Cuando se lleva a cabo en cada paso una reacción de halogenación de un grupo hidroxilo, los ejemplos del agente de halogenación a utilizar incluyen hidrohaliácidos C y haluros de ácido de ácidos inorgánico, en forma específica, ácido clorhídrico, cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo y similares para una cloración, ácido bromhídrico al 48% y similares para una bromación. Además, se puede emplear un método para producir un haluro de alquilo por medio de la reacción de un alcohol junto con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono o similares. En forma alternativa, también se puede emplear un método para producir un haluro de alquilo a través de dos pasos que comprende la conversión de un alcohol en el sulfonato correspondiente, y después por medio de la reacción del sulfonato junto con bromuro de litio, cloruro de litio o yoduro de sodio.

[0259]

Cuando se lleva a cabo en cada paso una reacción de Arbuzov, los ejemplos del reactivo para utilizarse incluyen haluros de alquilo tales como bromoacetato de etilo y similares; y fosfitos tales como trietilofosfito, tri(isopropil)fosfito y similares.

[0260]

Cuando se lleva a cabo en cada paso una reacción de esterificación de sulfonato, los ejemplos del agente sulfonante a utilizar incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro

de p-toluenosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido p-toluenosulfónico, N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) y similares.

[0261]

Cuando se lleva a cabo en cada paso una reacción de hidrólisis, un ácido o una base se utiliza como un reactivo. Para la reacción de hidrólisis ácida de éster t-butilo, ácido fórmico, trietilsilano y similares se pueden añadir a un catión de t-butilo atrapar en forma reductora que se produce como un subproducto.

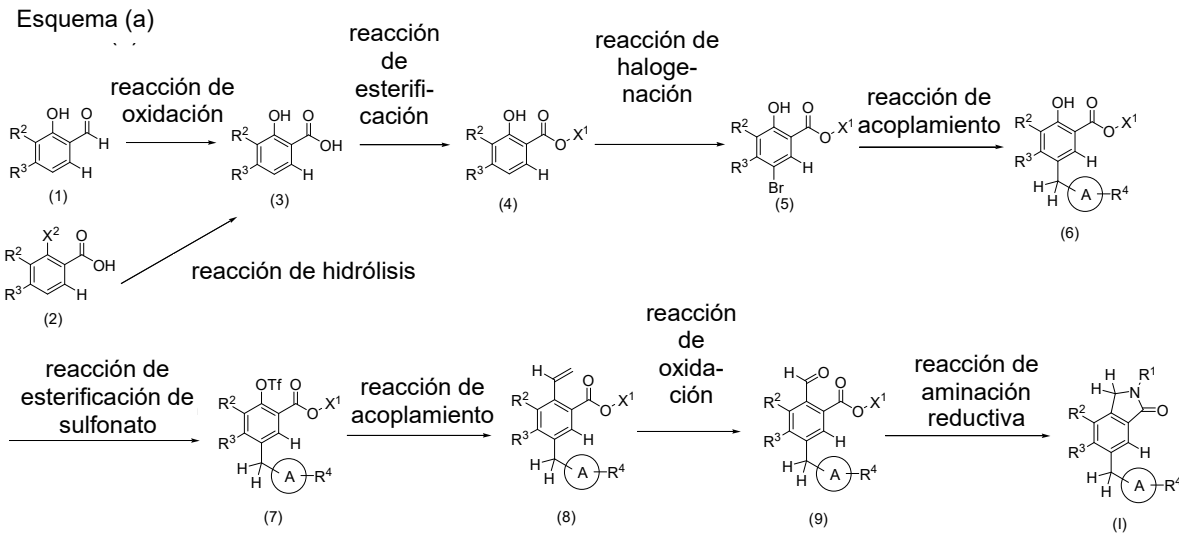
[0262]

Cuando se lleva a cabo en cada paso una reacción de deshidratación, los ejemplos del agente deshidratante para utilizarse incluyen ácido sulfúrico, pentóxido de difósforo, oxiclورو de fósforo, N,N'-diclohexilcarbodiimida, alúmina, ácido polifosfórico y similares.

[0263]

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

[0264]



[0265]

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

[0266]

En el Esquema (a), el compuesto (3) se puede producir por medio del sometimiento del compuesto (1) a una reacción de oxidación por el uso de un oxidante que contiene manganeso tal como permanganato de potasio y similares, o por medio del sometimiento del compuesto (2) a una reacción de hidrólisis.

El Compuesto (4) se puede producir por medio de una reacción de esterificación

entre el compuesto (3) y alcoholes en las condiciones ácidas con ácido sulfúrico.

El Compuesto (5) se puede producir por medio del sometimiento del compuesto (4) a una reacción de halogenación por el uso de un agente de halogenación tal como bromo y similares.

El Compuesto (6) se puede producir por medio del sometimiento del compuesto (5) a una reacción de acoplamiento en presencia de un catalizador de metal. La reacción puede ser una reacción de dos pasos a través de un borato. El haluro que se hace reaccionar con un borato se puede producir de acuerdo con un método conocido per se.

El Compuesto (7) se puede producir por medio del sometimiento del compuesto (6) a una reacción de esterificación de sulfonato por el uso de un agente sulfonante.

El Compuesto (8) se puede producir por medio del sometimiento del compuesto (7) a una reacción de acoplamiento en la presencia de un compuesto de paladio.

El Compuesto (9) se puede producir por medio del sometimiento del compuesto (8) a una reacción de oxidación.

El Compuesto (I) se puede producir por medio del sometimiento del compuesto (9) a una reacción de aminación reductora con una amina por el uso de un agente reductor.

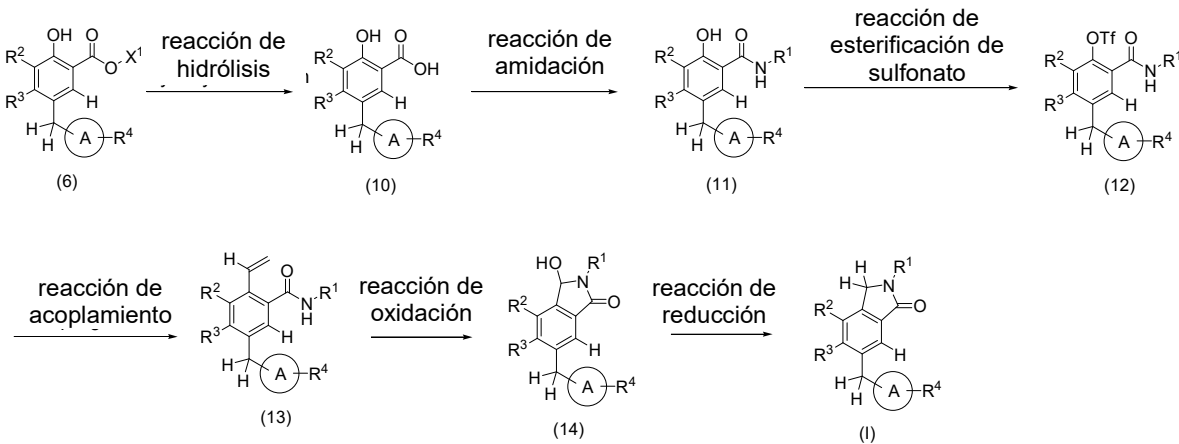
[0267]

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

[0268]

Esquema (b)

Esquema (b)



[0269]

en el que cada símbolo está de acuerdo con lo definido con anterioridad.

[0270]

En el Esquema (b), el compuesto (10) se puede producir por medio del sometimiento del compuesto (6) a una reacción de hidrólisis por el uso de un ácido o una base.

El Compuesto (11) se puede producir por medio de la activación del compuesto (10) por el uso de un agente de activación de un ácido carboxílico, y luego por medio del sometimiento del compuesto resultante a una reacción de amidación con una amina.

El Compuesto (12) se puede producir por medio del sometimiento del compuesto (11) a una reacción de esterificación de sulfonato por el uso de un agente de sulfonación.

El Compuesto (13) se puede producir por medio del sometimiento del compuesto (12) a una reacción de acoplamiento en presencia de un compuesto de paladio.

El Compuesto (14) se puede producir por medio del sometimiento del compuesto (13) a una reacción de oxidación. En la reacción, el aldehído resultante se cicla. Los ejemplos del oxidante para utilizarse incluyen aquellos similares al oxidante utilizado en el paso de producción del compuesto (9) a partir del compuesto (8) en el Esquema (a).

El Compuesto (I) se puede producir por medio del sometimiento del compuesto (14) a una reacción de reducción.

[0271]

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

[0272]

El isómero óptico se puede producir de acuerdo con un método conocido *per se*. Para ser específicos, el isómero óptico se obtiene por el uso de un intermedio sintético ópticamente activo, o por medio del sometimiento del producto de racemato final a una resolución óptica de acuerdo con un método convencional.

[0273]

Por ejemplo, el método de resolución óptica puede ser un método conocido *per se*, tal como un método de recristalización fraccionada, un método de columna quiral, un método de diastereoisómeros, etc.

1) Método de recristalización fraccional

Un método en el que una sal con un racemato se forma con un compuesto ópticamente activo (por ej., (+)-ácido mandélico, (-)-ácido mandélico, (+)-ácido tartárico, (-

-ácido tartárico, (+)-l-fenetilamina, (-)-1-fenetilamina, cinconina, (-)-cinconidina, brucina, etc.), que está separada por un método de recristalización fraccionada, y si se desea, un paso de neutralización para dar un isómero óptico libre.

[0274]

2) Método de columna quiral

Un método en el que un racemato o una sal del mismo se aplica a una columna para la separación de un isómero óptico (columna quiral) para permitir la separación. En el caso de una cromatografía de líquidos, por ejemplo, una mezcla de los isómeros ópticos se aplica a una columna quiral tal como ENANTIO-OVM (fabricada por Tosoh Corporation), serie CHIRAL (fabricado por Daicel Corporation) y similares, y se desarrolla con agua, diversos tampones (por ej., tampón de fosfato, etc.) y solventes orgánicos (por ej., etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido trifluoroacético, dietilamina, etc.), exclusiva o como una solución mixta de los mismos para separar el isómero óptico.

[0275]

3) Método de diastereómeros

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

[0276]

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

puede convertir en una forma libre u otra sal objetivo de acuerdo con un método conocido *per se* o un método análogo al mismo.

[0277]

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

[0278]

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

Un profármaco del compuesto (I) puede ser también uno que se convierte en el compuesto (I) en condiciones fisiológicas de acuerdo con lo descrito en "IYAKUHIIN no KAIHATSU (Desarrollo de Farmacéuticos)", vol. 7, Diseño de Moléculas, p. 163 a 198 (HIROKAWA SHOTEN).

[0279]

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

[0280]

El compuesto (I) es útil para los mamíferos (por ej., ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, oveja, mono, etc. humana) como un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades, por ejemplo,

(1) enfermedades psiquiátricas [por ej., depresión, depresión mayor, depresión bipolar, trastorno distímico, trastorno emocional (trastorno afectivo estacional y similares), depresión recurrente, depresión posparto, trastorno de estrés, síntomas de depresión, manía, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, síndrome de ansiedad, trastorno de pánico, fobia, fobia social, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo, síndrome de estrés postraumático, trastorno de estrés postraumático, síndrome de Tourette, autismo, síndrome del espectro autista, síndrome X frágil, síndrome de Rett, trastorno de adaptación, trastorno bipolar, neurosis, esquizofrenia (por ej., síntomas positivos, síntomas negativos, y deterioro cognitivo), deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia, síndrome de fatiga crónica, neurosis de angustia, neurosis compulsiva, epilepsia, ansiedad síntoma, estado mental ansioso, anormalidad emocional, ciclotimia, eretismo nervioso, débil, adicción, bajo deseo sexual, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD, por sus siglas en inglés), depresión mayor, depresión grave refractaria, depresión resistente al tratamiento psicótico],

(2) enfermedades neurodegenerativas [por ej., enfermedad de Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia multi-infarto, demencia frontotemporal, demencia frontotemporal de tipo Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Pick, síndrome de Niemann-Pick, degeneración corticobasal, síndrome de Down, demencia vascular, parkinsonismo postencefalítico, demencia con cuerpos de Lewy, demencia por VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés), enfermedad de neurogénesis motora (MND por sus siglas en inglés), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o enfermedad de priones, parálisis cerebral, esclerosis múltiple],

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

(4) trastornos del sueño [por ej., trastornos intrínsecos del sueño (por ej., insomnio psicofisiológico y similares), trastorno del sueño extrínseco, trastornos del ritmo

circadiano (por ej., síndrome de cambio de zona horaria (jet lag), trastorno del sueño por turnos de trabajo, patrón irregular de sueño y vigilia, síndrome de fase retardada del sueño, síndrome de fase de sueño avanzada, sueño-vigilia no de 24 horas y similares), parasomnia, trastornos del sueño asociados con el trastorno médico o psiquiátrico interno (por ej., enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia cerebrovascular, esquizofrenia, depresión, neurosis de ansiedad), insomnio por estrés, insomnio, neurosis insomne, síndrome de la apnea del sueño],

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

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

(7) dolor.

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

[0281]

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

[0282]

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

[0283]

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

[0284]

El medicamento de la presente invención se puede producir por medio de un método convencional tal como mezcla, amasado, granulación, formación de comprimidos, revestimiento, tratamiento de esterilización, emulsificación y similares de acuerdo con la forma de la preparación. En cuanto a la producción de la preparación, por ejemplo, se puede mencionar cada elemento de las Reglas Generales de Preparación de la Farmacopea Japonesa y similares. Además, el medicamento de la presente invención se puede formar en una preparación de liberación sostenida que contiene un componente activo y un compuesto de polímero biodegradable. La preparación de liberación sostenida se puede producir de acuerdo con el método descrito en el documento JP-A-H9-263545.

[0285]

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

[0286]

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

[0287]

Para la formulación en una inyección, por ejemplo, el compuesto (I) se formula en una suspensión acuosa con un agente dispersante (por ej., un tensioactivo tal como Tween 80, HCO-60 y similares, polisacáridos tales como carboximetilcelulosa, alginato de sodio, ácido hialurónico y similares, polisorbato etc.), conservante (por ej., metilparabeno, propilparabeno, etc.), agente isotónico (por ej., cloruro de sodio, manitol, sorbitol, glucosa, etc.), tampón (por ej., carbonato de calcio etc.), ajustador de pH (por ej., fosfato de sodio, fosfato de potasio, etc.) y similares para dar una preparación práctica para

inyección. Además, una suspensión oleosa se puede obtener por medio de la dispersión del compuesto junto con el aceite vegetal tal como aceite de sésamo, aceite de maíz y similares, o una mezcla de los mismos con un fosfolípido tal como lecitina y similares, o triglicérido de cadena media (por ej., Miglyol 812 etc.) para dar una inyección que realmente se utiliza.

[0288]

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

[0289]

Un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención se puede administrar en forma segura, exclusiva o por medio de la mezcla con un portador aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con un método conocido *per se* (por ej., el método descrito en la Farmacopea Japonesa, etc.) como el método de producción de una preparación farmacéutica, y en la forma de, por ejemplo, un comprimido (que incluye un comprimido recubierto de azúcar, un comprimido recubierto con película, un comprimido sublingual, un comprimido de desintegración oral, bucal y similares), una píldora, un polvo, un gránulo, una cápsula (que incluye una cápsula blanda, una microcápsula), un trocisco, un jarabe, un líquido, una emulsión, una suspensión, una preparación de control de liberación (por ej., una preparación de liberación inmediata, una preparación de liberación sostenida, una microcápsula de liberación prolongada), un aerosol, una película (por ej., una película de desintegración oral, una película adhesiva a la mucosa oral), una inyección (por ej., una inyección subcutánea, una inyección intravenosa, una inyección intramuscular, una inyección intraperitoneal), una infusión por goteo, una preparación transdérmica de tipo absorción, una pomada, una loción, una preparación adhesiva, un supositorio (por ej., un supositorio rectal, un supositorio vaginal), pélet, una preparación nasal, una preparación pulmonar (inhalación), gotas para los ojos y similares, por vía oral o parenteral (por ej., intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraorgánica, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, intrarrectal, intravaginal, administraciones intraperitoneales, y administración en la lesión).

[0290]

Como el "portador aceptable para uso farmacéutico" mencionado con anterioridad, se pueden utilizar diversos portadores orgánicos o inorgánicos convencionalmente utilizados como materiales de preparación (materias primas). Por ejemplo, un excipiente, un lubricante, un aglutinante, un agente disgregante y similares se utilizan para preparaciones sólidas, y un solvente, un agente solubilizante, un agente de suspensión, un agente isotónico, un tampón, un agente calmante y similares se utilizan para preparaciones líquidas. Cuando sea necesario, también se pueden utilizar aditivos de preparación tales como un conservante, un antioxidante, un colorante, un agente edulcorante y similares.

[0291]

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

[0292]

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

[0293]

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

[0294]

Los ejemplos del desintegrante incluyen almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetil almidón de sodio, L-hidroxipropilcelulosa y similares.

[0295]

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

[0296]

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

[0297]

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

metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares; y similares.

[0298]

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

[0299]

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

[0300]

Los ejemplos del agente calmante incluyen alcohol bencílico y similares.

[0301]

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

[0302]

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

[0303]

Si bien la composición farmacéutica varía de acuerdo con la forma de dosificación, el método de administración, el portador y similares, se puede producir de acuerdo con un método convencional por medio de la adición del compuesto de la presente invención en una proporción de por lo general 0,01 a 100% (p/p), con preferencia de 0,1 a 95% (p/p), de la cantidad total de la preparación.

[0304]

El compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con otros componentes activos (de aquí en adelante se abreviará como fármaco concomitante).

[0305]

Los ejemplos de fármaco concomitante incluyen los siguientes.
benzodiazepina (clordiazepóxido, diazepam, clorazepato de potasio, lorazepam, clonazepam, alprazolam, etc.), inhibidor de los canales de calcio de tipo L (pregabalina, etc.), antidepresivo tricíclico o tetracíclico (clorhidrato de imipramina, clorhidrato de amitriptilina, clorhidrato de desipramina, clorhidrato de clomipramina, etc.), inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (maleato de fluvoxamina, fluoxetina clorhidrato, bromhidrato de citalopram, clorhidrato de sertralina, paroxetina clorhidrato, oxalato de escitalopram, etc.), inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (clorhidrato de venlafaxina, clorhidrato de duloxetina, clorhidrato de desvenlafaxina, etc.), inhibidor de

la recaptación de noradrenalina (mesilato de reboxetina, etc.), inhibidor de la recaptación de noradrenalina-dopamina (clorhidrato de bupropión, etc.), mirtazapina, clorhidrato de trazodona, clorhidrato de nefazodona, clorhidrato de bupropión, maleato setiptilina, agonista de 5-HT_{1A} (clorhidrato de buspirona, citrato de tandospirona, clorhidrato de osemozotan, etc.), antagonista de 5-HT₃ (ciamemazina, etc.), β inhibidor no selectivo central (clorhidrato de propranolol, clorhidrato de oxprenolol, etc.), antagonista de la histamina H₁ (clorhidrato de hidroxicina, etc.), fármaco terapéutico para la esquizofrenia (clorpromazina, haloperidol, sulpirida, clozapina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de flufenazina, olanzapina, quetiapina, risperidona, aripiprazol, etc.), antagonista de CRF, otro fármaco contra la ansiedad (meprobamato, etc.), antagonista de la taquiquinina (MK-869, saredutant, etc.), medicamento que actúa sobre los receptores de glutamato metabotrópicos, CCK antagonista, β 3 antagonista de adrenalina (clorhidrato de amibegron etc.), inhibidor de GAT-1 (clorhidrato de tiagabina etc.), inhibidor de los canales de calcio de tipo N, inhibidor de la anhidrasa carbónica II, agonista del resto de glicina NMDA, antagonista de NMDA (memantina, etc.), agonista del receptor de benzodiazepina periférico, antagonista de vasopresina, antagonista de vasopresina V1b, antagonista de vasopresina V1a, inhibidor de fosfodiesterasa, antagonista opioide, agonista opioide, uridina, agonista del receptor de ácido nicotínico, hormona tiroidea (T3, T4), TSH, TRH, inhibidor de MAO (sulfato de fenelzina, sulfato de tranilcipromina, moclobemida, etc.), antagonista de 5-HT_{2A}, agonista inverso de 5-HT_{2A}, inhibidor de COMT (entacapona, etc.), fármaco terapéutico para el trastorno bipolar (carbonato de litio, valproato de sodio, lamotrigina, riluzol, felbamato etc.), antagonista cannabinoide CB1 (rimonabant, etc.), inhibidor de FAAH, inhibidor del canal de sodio, fármacos anti-ADHD (clorhidrato de metilfenidato, clorhidrato de metanfetamina, etc.), fármaco terapéutico para el alcoholismo, fármaco terapéutico para el autismo, fármaco terapéutico para el síndrome de fatiga crónica, fármaco terapéutico para el espasmo, fármaco terapéutico para el síndrome de fibromialgia, fármaco terapéutico para el dolor de cabeza, fármaco terapéutico para el insomnio (etizolam, zopiclona, triazolam, zolpidem, ramelteon, indiplon, etc.), fármaco terapéutico para dejar de fumar, fármaco terapéutico para la miastenia gravis, fármaco terapéutico para el infarto cerebral, fármaco terapéutico para la manía, fármaco terapéutico para la hipersomnia, fármaco terapéutico para el dolor, fármaco terapéutico para la distimia, fármaco terapéutico para la ataxia autonómica, fármaco terapéutico para la disfunción sexual masculina y femenina, fármaco terapéutico para la migraña, fármaco terapéutico para jugadores patológicos, fármaco terapéutico para el síndrome de piernas inquietas, fármaco terapéutico para la adicción a sustancias,

fármaco terapéutico para el síndrome relacionado con el alcohol, fármaco terapéutico para el síndrome del intestino irritable, fármaco terapéutico para la enfermedad de Alzheimer (donepezilo, galantamina, memantina, rivastigmina, etc.), fármaco terapéutico para la enfermedad de Parkinson (Levodopa, carbidopa, benserazida, selegilina, rasagilina, zonisamida, entacapona, amantadina, talipexol, pramipexol, ropinirol, rotigotina, apomorfina, cabergolina, pergolida, bromocriptina, istradefilina, trihexifenidilo, biperideno, piroheptina, profenamina, prometazina, droxidopa, combinación de esos fármacos, etc.), fármaco terapéutico para la demencia de la enfermedad de Parkinson (rivastigmina), fármaco terapéutico para la demencia con cuerpos de Lewy (donepezilo), fármaco terapéutico para la ALS (riluzol, factor neurotrófico, etc.), fármaco terapéutico para la anomalía lipídica tal como fármacos para reducir el colesterol (serie de estatinas (pravastatina sódica, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, etc.), fibratos (clofibrato etc.), inhibidor de escualeno sintetasa), fármaco terapéutico para el comportamiento anormal o supresor de dromomanía debido a la demencia (sedantes, fármaco contra la ansiedad, etc.), inhibidor de la apoptosis, fármaco contra la obesidad, fármaco terapéutico para la diabetes, fármaco terapéutico para la hipertensión, fármaco terapéutico para la hipotensión, fármaco terapéutico para el reumatismo (DMARD), agente anti-cáncer, fármaco terapéutico para el hipotiroidismo (PTH), antagonista del receptor de calcio, hormona sexual o un derivado de la misma (progesterona, estradiol, benzoato de estradiol, etc.), promotor de la diferenciación neuronal, promotor de regeneración nerviosa, fármaco no esteroide anti-inflamatorio (meloxicam, tenoxicam, indometacina, ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, etc.), esteroides (dexametasona, acetato de cortisona, etc.), fármacos anti-citocina (inhibidor de TNF, inhibidor de MAP quinasa, etc.), medicamento anticuerpo, ácido nucleico o derivado de ácido nucleico, fármaco aptámero y similares.

[0306]

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

- (1) la dosis se puede reducir en comparación con la administración única del compuesto de la presente invención o un fármaco concomitante,
- (2) el fármaco que se combina con el compuesto de la presente invención se puede seleccionar de acuerdo con la afección de los pacientes (caso leve, caso grave y similares),
- (3) el período de tratamiento se puede ajustar además por medio de la selección de un fármaco concomitante que tiene un mecanismo de acción diferente del compuesto de la presente invención,

(4) se puede diseñar un efecto de tratamiento sostenido por medio de la selección de un fármaco concomitante que tiene un mecanismo de acción diferente del compuesto de la presente invención,

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

[0307]

De aquí en adelante el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante utilizados en combinación se denominan como el "agente de combinación de la presente invención".

[0308]

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

[0309]

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

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

diferentes vías de administración en forma escalonada (por ej., administración en el orden del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, o en el orden inverso) y similares.

[0310]

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

[0311]

Los ejemplos de los portadores aceptables para uso farmacológico que se pueden utilizar para la producción de un agente de combinación en la presente invención, se pueden mencionar diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas utilizadas convencionalmente como materiales de preparación. Para preparaciones sólidas, por ejemplo, se pueden utilizar excipientes, lubricantes, aglutinantes y disgregantes. Para preparaciones líquidas, por ejemplo, se pueden utilizar solventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotónicos, agentes tampón, agentes calmantes y similares. Cuando sea necesario, se pueden utilizar conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes, adsorbentes, agentes humectantes convencionales y similares de acuerdo con lo apropiado.

[0312]

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

[0313]

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

[0314]

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

[0315]

Los ejemplos del desintegrante incluyen almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetil almidón de sodio, L-hidroxipropilcelulosa y similares.

[0316]

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

[0317]

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

[0318]

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

[0319]

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

[0320]

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

[0321]

Los ejemplos del agente calmante incluyen alcohol bencílico y similares.

[0322]

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

[0323]

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

[0324]

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

[0325]

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

[0326]

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

[0327]

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

[0328]

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

Ejemplos

[0329]

La presente invención se explica en detalle en lo siguiente con referencia a Ejemplos, Ejemplos Experimentales y Ejemplos de Formulación, que no se deben

interpretar como limitativos, y la invención se puede cambiar dentro del alcance de la presente invención.

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

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

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

[0330]

En los siguientes Ejemplos, se utilizan las siguientes abreviaturas.

THF: tetrahidrofurano

DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO: dimetil sulfóxido

NBS: N-bromosuccinimida

AIBN: 2,2'-azobis(isobutironitrilo)

DME: 1,2-dimetoxietano

$[M + H]^+$: pico del ion molecular

M: concentración en moles

N: concentración normal

HPLC: cromatografía líquida de alta resolución

tR_n (n = 1 a 4): tiempo de retención en cromatografía líquida de alta resolución (el número significa el orden de elución)

[0331]

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

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

[0332]

Ejemplo 1

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

A) metil 5-bromo-2-(bromometil)benzoato

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

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

[0333]

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

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

MS: [M + H]⁺ 312,0.

[0334]

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

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

MS: $[M + H]^+$ 357,2.

[0335]

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

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

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,27 (3H, s), 1,53 (1H, s), 1,66 (3H, s), 1,94 (1H, s), 3,54 (1H, s), 3,78 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 3,86 (3H, s), 4,05 (2H, s), 4,39 (2H, s), 4,71 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 7,43 a 7,68 (5H, m), 7,92 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,45 (1H, s).

[0336]

Ejemplo 2

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

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

A una solución de metil 5-bromo-4-cloro-2-hidroxibenzoato (2,40 g) en tolueno (75,0 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (3,44 g), acetato de potasio (2,66 g) y trans-

diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,32 g), y la mezcla se agitó a 110 °C durante 14 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,34 g).

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

[0337]

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

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

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

[0338]

C) metil 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-cloro-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato

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

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

[0339]

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

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

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

[0340]

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

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

[0341]

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

Una solución de metil 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-cloro-2-formilbenzoato (0,12
g), clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol (0,05 g), trietilamina (0,05 ml) y sulfato de
magnesio anhidro (0,08 g) en THF (2,50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1
hora. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró
bajo presión reducida. El residuo se diluyó con metanol (2,50 ml) y THF (2,50 ml), se
añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,15 g) a la misma, y la mezcla se agitó a
temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de
etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre
sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se

purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,05 mg).

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

[0342]

Ejemplo 3

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

A) metil 5-bromo-2-hidroxi-4-metoxibenzoato

A una solución de ácido 5-bromo-2-hidroxi-4-metoxibenzoico (2,00 g) en metanol (10,0 ml) se añadió una solución 0,6 M (diazometil)trimetilsilano/hexano (14,8 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (0,12 ml), y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,08 g).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,91 (3H, s), 3,93 (H, s), 6,49 (1H, s), 7,99 (1H, s), 10,93 (1H, s).

[0343]

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

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

MS: $[\text{M-H}]^+ 309,2$.

[0344]

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

A una solución de metil 2-hidroxi-4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (0,80 g) en un solvente mixto de DME (12,0 ml)-agua (4,00 ml) se añadió 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-pirazol (0,62 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)

(0,15 g) y carbonato de sodio (0,55 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 80 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,48 g).

MS: $[M-H]^+$ 339,1.

[0345]

D) metil 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-metoxi-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato

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

MS: $[M + H]^+$ 471,1.

[0346]

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

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

MS: $[M + H]^+$ 349,1.

[0347]

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

A una solución de metil 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-metoxi-2-vinilbenzoato (0,16 g) en un solvente mixto de acetona (2,20 ml) acetonitrilo (2,20 ml)-agua (2,20 ml) se añadió óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,06 g) y peryodato de sodio (0,48 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,16 g) como un producto bruto. Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

MS: $[M + H]^+$ 351,1.

[0348]

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

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

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,16 a 1,36 (3H, m), 1,42 a 1,74 (4H, m), 1,88 a 2,00 (1H, m), 3,49 a 3,63 (1H, m), 3,70 a 3,83 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,99 (2H, s), 4,37 (2H, s), 4,70 (1H, d, $J = 5,7$ Hz), 6,48 a 6,53 (1H, m), 7,20 (1H, s), 7,31 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,41 (1H, s), 7,67 a 7,77 (3H, m), 8,42 (1H, d, $J = 2,6$ Hz).

[0349]

Ejemplo 4

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

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

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

MS: $[M-H]^+ 229,0$.

[0350]

B) metil 5-bromo-2-hidroxi-4-metilbenzoato

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

MS: $[M-H]^+ 243,0$.

[0351]

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

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

MS: $[M + H]^+ 293,1$.

[0352]

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

A una solución de metil 2-hidroxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (1,40 g) en un solvente mixto de DME (21,0 ml)-agua (7,00 ml) se añadió 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-pirazol (1,14 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,28 g) y carbonato de sodio (1,02 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 80 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio

de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,85 g).

MS: $[M + H]^+ 323,1$.

[0353]

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

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

MS: $[M + H]^+ 455,1$.

[0354]

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

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

MS: $[M + H]^+ 333,1$.

[0355]

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

A una solución de metil 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-metil-2-vinilbenzoato (0,31 g) en un solvente mixto de acetona (6,20 ml) acetonitrilo (6,20 ml)-óxido de osmio se añadieron agua (6,20 ml) (catalizador fijo I) (0,12 g) y peryodato de sodio (1,00 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y

salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,16 g) como un producto bruto. Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

MS: $[M + H]^+$ 335,1.

[0356]

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

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

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,45 a 1,97 (6H, m), 2,32 (3H, s), 4,00 a 4,28 (4H, m), 4,40 (2H, s), 4,90 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 6,49 a 6,56 (1H, m), 7,25 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,41 (2H, d, $J = 12,8$ Hz), 7,67 a 7,81 (3H, m), 8,44 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

[0357]

Ejemplo 5

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

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

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

MS: $[M + H]^+$ 292,0.

[0358]

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

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

MS: $[M + H]^+ 352,1$.

[0359]

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

A una solución de metil 5-((6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)-2-hidroxi-4-benzoato (0,27 g) en DMF (6,00 ml) se añadió hidruro de sodio (0,04 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,30 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,26 g).

MS: $[M + H]^+ 484,1$.

[0360]

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

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

MS: $[M + H]^+$ 362,1.

[0361]

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

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

MS: $[M + H]^+$ 364,2.

[0362]

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

Una solución de metil 5-((6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)-2-formil-4-benzoato (0,09 g), trans-2- clorhidrato de aminociclohexanol (0,04 g), trietilamina (0,04 ml) y sulfato de magnesio anhidro (0,06 g) en THF (2,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con metanol (2,00 ml) y THF (2,00 ml), triacetoxiborohidruro de sodio (0,11 g) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,05 g).

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 a 1,59 (5H, m), 1,81 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 1,92 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 2,13 a 2,24 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,49 (3H, s), 3,61 a 3,73 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,03 (2H, s), 4,06 a 4,15 (1H, m), 4,29 a 4,47 (2H, m), 7,27 a 7,39 (3H, m), 7,64 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,42 (1H, d, $J = 1,5$ Hz).

[0363]

Ejemplo 6

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

A) metil 2-hidroxi-4-metil-5-((2'-metil-[2,4'-bipiridina]-5-il)metil)benzoato

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

MS: $[M + H]^+$ 349,1.

[0364]

B) metil 4-metil-5-((2'-metil-[2,4'-bipiridina]-5-il)metil)-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato

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

MS: $[M + H]^+$ 481,1.

[0365]

C) metil 4-metil-5-((2'-metil-[2,4'-bipiridina]-5-il)metil)-2-vinilbenzoato

A una solución de metil 4-metil-5-((2'-metil-[2,4'-bipiridina]-5-il)metil)-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato (0,21 g) en DMF (4,00 ml) se añadieron tributilvinilestano (0,19 ml), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,02 g) y cloruro de litio (0,14 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1,5 horas bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo

presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,11 g).

MS: $[M + H]^+$ 359,1.

[0366]

D) metil 2-formil-4-metil-5-((2'-metil-[2,4'-bipiridina]-5-il)metil)benzoato

A una solución de metil 4-metil-5-((2'-metil-[2,4'-bipiridina]-5-il)metil)-2-vinilbenzoato (0,11 g) en un solvente mixto de acetona (2,00 ml) acetonitrilo (2,00 ml)-agua (2,00 ml) se añadieron óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,04 g) y peryodato de sodio (0,33 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,11 g) como un producto bruto. Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

MS: $[M + H]^+$ 361,2.

[0367]

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

Una solución de metil 2-formil-4-metil-5-((2'-metil-[2,4'-bipiridina]-5-il)metil)benzoato (0,06 g), clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol (0,02 g), trietilamina (0,02 ml) y sulfato de magnesio anhidro (0,04 g) en THF (1,20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con metanol (1,20 ml) y THF (1,20 ml), se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,06 g) al mismo, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,02 g).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,23 a 1,36 (3H, m), 1,45 a 1,72 (4H, m), 1,90 a 2,01 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,58 (1H, dt, $J = 11,8, 5,6$ Hz), 3,74 a 3,85 (1H, m), 4,16 (2H, s), 4,38 (2H, s), 4,73 (1H, d, $J = 5,7$ Hz), 7,41 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,66 (1H, dd, $J = 7,9, 2,3$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 7,90 (1H, s), 8,01 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 8,61 (1H, d, $J = 1,5$ Hz).

[0368]

Ejemplo 7

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

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

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

MS: $[M + H]^+$ 454,2.

[0369]

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

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

MS: $[M + H]^+$ 304,1.

[0370]

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

A una solución de 6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-5-metilisoindolin-1-ona (0,05 g) en DMF (1,00 ml) se añadieron carbonato de potasio (0,07 g) y 2,3-difluorobenzonitrilo (0,05 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 150 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y luego por medio de HPLC (agua/metanol) para dar el compuesto del título (7,80 mg).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,39 (3H, s), 4,16 (2H, s), 4,90 (2H, s), 6,50 a 6,55 (1H, m), 7,31 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,65 a 7,73 (2H, m), 7,75 a 7,91 (4H, m), 8,45 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

[0371]

Ejemplo 8

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

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

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,59 a 1,70 (2H, m), 1,80 (2H, qd, $J = 12,1, 4,3$ Hz), 2,32 (3H, s), 3,3 a 3,49 (2H, m), 3,94 (2H, dd, $J = 11,1, 4,0$ Hz), 4,09 (2H, s), 4,18 a 4,29 (1H, m), 4,41 (2H, s), 6,49 a 6,55 (1H, m), 7,25 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,42 (2H, d, $J = 13,9$ Hz), 7,70 a 7,78 (3H, m), 8,44 (1H, d, $J = 2,6$ Hz).

[0372]

Ejemplo 9

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

A) metil 4-bromo-2-hidroxibenzoato

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

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,88 (3H, s), 7,10 a 7,18 (1H, m), 7,21 a 7,28 (1H, m), 7,69 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 10,65 (1H, s).

[0373]

B) metil 4-ciclopropil-2-hidroxibenzoato

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

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,70 a 0,80 (2H, m), 0,97 a 1,07 (2H, m), 1,85 a 1,99 (1H, m), 3,87 (3H, s), 6,61 a 6,73 (2H, m), 7,65 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 10,50 (1H, s).

[0374]

C) metil 5-bromo-4-ciclopropil-2-hidroxibenzoato

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

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,69 a 0,82 (2H, m), 1,2 a 1,12 (2H, m), 2,04 a 2,18 (1H, m), 3,87 (3H, s), 6,58 (1H, s), 7,88 (1H, s), 10,38 (1H, s).

[0375]

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

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

MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ 319,2$.

[0376]

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

A una solución de metil 4-ciclopropil-2-hidroxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (0,36 g) en un solvente mixto de DME (5,70 ml)-agua (1,90 ml)

se añadió 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-pirazol (0,27 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,07 g) y carbonato de sodio (0,24 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 80 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,26 g).

MS: $[M + H]^+$ 349,1.

[0377]

F) metil 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-ciclopropil-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato

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

MS: $[M + H]^+$ 481,1.

[0378]

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

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

MS: $[M + H]^+$ 359,2.

[0379]

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

A una solución de metil 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-ciclopropil-2-vinilbenzoato (0,22 g) en un solvente mixto de acetona (4,40 ml) acetonitrilo (4,40 ml)- agua (4,40 ml) se añadieron óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,08 g) y peryodato de sodio (0,65 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,22 g) como un producto bruto. Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

MS: $[M + H]^+$ 361,2.

[0380]

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

Una solución de metil 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-ciclopropil-2-formilbenzoato (0,11 g), clorhidrato de trans-2-aminociclopentanol (0,04 g), trietilamina (0,04 ml) y sulfato de magnesio anhidro (0,07 g) en THF (2,20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con metanol (2,20 ml) y THF (2,20 ml), se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,13 g) al mismo, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,06 g).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,62 a 0,70 (2H, m), 0,89 a 0,98 (2H, m), 1,47 a 1,75 (4H, m), 1,79 a 2,07 (3H, m), 4,06 a 4,25 (2H, m), 4,27 (2H, s), 4,38 (2H, s), 4,90 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 6,49 a 6,54 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,44 (1H, s), 7,70 a 7,78 (3H, m), 8,44 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

[0381]

Ejemplo 10

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

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

A una suspensión de hidruro de sodio (3,78 g) en THF (150 ml) se añadieron gota a gota 2-cloro-3-hidroxibenzotrifluoruro añadido (12,4 g) y clorometil metil éter (6,10 g)

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

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,53 (3H, s), 5,28 (2H, s), 7,27 a 7,32 (1H, m), 7,34 a 7,39 (2H, m).

[0382]

B) metil 3-cloro-2-[(metoxycarbonil)oxi]-4-(trifluorometil)benzoato

A una solución de 2-cloro-1-(metoximetoxi)-3-(trifluorometil)benceno (11,8 g) en THF (100 ml) se añadió gota a gota n-butil-litio (solución de hexano 2,5 M) (21,0 ml) a -10 °C, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Luego, a la mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de metilo (23,0 g) en THF (50,0 ml), y la mezcla se agitó a 10 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (6,00 g).
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,93 (3H, s), 3,99 (3H, s), 7,69 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 8,4$ Hz).

[0383]

C) metil 3-cloro-2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzoato

A una solución de metil 3-cloro-2-[(metoxycarbonil)oxi]-4-(trifluorometil)benzoato (6,00 g) en metanol (60,0 ml) se añadió carbonato de potasio (8,00 g), y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,50 g).
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,06 (3H, s), 7,29 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 11,55 (1H, brs).

[0384]

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

A una solución de metil 3-cloro-2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzoato (6,30 g) en DMF (65,0 ml) se añadió N-bromosuccinimida (4,41 g), y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de

etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (7,00 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,03 (3H, s), 8,13 (1H, s), 11,43 (1H, brs).

[0385]

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

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

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,37 (12H, s), 4,02 (3H, s), 7,88 (1H, s), 11,57 (1H, brs).

[0386]

F) 4-(1H-pirazol-1-il)benzoato

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

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,40 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,38 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 6,49 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,77 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,12 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).

[0387]

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

A una solución de 4-(1H-pirazol-1-il)benzoato (73,7 g) en THF (500 ml) se añadieron borohidruro de sodio (19,5 g) y cloruro de calcio (56,8 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y después se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (X 4). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se

secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se lavó con metil tert-butil éter para dar el compuesto del título (49,6 g).

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

[0388]

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

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

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

[0389]

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

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

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

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,49 (2H, s), 4,18 (1H, s), 6,40 a 6,52 (1H, m), 7,5 a 7,24 (2H, m), 7,44 a 7,58 (2H, m), 7,78 a 7,95 (3H, m). No se observó un protón activo.

[0390]

J) metil 3-cloro-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)-2-
{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}benzoato

A una solución de metil 3-cloro-2-hidroxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzoato (0,15 g) en diclorometano (5,00 ml) se añadieron trietilamina (0,05 g) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,14 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,24 g) como un producto bruto. Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

MS: $[M + H]^+$ 542,9.

[0391]

K) metil 3-cloro-2-etenil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzoato

A una solución de metil 3-cloro-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)-2-[(trifluorometil)sulfonyl]oxybenzoato (0,24 g) en THF (5,00 ml)-agua (5,00 ml) se añadieron viniltrifluoroborato de potasio (0,07 g), carbonato de cesio (0,24 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,01 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía prep-en capa fina (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,08 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,83 (3H, s), 4,28 (2H, d, $J = 2,0$ Hz), 5,32 (1H, d, $J = 18,0$ Hz), 5,54 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 6,4₃₋₆,48 (1H, t, $J = 2,4$ Hz), 6,94 (1H, dd, $J = 17,6, 11,2$ Hz), 7,15 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,37 (1H, s), 7,63 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

[0392]

L) acetato de 3-cloro-2-hidroxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzoato

A una solución de ácido 3-cloro-2-hidroxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzoico (0,60 g) en diclorometano (20,0 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,29 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se añadió a una solución de trietilamina (2,00 ml) en etanol (40,0 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N y una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,20 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,41 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,22 (2H, d, $J = 2,0$ Hz), 4,45 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 6,4₂₋₆,49 (1H, m), 7,11 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,59 a 7,64 (2H, m), 7,66 a 7,73 (2H, m), 7,89 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 11,49 (1H, brs).

[0393]

M) etil 3-cloro-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)-2-
{[(trifluorometil)sulfonyl]oxy}benzoato

A una solución de acetato de 3-cloro-2-hidroxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzoato (0,20 g) en diclorometano (15,0 ml) se añadieron trietilamina (0,10 g) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,27 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,25 g) como un producto bruto. Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

MS: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 557,0.

[0394]

N) etil 3-cloro-2-etenil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzoato

A una solución de etil 3-cloro-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)-2-
{[(trifluorometil)sulfonyl]oxy}benzoato (0,25 g) en THF (8,00 ml)-agua (5,00 ml) se añadieron viniltrifluoroborato de potasio (0,13 g), carbonato de cesio (0,46 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,03 g), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en capa fina (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,08 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,32 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,25 a 4,34 (4H, m), 5,34 (1H, d, $J = 17,6$ Hz), 5,54 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 6,46 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,94 (1H, dd, $J = 17,2, 11,2$ Hz), 7,15 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,36 (1H, s), 7,63 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

[0395]

O) ácido 3-cloro-2-etenil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzoico

A una solución de metil 3-cloro-2-etenil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzoato (0,80 g) y etil 3-cloro-2-etenil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzoato (0,80 g) en THF (5,08 ml)-agua (5,08 ml) se añadieron

monohidrato de hidróxido de litio (0,20 g) y metanol (0,50 ml), y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,15 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,28 (2H, s), 5,44 (1H, d, $J = 17,2$ Hz), 5,59 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 6,49 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,96 (1H, dd, $J = 18,0, 11,6$ Hz), 7,16 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,51 (1H, s), 7,59 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

[0396]

P) rac-3-cloro-2-etenil-N-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzamida

A una solución de ácido 3-cloro-2-etenil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzoico (0,05 g), clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol (0,03 g trietilamina), se añadió 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,04 g) en diclorometano (5,00 ml) (0,04 g), y la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con Ácido clorhídrico 1 N y una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,07 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,25 a 1,40 (4H, m), 1,70 a 1,77 (2H, m), 1,90 a 2,00 (1H, m), 2,5 a 2,10 (1H, m), 3,32 a 3,40 (1H, m), 3,60 a 3,80 (1H, m), 4,26 (2H, s), 5,50 a 5,75 (3H, m), 6,45 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,8₅₋₆,98 (1H, m), 7,14 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,30 (1H, s), 7,61 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

[0397]

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

A una solución de rac-3-cloro-2-etenil-N-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzamida se añadieron (0,07 g) en un solvente mixto de acetona (2,00 ml) acetonitrilo (2,00 ml)-agua (2,00 ml) dihidrato de osmiato de potasio (VI) (4,00 mg) y peryodato de sodio (0,08 g), y la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de tiosulfato de sodio acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar rac-4-cloro-3-hidroxi-2-[trans-2-hidroxiciclohexil]-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (0,05 g) como un producto bruto. Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

MS: $[M + H]^+$ 505,9.

A una solución del compuesto mencionado con anterioridad (0,05 g) en diclorometano (2,00 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,30 ml) bajo enfriamiento con hielo. Al cabo de 15 min, se añadió trietilsilano (0,40 ml) al mismo, y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (X 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC prep., luego se liofilizó para dar el compuesto del título (0,01 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,36 a 1,45 (2H, m), 1,54 a 1,62 (1H, m, solapada con la señal de agua), 1,83 (2H, d, $J = 12,0$ Hz), 1,92 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 2,13 a 2,26 (2H, m), 3,64 a 3,77 (1H, m), 4,3 a 4,13 (1H, m), 4,33 (2H, s), 4,37 a 4,55 (2H, m), 6,45 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,60 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,64 (1H, s), 7,70 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

[0398]

Ejemplo 11

rac-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-4-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolina-5-carbonitrilo

A) 3-hidroxi-2-metilbenzonitrilo

A una solución de 3-bromo-2-metil-fenol (20,0 g) en DMF (250 ml) se añadieron cianuro de cobre (I) (19,0 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,70 g), y la mezcla se calentó con agitación a 120 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se lavó con metil tert-butil éter para dar el compuesto del título (7,00 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,28 (3H, s), 7,00 a 7,15 (1H, m), 7,14 a 7,24 (2H, m), 10,11 (1H, brs).

[0399]

B) 4-formil-3-hidroxi-2-metilbenzonitrilo

A una solución de 3-hidroxi-2-metilbenzonitrilo (7,00 g) en THF (100 ml) se añadieron trietilamina (13,1 g), cloruro de magnesio (12,4 g) y paraformaldehído (6,60 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó

bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1,30 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,50 (3H, s), 7,24 a 7,28 (2H, m, solapada con la señal de CDCl_3), 7,53 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 9,98 (1H, s), 11,42 (1H, brs).

[0400]

C) ácido 4-ciano-2-hidroxi-3-metilbenzoico

A una solución de 4-formil-3-hidroxi-2-metilbenzonitrilo (3,90 g) en DMSO (21,0 ml) se añadieron dihidrogenofosfato de sodio (7,26 g) y una solución acuosa (16,0 ml) de clorito de sodio (5,46 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 17 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de carbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con metil tert-butil éter. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4,00 g: que contenía DMSO).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,36 (3H, s), 7,29 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 8,0$ Hz). No se observó un protón activo.

[0401]

D) ácido 5-bromo-4-ciano-2-hidroxi-3-metilbenzoico

A una solución de ácido 4-ciano-2-hidroxi-3-metilbenzoico (5,50 g) en DMF (50,0 ml) se añadió N-bromosuccinimida (5,50 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (7,40 g: que contenía DMF).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,51 (3H, s), 8,10 (1H, s), 11,48 (1H, brs).

[0402]

E) metil 5-bromo-4-ciano-2-hidroxi-3-metilbenzoato

A una solución de ácido 5-bromo-4-ciano-2-hidroxi-3-metilbenzoico (7,40 g) en diclorometano (70,0 ml) se añadieron cloruro de oxalilo (3,91 g) y DMF (0,20 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con THF. A esta mezcla se añadió gota a gota una solución de trietilamina (5,66 g) en metanol (50,0 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre

sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (4,20 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,51 (3H, s), 4,00 (3H, s), 7,97 (1H, s), 10,14 (1H, brs).

[0403]

F) metil 4-ciano-2-hidroxi-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato

A una solución de metil-4-ciano-2-hidroxi-3-benzoato 5-bromo (2,00 g) en tolueno (30,0 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (2,82 g), acetato de potasio (2,18 g) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,26 g), y la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (2,50 g: que contenía bis(pinacolato)diboro).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,38 (12H, s), 2,49 (3H, s), 3,99 (3H, s), 8,20 (1H, s), 11,43 (1H, brs).

[0404]

G) metil 4-ciano-2-hidroxi-3-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato

A una solución de metil 4-ciano-2-hidroxi-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (3,50 g) en 1, 4-dioxano (30,0 ml) se añadió 1-(4-(clorometil)fenil)-1H-pirazol (2,12 g), trihidrato de fosfato tripotásico (5,90 g) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (0,34 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,86 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,49 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,15 (2H, s), 6,46 (1H, s), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 a 7,60 (1H, m), 7,64 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,07 (1H, brs).

[0405]

H) metil [4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2-3-metil-5- 4-ciano -
{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}benzoato

A una solución de metil 4-ciano-2-hidroxi-3-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato (0,86 g) en THF (20,0 ml) se añadió hidruro de sodio (0,12 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 20 min. A esta mezcla de reacción se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (1,77 g), y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,00 g) como un producto bruto. Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

MS: $[M + H]^+$ 479,8.

[0406]

I) metil 4-ciano-2-etenil-3-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato

A una solución de metil 4-ciano-3-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2-{{(trifluorometil)sulfonyl}oxy}benzoato (2,80 g) en THF (25,0 ml)-agua (5,00 ml) se añadieron viniltrifluoroborato de potasio (0,85 g), carbonato de cesio (6,23 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,38 g), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,80 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,56 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,23 (2H, s), 5,21 (1H, d, $J = 17,6$ Hz), 5,46 a 5,60 (1H, m), 6,46 (1H, s), 6,88 (1H, dd, $J = 17,6, 11,4$ Hz), 7,32 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,41 (1H, s), 7,64 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,71 (1H, s), 7,90 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

[0407]

J) ácido 4-ciano-2-etenil-3-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoico

A una solución de metil 4-ciano-2-etenil-3-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato (0,70 g) en THF (5,00 ml)-agua (5,00 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,25 g) y metanol (1,00 ml), y la mezcla se agitó a 10 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con metil tert-butil éter. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,60 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,55 (3H, s), 4,22 (2H, s), 5,25 (1H, dd, $J = 17,8, 1,4$ Hz), 5,55 (1H, dd, $J = 11,6, 1,2$ Hz), 6,47 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,93 (1H, dd, $J = 17,8, 11,4$ Hz), 7,34 (2H,

d, J = 8,4 Hz), 7,58 (1H, s), 7,62 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,4 Hz). No se observó un protón activo.

[0408]

K) rac-4-2-etenil-N--ciano (trans-2-hidrox ciclohexil)-3-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzamida

A una solución de ácido 4-ciano-2-etenil-3-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoico (0,10 g), clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol (0,06 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,06 g) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,08 g) en diclorometano (5,00 ml) se añadió trietilamina (0,11 g), y la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con Ácido clorhídrico 1 N y una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,10 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,11 a 1,41 (6H, m), 1,95 a 2,10 (2H, m), 2,55 (3H, s), 3,21 a 3,30 (1H, m), 3,36 (1H, td, J = 10,0, 4,4 Hz), 3,68 a 3,80 (1H, m), 4,20 (2H, s), 5,47 (1H, dd, J = 17,8, 1,2 Hz), 5,61 (1H, dd, J = 11,6, 1,2 Hz), 5,70 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,45 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 17,8, 11,6 Hz), 7,25 a 7,26 (1H, m, solapada con la señal de CDCl_3), 7,32 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,89 (1H, d, J = 2,4 Hz).

[0409]

L) rac-3-hidroxi-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-4-metil-1-oxo-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo

A una solución de rac-4-ciano-2-etenil-N-(trans-2-hidrox ciclohexil)-3-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzamida (0,09 g) en un solvente mixto de acetona (2,00 ml) acetonitrilo (2,00 ml)-agua (2,00 ml) se añadieron dihidrato de osmiato de potasio (VI) (7,00 mg) y peryodato de sodio (0,18 g), y la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,10 g) como un producto bruto. Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

MS: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 443,0.

[0410]

M) rac-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-4-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolina-5-carbonitrilo

A una solución de rac-3-hidroxi-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-4-metil-1-oxo-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (0,10 g) en diclorometano (2,00 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,31 ml) bajo enfriamiento con hielo. Al cabo de 15 min, se añadió trietilsilano (0,50 ml) al mismo, y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (X 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC prep., luego se liofilizó para dar el compuesto del título (0,02 g).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,35 a 1,52 (3H, m), 1,85 (2H, d, J = 12,4 Hz), 1,94 (1H, d, J = 13,6 Hz), 2,10 (1H, d, J = 6,8 Hz), 2,20 (1H, d, J = 12,0 Hz), 2,57 (3H, s), 3,55 a 3,65 (1H, m), 4,7 a 4,16 (1H, m), 4,30 a 4,48 (4H, m), 6,4₁₋₆,51 (1H, m), 7,35 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 a 7,69 (3H, m), 7,72 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,4 Hz). Se observó un protón activo. [0411]

Ejemplo 12

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

A) 2-cloro-3-metoxifenol

A una solución acuosa (100 ml) de hidróxido de potasio (11,0 g) se añadió 2-clorobenceno-1,3-diol (22,8 g). Luego, se añadió sulfato de dimetilo (19,9 g) lentamente a la mezcla de reacción mientras se mantenía la mezcla de reacción de 10 °C a 20 °C, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2 N, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (18,0 g).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,78 (3H, s), 6,54 a 6,58 (2H, m), 7,05 (1H, t, J = 8,4 Hz), 10,04 (1H, brs).

[0412]

B) 3-cloro-2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído

A una solución de 2-cloro-3-metoxifenol (19,3 g) en 1,2-dicloroetano (150 ml) se añadieron adicional trietilamina (73,7 g), cloruro de magnesio (57,8 g) y paraformaldehído (36,5 g), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y el precipitado se eliminó por medio de filtración, y se lavó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con ácido

clorhídrico 1 N y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (21,5 g).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,97 (3H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,76 (1H, d, J = 9,2 Hz), 9,95 (1H, s), 11,47 (1H, brs).

[0413]

C) ácido 3-cloro-2-hidroxi-4-metoxibenzoico

A una solución de 3-cloro-2-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído (16,6 g) y dihidrogenofosfato de sodio (34,7 g) en una mezcla de solventes de DMSO (180 ml)-agua (45,0 ml) se añadió una solución acuosa (35,0 ml) de clorito de sodio (27,2 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de carbonato de sodio acuoso saturado, la mezcla se diluyó con agua y se filtró, y el filtrado se extrajo con éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico conc. para ajustar el pH = 1, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (11,1 g).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,93 (3H, s), 6,77 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,78 (1H, d, J = 9,2 Hz), 12,11 (1H, brs). No se observó un protón activo.

[0414]

D) ácido 5-bromo-3-cloro-2-hidroxi-4-metoxibenzoico

A una solución de ácido 3-cloro-2-hidroxi-4-metoxibenzoico (11,1 g) en ácido acético (275 ml) se añadió bromo (8,79 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el precipitado se recolectó por medio de filtración. El precipitado se lavó con agua, y se disolvió en acetato de etilo, y la solución se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (10,4 g).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,87 (3H, s), 7,94 (1H, s). No se observaron dos protones activos.

[0415]

E) metil 5-bromo-3-cloro-2-hidroxi-4-metoxibenzoato

A una solución de ácido 5-bromo-3-cloro-2-hidroxi-4-metoxibenzoico (10,4 g) en diclorometano (150 ml) se añadió una solución de cloruro de oxalilo (7,05 g) en diclorometano (10 ml) y DMF (3 gotas) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 13 °C durante 1 hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió

en THF (50 ml). Esta solución se añadió gota a gota a una solución de trietilamina (1,20 g) en metanol (150 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 13 °C durante 16 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida de la mezcla de reacción, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y agua. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (10,9 g).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,86 (3H, s), 3,91 (3H, s), 7,94 (1H, s), 11,11 (1H, brs).

[0416]

F) metil 5-bromo-3-cloro-4-metoxi-2-(metoximetoxi)benzoato

A una solución de metil 5-bromo-3-cloro-2-hidroxi-4-metoxibenzoato (5,00 g) en THF (120 ml) se añadió hidruro de sodio (1,01 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla de reacción se añadió gota a gota clorometil metil éter (1,63 g), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por medio de cromatografía flash en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (3,08 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,65 (3H, s), 3,93 (3H, s), 3,96 (3H, s), 5,15 (2H, s), 8,00 (1H, s).

[0417]

G) 1-{4-[(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil]fenil}-1H-pirazol

A una solución de 1-[4-(clorometil)fenil]-1H-pirazol (2,20 g) en 1,4-dioxano (50,0 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (3,47 g), acetato de potasio (3,35 g) y aducto de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,47 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida del filtrado. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (3,10 g).

^1RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22 (12H, s), 2,32 (2H, s), 6,43 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,23 a 7,29 (2H, m, solapada con la señal de CDCl_3), 7,54 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

[0418]

H) metil 3-cloro-2-hidroxi-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato

A una solución de metil 5-bromo-3-cloro-4-metoxi-2- (metoximetoxi)benzoato (3,00 g) en 1,4-dioxano (50,0 ml)-agua (5,00 ml) se añadieron 1-{4-[(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil]fenil}-1H-pirazol (7,50 g), carbonato de potasio (2,44 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,02 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar metil 3-cloro-4-metoxi-2-(metoximetoxi)-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato (0,40 g).

A una solución del compuesto mencionado con anterioridad (0,40 g) en acetato de etilo (5,00 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4 N/acetato de etilo (25,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,23 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,78 (3H, s), 3,93 (3H, s), 3,97 (2H, s), 6,45 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,27 (1H, s, solapada con la señal de CDCl_3), 7,58 a 7,63 (3H, m), 7,71 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 11,36 (1H, brs).

[0419]

I) metil 3-cloro-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2-
 {[trifluorometil)sulfonil]oxi}benzoato

A una solución de metil 3-cloro-2-hidroxi-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato (0,23 g) en diclorometano (10,0 ml) se añadieron trietilamina (0,13 g) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,35 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,36 g) como un producto bruto. Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ 505,0$.

[0420]

J) metil 3-cloro-2-etenil-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato

A una solución de metil 3-cloro-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2-[[trifluorometil)sulfonil]oxi]benzoato (0,36 g) en THF (8,00 ml)-agua (3,00 ml) se añadieron viniltrifluoroborato de potasio (0,17 g), carbonato de cesio (0,60 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,04 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en capa fina (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,08 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,76 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,05 (2H, s), 5,33 (1H, d, $J = 17,6$ Hz), 5,52 (1H, dd, $J = 11,2, 1,2$ Hz), 6,45 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,93 (1H, dd, $J = 17,8, 11,2$ Hz), 7,28 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,43 (1H, s), 7,62 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

[0421]

K) ácido 3-cloro-2-etenil-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoico

A una solución de metil 3-cloro-2-etenil-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato (0,10 g) en THF (3,00 ml)-agua (3,00 ml) se añadieron hidróxido de litio monohidratado (0,50 ml) y metanol (0,10 g), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,08 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,78 (3H, s), 4,22 (2H, s), 4,06 (2H, s), 5,42 (1H, d, $J = 17,6$ Hz), 5,58 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 6,46 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,94 (1H, dd, $J = 18,0, 11,6$ Hz), 7,25 a 7,40 (2H, m, solapada con la señal de CDCl_3), 7,50 a 7,65 (3H, m), 7,72 (1H, s), 7,89 (1H, d, $J = 2,4$ Hz). No se observó un protón activo.

[0422]

L) rac-3-cloro-2-etenil-N-(trans-2-hidroxiciclohexil)-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzamida

A una solución de ácido 3-cloro-2-etenil-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoico (0,06 g), clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol (0,04 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,05 g) en diclorometano (10,0 ml) se añadió trietilamina (0,03 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,08 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,31 a 1,39 (3H, m), 1,70 a 1,76 (2H, m), 1,97 a 2,12 (3H, m), 3,23 (1H, brs), 3,30 a 3,40 (1H, m), 3,65 a 3,75 (4H, m), 4,03 (2H, s), 5,56 a 5,65 (2H, m), 5,69 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,45 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,88 (1H, dd, $J = 18,0, 11,2$ Hz), 7,27 a 7,30 (2H, m, solapada con la señal de CDCl_3), 7,61 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

[0423]

M) rac-4-cloro-3-hidroxi-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-5-metoxi-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

A una solución de rac-3-cloro-2-etenil-N-(trans-2-hidrox ciclohexil)-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzamida (0,08 g) en un solvente mixto de acetona (2,00 ml) acetonitrilo (2,00 ml)-agua (2,00 ml) se añadieron dihidrato de osmiato de potasio (VI) (5,00 mg) y peryodato de sodio (0,12 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,07 g) como un producto bruto. Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

MS: $[\text{M} + \text{Na}]^+ 450,1$.

[0424]

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

A una solución de rac-4-cloro-3-hidroxi-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-5-metoxi-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (0,07 g) en diclorometano (2,00 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,50 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. Luego, se añadió trietilsilano (0,40 ml) al mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (X 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC prep., luego se liofilizó para dar el compuesto del título (0,02 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,35 a 1,45 (3H, m), 1,50 a 1,60 (1H, m, solapada con la señal de agua), 1,81 (2H, d, $J = 12,0$ Hz), 1,91 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 2,13 a 2,33 (2H, m), 3,60 a 3,70 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,3 a 4,12 (3H, m), 4,37 (2H, q, $J = 17,2$ Hz), 6,44 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,20 a 7,30 (2H, m, solapada con la señal de CDCl_3), 7,57 a 7,62 (3H, m), 7,70 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

[0425]

Ejemplo 13

2-((1S,2S)-2-hidrox ciclopentil)-4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)isoindolin-1-ona

A) 1-metil-1H-pirazol-3-ilo

A una solución de 1-metil-1H-pirazol-3-ol (2,92 g) en piridina (50,0 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (6,03 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (5,44 g).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,87 (3H, s), 6,11 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,3 Hz).

[0426]

B) [4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]metanol

Una mezcla de ácido [4-(hidroximetil)fenil]borónico (4,46 g), 1-metil-1H-pirazol-3-ilo (4,50 g), carbonato de cesio (19,1 g) y un aducto de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,80 g) en tolueno (15,0 ml)-etanol (1,00 ml)-agua (1,00 ml) se sometió a irradiación de microondas a 150 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración. El filtrado se lavó sucesivamente con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,00 g).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,95 (3H, s), 4,71 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,54 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,33 a 7,45 (1H, m), 7,73 a 7,87 (1H, m).

[0427]

C) 3-[4-(clorometil)fenil]-1-metil-1H-pirazol

A una solución de [4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]metanol (1,00 g) en THF (15,0 ml) se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,58 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 17 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, y se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado a la misma. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en

columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,65 g).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,95 (3H, s), 4,61 (2H, s), 6,49 a 6,57 (1H, m), 7,33 a 7,44 (3H, m), 7,74 a 7,82 (2H, m).

[0428]

D) Ácido 2-amino-5-bromo-3,4-dimetilbenzoico

A una solución de ácido 2-amino-3,4-dimetilbenzoico (50,0 g) en DMSO (500 ml) se añadió ácido bromhídrico (174 ml) mientras se mantenía la temperatura interna de 25 a 30 °C, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua (500 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. El precipitado se recolectó por medio de filtración, y se lavó con agua para dar el compuesto del título (102 g: que contenía DMSO).

MS: $[\text{M}-\text{H}]^+ 241,9$.

[0429]

E) metil 2-amino-5-bromo-3,4-dimetilbenzoato

A una solución de ácido 2-amino-5-bromo-3,4-dimetilbenzoico (73,9 g) en DMF (750 ml) se añadió carbonato de cesio (148 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esta mezcla de reacción se añadió gota a gota yoduro de metilo (22,7 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (56,8 g).

MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ 258,1$.

[0430]

F) metil 5-bromo-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato

A una solución acuosa (160 ml) de metil 2-amino-5-bromo-3,4-dimetilbenzoato (28,0 g) en ácido sulfúrico al 25% se añadió gota a gota una solución acuosa (80,0 ml) de nitrito de sodio (11,2 g) durante 50 min en la temperatura interna de 2 a 3 °C bajo enfriamiento con hielo. Luego, se añadió una solución acuosa de ácido sulfúrico al 5% (1,600 ml) gota a gota a la misma durante 50 min de 0 a 15 °C. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el precipitado se recolectó por medio de filtración, y se lavó con agua para dar el compuesto del título (25,7 g).

MS: [M-H]⁺ 256,9.

[0431]

G) metil 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato

A una solución de metil 5-bromo-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato (25,7 g) en tolueno (500 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (37,8 g), acetato de potasio (29,2 g) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,70 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a 100 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió nuevamente trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,70 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 100 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recolectó por medio de filtración, y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (18,3 g).

MS: [M-H]⁺ 305,1.

[0432]

H) metil 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(3-il-1-metil-1H-pirazol 4-() bencil)benzoato

A una solución de metil 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (0,97 g), 3-[4-(clorometil)fenil]-1-metil-1H-pirazol (0,65 g) y carbonato de sodio (0,67 g) en un solvente mixto de 1,2-dimetoxietano (12,0 ml)-agua (4,00 ml) se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,18 g) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 80 °C. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,65 g).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,14 (3H, s), 2,20 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,97 (2H, s), 6,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,53 (1H, s), 7,65 a 7,72 (2H, m), 10,99 (1H, s).

[0433]

I) metil 3,4-dimetil-5-(3-il-1-metil-1H-pirazol 4-() bencil)-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato

Para una solución de metil 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)benzoato (1,00 g) en DMF (12,0 ml) se añadió hidruro de sodio (0,14 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (1,12 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla

se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,30 g).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,21 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,05 (2H, s), 6,50 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,65 a 7,74 (1H, m).

[0434]

J) metil 3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-vinilbenzoato

Una solución de metil 3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato (1,30 g), tributilvinilestano (1,28 g), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,10 g) y cloruro de litio (0,80 g) en DMF (12,0 ml) se agitó a 90 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,96 g).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,17 (3H, s), 2,26 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,04 (2H, s), 5,11 (1H, dd, $J = 17,8, 1,9$ Hz), 5,44 (1H, dd, $J = 11,2, 1,8$ Hz), 6,49 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J = 17,8, 11,3$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,32 a 7,39 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,65 a 7,72 (1H, m).

[0435]

K) metil 2-formil-3,4-dimetil-5-(3-il-1-metil-1H-pirazol 4-() bencil)benzoato

A una solución de metil 3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-vinilbenzoato (0,96 g) en un solvente mixto de acetona (10,0 ml)-acetonitrilo (10,0 ml)-agua (10,0 ml) se añadió óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,34 g) y peryodato de sodio (2,86 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y agua. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo

se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,17 g).

MS: $[M + H]^+$ 363,2.

[0436]

L) 2-((1S,2S)-2-hidrox ciclopentil)-4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)isoindolin-1-ona

Una solución de metil 2-formil-3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)benzoato (0,09 g), (1S,2S)-2-aminociclopentanol clorhidrato de (0,03 g), trietilamina (0,03 ml) y sulfato de magnesio anhidro (0,06 g) en THF (1,80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 46 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con metanol (1,80 ml) y THF (1,80 ml), triacetoxiborohidruro de sodio (0,10 g) se añadió al mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,04 g).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,47 a 1,77 (4H, m), 1,81 a 1,97 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,7 a 4,30 (4H, m), 4,39 (2H, s), 4,89 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 6,61 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,33 (1H, s), 7,65 a 7,71 (3H, m).

[0437]

Ejemplo 14

4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-((2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona

A) [4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]metanol

Una mezcla de ácido [4-(hidroximetil)fenil]borónico (7,10 g), 4-bromo-1-metil-1H-1,2,3-triazol (5,00 g), carbonato de sodio (6,59 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,59 g) en un solvente mixto de agua (30,0 ml)-1,4-dioxano (100 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, la capa orgánica se concentró bajo presión reducida, y el residuo se extrajo con diclorometano (X 3). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (3,40 g).

MS: $[M + H]^+ 189,9$.

[0438]

B) 4-[4-(bromometil)fenil]-1-metil-1H-1,2,3-triazol

A una solución de gota a gota se añadió [4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]metanol (3,40 g) en diclorometano (130 ml)tribromuro de fósforo (23,0 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se vertió en una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con diclorometano (x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (3,50 g) como un mezcla junto con óxido de fosfina. Esta mezcla se diluyó con metil tert-butil éter, y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. El precipitado se recolectó por medio de filtración, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,40 g).

MS: $[M + H]^+ 251,8$.

[0439]

C) metil 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)benzoato

A una mezcla de metil 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (0,76 g), 4-[4-(bromometil)fenil]-1-metil-1H-1,2,3-triazol (0,63 g) y carbonato de sodio (0,53 g) en 1,2-dimetoxietano (12,0 ml)-agua (4,00 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,29 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 80 °C bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,60 g).

MS: $[M + H]^+ 352,2$.

[0440]

D) metil 3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato

A una solución de metil 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)benzoato (0,60 g) en DMF (12,0 ml) se añadió hidruro de sodio (0,08 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,67 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla

se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,60 g).

MS: $[M + H]^+$ 484,1.

[0441]

E) metil 3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-vinilbenzoato

A una solución de metil 3,4-dimetil-5-(4-il-1-metil-1H-1,2,3-triazol) bencil 4-()-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato (0,60 g) en DMF (12,0 ml) se añadieron tributilvinilestaño (1,28 g), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,10 g) y cloruro de litio (0,80 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1,5 horas bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,42 g).

MS: $[M + H]^+$ 362,2.

[0442]

F) metil 2-formil-3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)benzoato

A una solución de metil 3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-vinilbenzoato (0,42 g) en un solvente mixto de acetona (10,0 ml) acetonitrilo (10,0 ml)-agua (10,0 ml) se añadió óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,15 g) y peryodato de sodio (1,24 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,26 g) como un producto bruto.

MS: $[M + H]^+$ 364,2.

[0443]

G) 3-hidroxi-4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-(((2S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)isoindolin-1-ona

A una solución de metil 2-formil-3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)benzoato (0,13 g) en THF (3,00 ml) se añadió 1-((2S) tetrahidrofuran-2-

il)metanamina (0,04 ml) y sulfato de magnesio anhidro (0,04 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,11 g).

MS: $[M + H]^+$ 433,3.

[0444]

H) 4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-((2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona

A una solución de 3-hidroxi-4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-(((2S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)isoindolin-1-ona (0,11 g) en ácido trifluoroacético (1,50 ml) se añadió trietilsilano (0,08 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,08 g).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,49 a 1,62 (1H, m), 1,74 a 1,98 (3H, m), 2,21 (6H, s), 3,45 a 3,56 (1H, m), 3,57 a 3,68 (2H, m), 3,74 a 3,84 (1H, m), 4,1 a 4,14 (6H, m), 4,39 a 4,54 (2H, m), 7,19 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,34 (1H, s), 7,73 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,44 (1H, s).

[0445]

Ejemplo 15

2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4,5-dimetil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona

A) metil 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato

A una solución de metil 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (0,60 g) en DME (12,0 ml) se añadieron 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-pirazol (0,51 g), diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,08 g) y 2 moles/L de una solución de carbonato de sodio acuoso (1,96 ml), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 80 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,54 g).

MS: $[M + H]^+$ 337,2.

[0446]

B) metil 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato

A una solución de metil 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato (0,54 g) en DMF (10 ml) se añadió hidruro de sodio (0,08 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 min. A esta mezcla de reacción se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,63 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El metil 3,4-dimetil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2-[[[(trifluorometil)sulfonil]oxi]benzoato bruto obtenido se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

MS: $[M + H]^+$ 469,1.

El compuesto mencionado con anterioridad se disolvió en DMF (10 ml), tributilvinilestano (0,71 ml), se añadieron trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,06 g) y cloruro de litio (0,50 g) al mismo, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 90 °C bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió nuevamente trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,11 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,19 g).

MS: $[M + H]^+$ 347,2.

[0447]

C) metil 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato

A una solución de metil 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato (0,40 g) en un solvente mixto de acetona (8,00 ml) acetonitrilo (8,00 ml)-agua (8,00 ml) se añadió óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,15 g) y peryodato de sodio (1,24 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El

residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,11 g).

MS: $[M + H]^+$ 349,1.

[0448]

D) 2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4,5-dimetil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona

A una solución de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato (0,11 g) en THF (4,00 ml) se añadió 1-amino-2-metil-2-ol (0,03 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, se y el residuo se diluyó con metanol (4,0 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,11 g) a la misma bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,04 g).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,31 (6H, s), 2,23 (3H, s), 2,26 (3H, s), 3,27 (1H, s), 3,63 (2H, s), 4,13 (2H, s), 4,51 (2H, s), 6,4₃₋₆,47 (1H, m), 7,19 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,56 a 7,62 (3H, m), 7,71 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

[0449]

Ejemplo 16

6-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-4,5-dimetilisoindolin-1-ona

A) metil 2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)benzoato

A una solución de ácido (3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (2,40 g) y 1H-pirazol (0,99 g) en metanol (54,0 ml) se añadió óxido de cobre (I) (0,10 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,89 g).

MS: $[M + H]^+$ 221,1.

[0450]

B) (2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)metanol

A una solución de hidruro de litio y aluminio (0,16 g) en THF (5,50 ml) se añadió una solución de metil 2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)benzoato (0,89 g) en THF (5,50 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, la sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se

concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,71 g) como un producto bruto.

MS: $[M + H]^+$ 193,1.

[0451]

C) 1-(4-(clorometil)-3-fluorofenil)-1H-pirazol

A una solución de (2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)de cloruro de tionilo se añadió metanol (0,71 g) en THF (15,0 ml) (0,40 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, bicarbonato de sodio acuoso saturado se añadió a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,50 g).

MS: $[M + H]^+$ 211,1.

[0452]

D) metil 5-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il) bencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato

A una mezcla de metil 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (0,51 g), 1-(4 - se añadió tetraquis (clorometil)-3-fluorofenil)-1H-pirazol (0,35 g) y carbonato de sodio (0,35 g) en 1,2-dimetoxietano (7,80 ml)-agua (2,60 ml) (trifenilfosfina)paladio (0) (0,10 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 80 °C bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,54 g).

MS: $[M + H]^+$ 355,2.

[0453]

E) metil 5-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)-3,4-dimetil-2 bencil)-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato

Para una solución de 5-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato (0,54 g) en DMF (11,0 ml) se añadieron hidruro de sodio (0,07 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,60 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,50 g).

MS: $[M + H]^+$ 487,1.

[0454]

F) metil 5-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato

A una solución de 5-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3,4-dimetil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato (0,50 g) en DMF (10,0 ml) se añadieron tributilvinilestano (0,50 g), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,04 g) y cloruro de litio (0,32 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1,5 horas bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,40 g).

MS: $[M + H]^+$ 365,2.

[0455]

G) metil 5-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato

A una solución de 5-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato (0,40 g) en un solvente mixto de acetona (5,00 ml)-acetonitrilo (5,00 ml)-agua (5,00 ml) se añadió óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,14 g) y peryodato de sodio (1,17 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,40 g) como un producto bruto. Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

[0456]

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

Una solución de metil 5-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato (0,17 g), clorhidrato de (1S,2S)-2-aminociclopentanol (0,06 g), trietilamina (0,06 ml) y sulfato de magnesio anhidro (0,10 g) en THF (3,40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con

metanol (3,40 ml) y THF (3,40 ml), se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,19 g) al mismo, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,07 g).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,45 a 1,60 (1H, m), 1,62 a 1,79 (3H, m), 1,80 a 1,98 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,25 (3H, s), 4,08 a 4,29 (4H, m), 4,39 (2H, s), 4,88 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 6,52 a 6,58 (1H, m), 7,15 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,23 (1H, s), 7,63 (1H, dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz), 7,68 a 7,77 (2H, m), 8,52 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

[0457]

Ejemplo 17

1,5-anhidro-2-(6-(4-clorobencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,4-dideoxi-L-treo-pentitol

A) metil 5-(4-clorobencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato

A una solución de metil 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (0,70 g) en DME (14,0 ml) se añadieron 1-(bromometil)-4-clorobenceno (0,49 g), diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,09 g) y una solución de carbonato de sodio acuoso de 2 moles/L (2,29 ml), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 80 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,50 g).

MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ 305,1$.

[0458]

B) metil 5-(4-clorobencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato

A una solución de 5- hidruro de sodio se añadió (4-clorobencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato (0,50 g) en DMF (10,0 ml) (0,08 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esta mezcla de reacción se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,65 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente

se evaporó bajo presión reducida. El metil 5-(4-clorobencil)-3,4-dimetil-2-
{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}benzoato bruto obtenido se utilizó en el paso siguiente sin
una purificación adicional.

El compuesto mencionado con anterioridad se disolvió en DMF (10,0 ml), a la
solución se añadieron tributilvinilestano (0,72 ml), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio
(II) (0,23 g) y cloruro de litio (0,52 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 90 °C bajo
una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de
fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración
a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y
salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el
solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de
cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el
compuesto del título (0,17 g).

MS: $[M + H]^+$ 315,2.

[0459]

C) metil 5-(4-clorobencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato

A una solución de 5-(4-clorobencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato (0,17 g) en un
solvente mixto de acetona (4,00 ml) acetonitrilo (4,00 ml)-agua (4,00 ml) se añadieron
óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,07 g) y peryodato de sodio (0,58 g), y la mezcla se
agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La
mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se
extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se
secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El
residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de
etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,02 g).

MS: $[M + H]^+$ 317,1.

[0460]

D) 1,5-anhidro-2-(6-(4-clorobencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,4- dideoxi-L-treo-pentitol

A una solución de 5-(4-clorobencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato (0,02 g) en THF
(1,00 ml) se añadió (3S,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ol (8,14 mg), y la mezcla se agitó
a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo
se diluyó con metanol (1,00 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,02 g) a la
misma bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a
temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se

lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC de fase inversa. Las fracciones se combinaron, Se añadió una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (5,60 mg).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,72 a 1,88 (1H, m), 2,9 a 2,17 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,45 a 3,62 (2H, m), 4,01 a 4,20 (6H, m), 4,26 a 4,50 (2H, m), 7,02 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,19 a 7,25 (2H, m), 7,51 (1H, s). No se detectó 1H.

[0461]

Ejemplo 18-1

2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

Alias; 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

A) metil 2-hidroxi-5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetilbenzoato

A una mezcla de metil 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (18,3 g), 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (9,38 g) y carbonato de sodio (12,7 g) en 1,2-dimetoxietano (255 ml)-agua (85,0 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,46 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 80 °C bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se añadió un solvente mixto de acetato de etilo-éter diisopropílico, y el sólido se recolectó por medio de filtración para dar el compuesto del título (11,12 g). El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (4,99 g).

MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ 301,1$.

[0462]

B) metil 5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetil-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato

A una solución de metil 2-hidroxi-5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetilbenzoato (16,1 g) en DMF (300 ml) se añadieron hidruro de sodio (2,57 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (21,1 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con

una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (26,1 g).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,22 (3H, s), 2,31 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,99 (2H, s), 6,83 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,01 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,64 (1H, s).

[0463]

C) metil 5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato

A una solución de 5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetil-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato (23,2 g) en DMF (360 ml) se añadieron tributilvinilestano (25,5 g), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,88 g) y cloruro de litio (16,8 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1,5 horas bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (13,6 g).

MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ 311,2$.

[0464]

D) metil 2-formil-5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetilbenzoato

A una solución de 5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato (13,6 g) en un solvente mixto de acetona (135 ml) acetonitrilo (135 ml)-agua (135 ml) se añadieron óxido de osmio (catalizador fijo I) (5,57 g) y peryodato de sodio (46,9 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (13,5 g) como un producto bruto. Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ 313,2$.

[0465]

E) 2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

Alias; 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

A una solución de metil 2-formil-5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetilbenzoato (13,5 g) en THF (270 ml) se añadieron ácido (3S,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ol (5,06 g) y sulfato de magnesio anhidro (9,99 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con metanol (220 ml) THF (250 ml), triacetoxiborohidruro de sodio (18,3 g) se añadió al mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto bruto del título (6,4 g). El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,85 g). El compuesto bruto del título y el compuesto del título purificados por columna se combinaron, y se recrystalizaron en etanol para dar el compuesto del título (6,48 g).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,44 a 1,65 (1H, m), 1,95 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,19 (3H, s), 2,21 (3H, s), 3,33 a 3,49 (2H, m), 3,71 (4H, s), 3,82 a 3,96 (3H, m), 4,00 (2H, s), 4,33 a 4,50 (2H, m), 5,05 (1H, d, J = 4,9 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,28 (1H, s).

Patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos en el valor d (o espaciado d) = 18,3, 9,8, 9,2, 6,8, 6,1, 5,2, 4,6, 4,2 y 3,8 Å.

[0466]

Ejemplo 18-2

2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treopentitol

Este compuesto también se sintetizó por medio del siguiente método.

[0467]

A) metil 2-hidroxi-5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetilbenzoato

A una mezcla de metil 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (0,40 g), 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,21 g) y carbonato de sodio (0,28 g) en 1,2-dimetoxietano (6,00 ml)-agua (2,00 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,08 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 80 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, y

se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,30 g).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,13 (3H, s), 2,19 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,90 (2H, s), 3,91 (3H, s), 6,80 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,99 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,50 (1H, s), 10,97 (1H, s).

[0468]

B) metil 5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxy)benzoato

A una mezcla de metil 2-hidroxi-5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetilbenzoato (0,30 g), hidruro de sodio (0,05 g) y DMF (6,00 ml) se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,39 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,34 g).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,21 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,78 a 6,87 (2H, m), 7,00 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,63 (1H, s).

[0469]

C) metil 5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato

A una solución de 5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxy)benzoato (0,34 g) en DMF (7,00 ml) se añadieron tributilvinilestano (0,37 g), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,03 g) y cloruro de litio (0,25 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,20 g).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,17 (3H, s), 2,26 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,97 (2H, s), 5,10 (1H, dd, $J = 17,7, 1,9$ Hz), 5,43 (1H, dd, $J = 11,3, 1,9$ Hz), 6,76 a 6,86 (2H, m), 6,96 a 7,09 (3H, m), 7,41 (1H, s).

[0470]

D) metil 2-formil-5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetilbenzoato

A una solución de 5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato (0,19 g) en un solvente mixto de acetona (2,30 ml) acetonitrilo (2,30 ml)-agua (2,30 ml) se añadieron óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,08 g) y peryodato de sodio (0,67 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,19 g) como un producto bruto. Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

MS: $[M + H]^+$ 313,2.

[0471]

E) 2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

Alias; 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

A una solución de metil 2-formil-5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetilbenzoato (0,10 g) en THF (1,90 ml) se añadieron ácido (3S,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ol (0,04 g) y sulfato de magnesio anhidro (0,07 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con metanol (1,90 ml)-THF (1,90 ml), se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,13 g) al mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,04 g).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,48 a 1,64 (1H, m), 1,94 (1H, d, $J = 14,7$ Hz), 2,19 (3H, s), 2,21 (3H, s), 3,35 a 3,44 (2H, m), 3,65 a 3,74 (4H, m), 3,82 a 3,95 (3H, m), 4,00 (2H, s), 4,34 a 4,49 (2H, m), 5,04 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 6,84 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,03 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,28 (1H, s).

[0472]

Ejemplo 19

1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(6-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)bencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

A) 2-fluoro-N-metil-4-vinilbenzamida

Una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-N-metilbenzamida (0,80 g), éster cíclico de pinacol de ácido vinilborónico (0,80 g) y una solución de carbonato de sodio acuosa 2 M

(3,45 ml) en DME (17,3 ml) se purgó con argón. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,12 g) al mismo, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 80 °C. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sometió a una cromatografía en columna de gel de sílice corta, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,74 g).

MS: $[M + H]^+$ 180,1.

[0473]

B) 2-fluoro-4-formil-N-metilbenzamida

A una solución de 2-fluoro-N-metil-4-vinilbenzamida (0,62 g) en un solvente mixto de acetona (23 ml)-acetonitrilo (23 ml)-agua (23 ml) se añadieron óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,44 g) y peryodato de sodio (3,69 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se diluyó con acetato de etilo y agua. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sometió a una cromatografía en columna de gel de sílice corta, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,62 g).

MS: $[M + H]^+$ 182,1.

[0474]

C) 2-fluoro-4-(hidroximetil)-N-metilbenzamida

A una solución de 2-fluoro-4-formil-N-metilbenzamida (0,62 g) en metanol (17 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,16 g) en pequeñas porciones, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de amonio acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,44 g).

MS: $[M + H]^+$ 184,1.

[0475]

D) 4-(clorometil)-2-fluoro-N-metilbenzamida

A una solución de 2-fluoro-4-(hidroximetil)-N-metilbenzamida (2,11 g) en THF (46,1 ml) se añadió gota a gota cloruro de tionilo (1,01 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sometió a una cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Las fracciones objetivo se recogieron, y se lavaron con éter diisopropílico, y el precipitado se recolectó por medio de filtración. El filtrado se concentró, y el residuo se lavó con éter diisopropílico. Este procedimiento se repitió tres veces para dar el compuesto del título (0,96 g).

MS: $[M + H]^+$ 202,1.

[0476]

E) metil 5-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)bencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato

A una mezcla de metil 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (0,35 g), 4-(clorometil)-2-fluoro-N-metilbenzamida (0,23 g) y carbonato de sodio (0,24 g) en 1,2-dimetoxietano (5,40 ml)-agua (1,80 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,07 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 80 °C bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,37 g).

MS: $[M + H]^+$ 346,2.

[0477]

F) metil 5-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)bencil)-3,4-dimetil-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato

A una solución de metil 5-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)bencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato (0,36 g) en DMF (7,00 ml) se añadieron hidruro de sodio (0,05 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,41 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio

de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,29 g).

MS: $[M + H]^+ 478,0$.

[0478]

G) metil 5-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)bencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato

A una solución de 5-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)bencil)-3,4-dimetil-2-se añadieron (((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato (0,28 g) en DMF (6,00 ml) tributilvinilestano (0,29 g), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,02 g) y cloruro de litio (0,19 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,19 g).

MS: $[M + H]^+ 356,1$.

[0479]

H) metil 5-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)bencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato

A una solución de 5-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)bencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato (0,19 g) en un solvente mixto de acetona (2,20 ml) acetonitrilo (2,20 ml)-agua (2,20 ml) se añadió óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,07 g) y peryodato de sodio (0,56 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,19 g) como un producto bruto. Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

MS: $[M + H]^+ 358,2$.

[0480]

I) 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(6-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)bencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

A una solución de 5-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)bencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato (0,09 g) en THF (2,00 ml) se añadieron (3S,4S)-3-aminotetrahidro 2H-piran-4-ol (0,03 g) y sulfato de magnesio anhidro (0,06 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se diluyó con metanol (2,00 ml)-THF (2,00 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio

(0,11 g) a la misma, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,04 g).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,47 a 1,63 (1H, m), 1,89 a 1,99 (1H, m), 2,18 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,75 (3H, d, $J = 4,5$ Hz), 3,40 (2H, d, $J = 10,5$ Hz), 3,70 (1H, dd, $J = 10,9, 3,4$ Hz), 3,81 a 3,97 (3H, m), 4,14 (2H, s), 4,35 a 4,51 (2H, m), 5,05 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 6,96 a 7,05 (2H, m), 7,36 (1H, s), 7,54 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 8,14 (1H, brs).

[0481]

Ejemplo 20-1

4-fluoro-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-5-metil-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

Alias; 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(4-fluoro-5-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

A) ácido 3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzoico

A una solución acuosa (50,0 ml) de clorito de sodio (22,2 g) se añadió una mezcla de 3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzaldehído (9,47 g), dihidrogenofosfato de sodio (33,2 g) y 2-metil-2-butenol (32,5 ml) en terc-butanol (200 ml)-agua (100 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó de 2 a 3 con ácido clorhídrico 2 N. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (10,5 g) como un producto bruto. Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

[0482]

B) metil 3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzoato

A una solución de 3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzoico (10,5 g) en metanol (50,0 ml) se añadió ácido sulfúrico (5,00 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, al residuo se añadieron agua y acetato de etilo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de

cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (6,40 g).

MS: $[M + H]^+$ 185,0.

[0483]

C) metil 5-bromo-3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzoato

A una solución de metil 3-fluoro-2-hidroxi-4-benzoato (6,40 g) en ácido acético (120 ml) se añadió bromo (1,87 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución de tiosulfato de sodio acuoso al 10%, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar una mezcla (7,99 g) del compuesto del título y la materia prima (aproximadamente 2:1). El producto obtenido se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,38 (3H, d, $J = 2,8$ Hz), 3,98 (3H, s), 7,82 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 10,67 (1H, s).

[0484]

D) metil 3-fluoro-2-hidroxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato

Se añadió trans-Diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,07 g) a una mezcla de la mezcla 2:1 (7,99 g) de metil 5-bromo-3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzoato y metil 3-fluoro-2-hidroxi-4-benzoato, bis(pinacolato)diboro (11,6 g), acetato de potasio (8,94 g) y tolueno (160 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió nuevamente trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,07 g), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 días. A la mezcla de reacción se añadió nuevamente trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,07 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 100 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la misma, y el precipitado se eliminó por medio de filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,20 g). En forma adicional, el compuesto del título (4,03 g) se obtuvo a partir de una segunda fracción de la cromatografía de columna.

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

[0485]

E) metil 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzoato

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,40 g) a una mezcla de metil 3-fluoro-2-hidroxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (2,13 g), 1-(4-(clorometil)fenil)-1H-pirazol (1,32 g), carbonato de sodio (1,46 g), DME (30,0 ml) y agua (10,0 ml) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 80 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,33 g).

MS: $[M + H]^+$ 341,1.

[0486]

F) metil 5- -3-fluoro-4-metil-2 (4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-
(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato

A una solución de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-2-hidroxi-4-benzoato (0,33 g) en DMF (7,0 ml) se añadieron hidruro de sodio (0,047 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,38 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,36 g).

MS: $[M + H]^+$ 473,1.

[0487]

G) metil 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-4-metil-2-vinilbenzoato

Una mezcla de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-4-metil-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato (0,36 g), tributilvinilestano (0,33 ml), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,03 g), cloruro de litio (0,24 g) y DMF (7,2 ml) se agitó a 90 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de fluoruro de potasio acuoso, y la sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,21 g).

MS: $[M + H]^+$ 351,2.

[0488]

H) metil 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-2-formil-4-benzoato

A una mezcla de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-4-metil-2-vinilbenzoato (0,21 g), acetona (2,3 ml), acetonitrilo (2,3 ml) y agua (2,3 ml) se añadieron óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,08 g) y peryodato de sodio (0,63 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a la misma temperatura. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,21 g) como un producto bruto. Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

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

[0489]

I) 4-fluoro-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-5-metil-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

Alias; 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(4-fluoro-5-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

Una mezcla de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-2-formil-4-benzoato (0,21 g), (3S,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ol (0,07 g), sulfato de magnesio anhidro (0,14 g) y THF (4,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en un solvente mixto de metanol (4,00 ml)-THF (4,00 ml), se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,25 g) a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,11 g).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,45 a 1,64 (1H, m), 1,88 a 1,99 (1H, m), 2,23 (3H, d, J = 2,1 Hz), 3,33 a 3,47 (2H, m), 3,64 a 3,95 (4H, m), 4,15 (2H, s), 4,55 (2H, s), 5,08 (1H, d, J = 5,1 Hz), 6,49 a 6,56 (1H, m), 7,27 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,38 (1H, s), 7,68 a 7,81 (3H, m), 8,44 (1H, d, J = 2,1 Hz).

[0490]

Ejemplo 20-2

4-fluoro-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-5-metil-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

Alias; 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(4-fluoro-5-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

Este compuesto también se sintetizó por medio del siguiente método.

[0491]

A) ácido 3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzoico

Una mezcla de 2,3-difluoro-4-metilbenzoico (25,0 g), hidróxido de sodio (23,2 g) y DMSO (250 ml) se agitó a 140 °C durante 12 horas, y luego hasta el día siguiente a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 6 M (100 ml) bajo enfriamiento con hielo. Se añadieron acetato de etilo y agua a la misma a temperatura ambiente, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (24,3 g). Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,35 (3H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,74 (1H, dd, $J = 7,9, 6,8$ Hz), 7,58 (1H, dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz), 10,37 (1H, s), no se detectó 1H.

[0492]

B) metil 3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzoato

A una solución de ácido 3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzoico (24,3 g) en metanol (500 ml) se añadió ácido sulfúrico (7,60 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 días. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y se añadieron acetato de etilo y salmuera saturada al mismo. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se añadió éter diisopropílico (50 ml), y la sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (25,4 g).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,32 (3H, d, $J = 2,5$ Hz), 3,95 (3H, s), 6,68 (1H, dd, $J = 7,9, 6,8$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz), 10,74 (1H, s).

[0493]

C) metil 5-bromo-3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzoato

A una solución de metil 3-fluoro-2-hidroxi-4-benzoato (25,4 g) en ácido acético (250 ml) se añadió bromo (7,78 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

3 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución al 5% de tiosulfato de sodio acuoso (250 ml) a temperatura ambiente, y el precipitado se recolectó por medio de filtración, y se lavó con agua para dar el compuesto del título (21,1 g).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,37 (3H, d, $J = 2,6$ Hz), 3,97 (3H, s), 7,81 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 10,65 (1H, s).

[0494]

D) metil 3-fluoro-2-hidroxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato

Se añadió trans-Diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,0 g) a una mezcla de metil 5-bromo-3-fluoro-2-hidroxi-4-benzoato (15,0 g), bis(pinacolato)diboro (21,7 g), acetato de potasio (16,8 g) y tolueno (290 ml) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 110 °C durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título (12,3 g). El filtrado se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,99 g).

MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ 311,2$.

[0495]

E) metil 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzoato

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,52 g) a una mezcla de metil 3-fluoro-2-hidroxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (13,5 g), 1-(4-(clorometil)fenil)-1H-pirazol (8,39 g), carbonato de sodio (9,23 g), DME (195 ml) y agua (65,0 ml) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 80 °C. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se lavó con un solvente mixto de etilo diisopropílico-acetato de etilo para dar un producto bruto. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol). Los productos brutos obtenidos se combinaron, y se lavaron con éter diisopropílico-acetato de etilo para dar el compuesto del título (12,4 g).

MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ 341,1$.

[0496]

F) metil 5--3-fluoro-4-metil-2 (4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-
(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato

A una solución de metil 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-2-hidroxi-4-benzoato (12,4 g) en DMF (250 ml) se añadieron hidruro de sodio (1,74 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (14,3 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (12,5 g).

MS: $[M + H]^+$ 473,1.

[0497]

G) metil 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-4-metil-2-vinilbenzoato

Una mezcla de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-4-metil-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato (11,8 g), tributilvinilestaño (11,9 g), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,88 g), cloruro de litio (7,84 g) y DMF (240 ml) se agitó a 90 °C durante 1,5 horas bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (7,98 g).

MS: $[M + H]^+$ 351,2.

[0498]

H) metil 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-2-formil-4-benzoato

A una mezcla de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-4-metil-2-vinilbenzoato (7,97 g), acetona (93,0 ml), acetonitrilo (93,0 ml) y agua (93,0 ml) se añadieron óxido de osmio (catalizador fijo I) (2,89 g) y peryodato de sodio (24,3 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a la misma temperatura. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó con salmuera saturada, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (7,97 g) como un producto bruto. Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

MS: $[M + H]^+$ 353,2.

[0499]

l) 4-fluoro-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-5-metil-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

Alias; 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(4-fluoro-5-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

Una mezcla de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-2-formil-4-benzoato (7,97 g), (3S,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ol (2,65 g), sulfato de magnesio anhidro (5,23 g) y THF (160 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en un solvente mixto de metanol (120 ml)-THF (150 ml), se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (9,59 g) al mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió nuevamente triacetoxiborohidruro de sodio (9,59 g) al mismo, y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO-tolueno, y la solución se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano). El producto bruto obtenido se disolvió en THF, la solución se lavó con agua y salmuera saturada, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se lavó con un solvente mixto de éter diisopropílico-acetato de etilo para dar un producto bruto. El producto bruto (5,28 g) se disolvió en etanol caliente (60 ml), y se recristalizó durante 4 horas bajo enfriamiento con hielo para dar el compuesto del título (4,88 g).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,71 a 1,87 (1H, m), 2,8 a 2,17 (1H, m), 2,22 (3H, d, $J = 2,3$ Hz), 2,47 a 2,57 (1H, m), 3,42 a 3,62 (2H, m), 3,97 a 4,15 (6H, m), 4,31 a 4,63 (2H, m), 6,39 a 6,50 (1H, m), 7,17 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,47 (1H, s), 7,59 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

Patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos en el valor d (o espaciado d) = 12,8, 8,0, 7,5, 6,2, 6,0, 5,6, 5,0, 4,6, 4,5 y 4,2 Å.

[0500]

Ejemplo 21

1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(5-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

A una solución de metil 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-formil-4-benzoato (0,20 g) en THF (4,00 ml) se añadió (3S,4S)-3-aminotetrahydro 2H-piran-4-ol (0,07 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla de

reacción se concentró, y el residuo se diluyó con ácido acético (4,00 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,19 g) a la misma, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,11 g).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,71 a 1,90 (1H, m), 2,7 a 2,18 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,69 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 3,43 a 3,59 (2H, m), 3,98 a 4,15 (6H, m), 4,29 a 4,55 (2H, m), 6,45 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,18 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,55 a 7,61 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,70 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

[0501]

Ejemplo 22

1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(6-(4-(difluorometoxi)bencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

A) metil 5-(4-(difluorometoxi) bencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato

A una solución de metil 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (0,60 g) en DME (12,0 ml) se añadieron 1-(bromometil)-4-(difluorometoxi) benceno (0,47 g), diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,16 g) y una solución de carbonato de sodio acuoso de 2 moles/L (1,96 ml), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 80 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el precipitado se separó por medio de filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,60 g).

MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ 337,0$.

[0502]

B) metil 5-(4-(difluorometoxi) bencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato

A una solución de 5-(4-(difluorometoxi) bencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato (0,60 g) en DMF (12,0 ml) se añadió hidruro de sodio (0,08 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esta mezcla de reacción se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,77 g) bajo enfriamiento con hielo, y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El metil 5-[4-(difluorometoxi) bencil]-3,4-dimetil-2-[[trifluorometil)sulfonil]oxi]benzoato bruto obtenido se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

El compuesto mencionado con anterioridad se disolvió en DMF (12,0 ml), tributivinilestano (0,78 ml), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,13 g) y cloruro de litio (0,53 g) se añadieron al mismo, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 90 °C bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,16 g).

MS: $[M + H]^+$ 347,2.

[0503]

C) metil 5-(4-(difluorometoxi) bencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato

A una solución de 5-(4-(difluorometoxi)bencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato (0,16 g) en un solvente mixto de acetona (3,00 ml) acetonitrilo (3,00 ml)-agua (3,00 ml) se añadieron óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,06 g) y peryodato de sodio (0,49 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,04 g).

MS: $[M + H]^+$ 349,1.

[0504]

D) 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(6-(4-(difluorometoxi)bencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

A una solución de 5-(4-(difluorometoxi) bencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato (0,04 g) en THF (2,00 ml) se añadió (3S,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ol (0,01 g) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se diluyó con ácido acético (2,00 ml).

Triacetoxiborohidruro de sodio (0,03 g) se añadió a la misma bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,02 g).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,73 a 1,88 (1H, m), 2,9 a 2,18 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,52 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 3,45 a 3,63 (2H, m), 4,00 a 4,18 (6H, m), 4,26 a 4,50 (2H, m), 6,19 a 6,75 (1H, m), 6,99 a 7,04 (2H, m), 7,06 a 7,11 (2H, m), 7,51 (1H, s).

[0505]

Ejemplo 23

1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(6-(4-fluoro-3-metoxibencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

A) metil 5-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato

A una solución de metil 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (0,50 g) en DME (12,0 ml) se añadieron 4-(bromometil)-1-fluoro-2-metoxibenceno (0,39 g), diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,07 g) y una solución de carbonato de sodio acuoso de 2 moles/L (1,63 ml), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 80 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,45 g).

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,13 (6H, s), 3,78 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,94 (2H, s), 6,53 (1H, ddd, $J = 8,3, 4,4, 2,1$ Hz), 6,97 (1H, dd, $J = 8,5, 1,9$ Hz), 7,07 (1H, dd, $J = 11,5, 8,3$ Hz), 7,49 (1H, s), 10,90 (1H, s).

[0506]

B) metil 5-(3-metoxibencil-4-fluoro)-3,4-dimetil-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato

A una solución de 5-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato (0,45 g) en DMF (5,0 ml) se añadieron hidruro de sodio (0,07 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,55 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa

orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,63 g).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,19 a 2,32 (6H, m), 3,76 a 3,85 (6H, m), 4,08 (2H, s), 6,59 (1H, ddd, $J = 8,3, 4,3, 2,1$ Hz), 6,99 a 7,16 (2H, m), 7,61 (1H, s).

[0507]

C) metil 5-(4-fluoro-3-metoxibencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato

A una solución de 5-(4-fluoro-3-metoxibencil)-3,4-dimetil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato (0,63 g) en DMF (7,00 ml) se añadieron tributilvinilestano (0,61 ml), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,05 g) y cloruro de litio (0,44 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,39 g).

MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ 329,1$.

[0508]

D) metil 5-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato

A una solución de 5-(4-fluoro-3-metoxibencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato (0,39 g) en un solvente mixto de acetona (9,00 ml) acetonitrilo (9,00 ml)-agua (9,00 ml) se añadió óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,15 g) y peryodato de sodio (1,27 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro para dar el compuesto del título (0,39 g). Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ 331,1$.

[0509]

E) 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(6-(4-fluoro-3-metoxibencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

A una solución de 5-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato (0,35 g) en THF (4,00 ml) se añadieron (3S,4S)-3-aminotetrahidro-2H- piran-4-ol (0,12 g) y sulfato de magnesio anhidro (0,26 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La sustancia insoluble se eliminó por medio de

filtración, el filtrado se concentró, y el residuo se diluyó con metanol (2,00 ml) THF (4,00 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,45 g) a la misma, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,13 g).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,47 a 1,66 (1H, m), 1,89 a 2,00 (1H, m), 2,18 a 2,26 (6H, m), 3,34 a 3,45 (2H, m), 3,69 (1H, dd, $J = 10,9, 3,4$ Hz), 3,78 (3H, s), 3,82 a 3,96 (3H, m), 4,05 (2H, s), 4,34 a 4,50 (2H, m), 5,05 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 6,49 a 6,61 (1H, m), 6,97 a 7,13 (2H, m), 7,30 (1H, s).

[0510]

Ejemplo 24

1,5-anhidro-2-(4-cloro-6-(4-metoxibencil)-5-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,4-dideoxi-L-treo-pentitol

A) metil 5-bromo-3-cloro-2-hidroxi-4-metilbenzoato

A una solución de metil 5-bromo-2-hidroxi-4-benzoato (4,54 g) en DMF (34,0 ml) se añadió N-clorosuccinimida (2,47 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (5,20 g).

MS: $[\text{M}-\text{H}]^+ 276,7$.

[0511]

B) metil 3-cloro-2-hidroxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato

A una solución de metil-3-cloro-2-hidroxi-4-benzoato 5-bromo (5,20 g) en tolueno (140 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (7,09 g), acetato de potasio (5,48 g) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,65 g), y la mezcla se agitó a 110 °C durante 15 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,54 g).

MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ 327,1$.

[0512]

C) metil 3-cloro-2-hidroxi-5-(4-metoxibencil)-4-metilbenzoato

A una solución de metil 3-cloro-2-hidroxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (0,90 g) en una mezcla de solvente de DME se añadieron (13,5 ml)-agua (4,50 ml) de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,43 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,16 g) y carbonato de sodio (0,58 g), y la mezcla se agitó a 80 °C hasta el día siguiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,37 g).

MS: [M-H]⁺ 318,9.

[0513]

D) metil 3-cloro-5-(4-metoxibencil)-4-metil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxy)benzoato

A una solución de metil 3-cloro-2-hidroxi-5-(4-metoxibencil)-4-benzoato (0,36 g) en DMF (7,50 ml) se añadieron hidruro de sodio (0,05 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,36 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,51 g).

MS: [M-H]⁺ 451,8.

[0514]

E) metil 3-cloro-5-(4-metoxibencil)-4-metil-2-vinilbenzoato

A una solución de metil 3-5--cloro (4-metoxibencil)-4-metil-2-tributilvinilestaño (((trifluorometil)sulfonyl)oxy)benzoato (0,51 g) en DMF (10,0 ml) se añadió (0,54 g), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,04 g) y cloruro de litio (0,36 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó

por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,31 g).

MS: $[M + H]^+$ 331,1.

[0515]

F) metil 3-cloro-2-formil-5-(4-metoxibencil)-4-metilbenzoato

A una solución de metil 3-cloro-5-(4-metoxibencil)-4-metil-2-vinilbenzoato (0,31 g) en un solvente mixto de acetona (3,60 ml) acetonitrilo (3,60 ml)-agua (3,60 ml) óxido de osmio se añadieron (catalizador fijo I) (0,12 g) y peryodato de sodio (1,00 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,31 g) como un producto bruto. Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

[0516]

G) 1,5-anhidro-2-(4-cloro-6-(4-metoxibencil)-5-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,4-dideoxi-L-treo-pentitol

A una solución de metil 3-cloro-2-formil-5-(4-metoxibencil)-4-benzoato (0,10 g) en THF (2,00 ml) se añadieron ácido (3S,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ol (0,04 g) y sulfato de magnesio anhidro (0,07 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, el filtrado se concentró, y el residuo se diluyó con metanol (2,00 ml)-THF (2,00 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,19 g) a la misma, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,05 g).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,47 a 1,62 (1H, m), 1,89 a 1,99 (1H, m), 2,35 (3H, s), 3,34 a 3,48 (2H, m), 3,64 a 3,74 (4H, m), 3,80 a 3,97 (3H, m), 4,07 (2H, s), 4,39 a 4,54 (2H, m), 5,11 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 6,82 a 6,90 (2H, m), 7,05 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,42 (1H, s).

[0517]

Ejemplo 25-1

2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-4,5-dimetil-6-((6-metilpiridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona

A) 5-(clorometil)-2-metilpiridina

A una solución de (6-metilpiridin-3-il)metanol (1,08 g) en THF (15,0 ml) se añadió cloruro de tionilo (1,57 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,81 g).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,57 (3H, s), 4,57 (2H, s), 7,17 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,63 (1H, dd, $J = 7,9, 2,3$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

[0518]

B) metil 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-((3-il-6-metilpiridin)metil)benzoato

A una solución de metil 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (0,80 g) en un solvente mixto de DME (12,0 ml)-agua (4,00 ml) se añadieron 5-(clorometil)-2-metilpiridina (0,41 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,15 g) y carbonato de sodio (0,55 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 80 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,48 g).

MS: $[\text{M}-\text{H}]^+ 286,1$.

[0519]

C) metil 3,4-dimetil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato

A una solución de metil 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)benzoato (0,48 g) en DMF (9,50 ml) se añadieron hidruro de sodio (0,08 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,66 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,70 g).

MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ 418,1$.

[0520]

D) metil 3,4-dimetil-5-((3-il-6-metilpiridin) metil)-2-vinilbenzoato

A una solución de metil 3,4-dimetil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato (0,70 g) en DMF (14,0 ml) se añadieron tributilvinilestano (0,80 g), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,06 g) y cloruro de litio (0,53 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,44 g).

MS: [M + H]⁺ 296,1.

[0521]

E) metil-3,4-dimetil-5-formil 2-((3-il-6-metilpiridin)metil)benzoato

A una solución de metil 3,4-dimetil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)-2-vinilbenzoato (0,44 g) en un solvente mixto de acetona (5,40 ml) acetonitrilo (5,40 ml)-agua (5,40 ml) se añadió óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,19 g) y peryodato de sodio (1,59 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,44 g) como un producto bruto. Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

MS: [M + H]⁺ 298,1.

[0522]

F) 2-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-4,5-dimetil-6-((6-metilpiridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona

A una solución de metil-3,4-dimetil-5-formil 2-((6-metilpiridin-3-il)metil) se añadieron benzoato (0,15 g) en THF (2,90 ml) (1S,2S)-aminociclohexanol (0,06 g) y sulfato de magnesio anhidro (0,11 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, el filtrado se concentró, y el residuo se diluyó con metanol (2,90 ml) THF (2,90 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,21 g) a la misma, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de

cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,05 g).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,22 a 1,38 (3H, m), 1,48 a 1,72 (4H, m), 1,90 a 2,01 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,55 a 3,66 (1H, m), 3,81 (1H, td, $J = 10,7$, 4,1 Hz), 4,05 (2H, s), 4,35 (2H, s), 4,71 (1H, d, $J = 5,7$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,27 a 7,38 (2H, m), 8,29 (1H, d, $J = 1,9$ Hz).

[0523]

Ejemplo 25-2

2-((1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil)-4,5-dimetil-6-((6-metilpiridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona también se sintetizó por medio del siguiente método.

[0524]

A) 5-(clorometil)-2-metilpiridina

A una solución de (6-metilpiridin-3-il)metanol (1,24 g) en THF (12,4 ml) se añadió cloruro de tionilo (1,10 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo. El precipitado se recolectó por medio de filtración, y se lavó con acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (1,64 g).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,72 (3H, s), 4,93 (2H, s), 7,86 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,44 (1H, dd, $J = 8,2$, 2,0 Hz), 8,85 (1H, d, $J = 1,9$ Hz).

[0525]

B) metil 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-((3-il-6-metilpiridin)metil)benzoato

A una solución de metil 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (2,00 g) en un solvente mixto de DME se añadieron (30,0 ml)-agua (10,0 ml) 5-(clorometil)-2-metilpiridina (1,22 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,38 g) y carbonato de sodio (2,11 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 80 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,57 g).

MS: $[\text{M}-\text{H}]^+ 286,1$.

[0526]

C) metil 3,4-dimetil-5-((3-il-6-metilpiridin) metil)-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato

A una mezcla de metil 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)benzoato (1,57 g), hidruro de sodio (0,26 g) y se DMF (32,0 ml) se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (2,16 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,76 g).

MS: $[M + H]^+$ 418,1.

[0527]

D) metil 3,4-dimetil-5-((3-il-6-metilpiridin) metil)-2-vinilbenzoato

A una solución de metil 3,4-dimetil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato (0,76 g) en DMF (16,0 ml) se añadieron tributilvinilestano (0,87 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,06 g) y cloruro de litio (0,57 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1,5 horas bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,50 g).

MS: $[M + H]^+$ 296,2.

[0528]

E) metil-3,4-dimetil-5-formil 2-((3-il-6-metilpiridin)metil)benzoato

A una solución de metil 3,4-dimetil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)-2-vinilbenzoato (0,49 g) en un solvente mixto de acetona (6,10 ml)-acetonitrilo (6,10 ml)-agua (6,10 ml) se añadió óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,21 g) y peryodato de sodio (1,79 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,47 g) como un producto bruto. Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

MS: $[M + H]^+$ 298,1.

[0529]

F) 2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-4,5-dimetil-6-((6-metilpiridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona

A una solución de metil 2-formil-3,4-dimetil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)benzoato (0,47 g) en THF (9,40 ml) se añadieron (1S,2S)-aminociclohexanol (0,18 g) y sulfato de magnesio anhidro (0,37 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, el filtrado se concentró, y el residuo se diluyó con metanol (9,40 ml) THF (9,40 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,67 g) a la misma, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,20 g).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,22 a 1,39 (3H, m), 1,47 a 1,75 (4H, m), 1,89 a 2,02 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,61 (1H, dd, $J = 10,0, 5,1$ Hz), 3,74 a 3,88 (1H, m), 4,05 (2H, s), 4,35 (2H, s), 4,69 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,29 (1H, s), 7,35 (1H, dd, $J = 7,9, 2,3$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 1,9$ Hz).

Patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos en el valor d (o espaciado d) = 18,5, 10,3, 9,2, 7,0, 5,3, 5,1, 4,7, 4,4, 4,3 y 4,2 Å.

[0530]

Ejemplo 26

1,5-anhidro-2-(6-(4-cyano-3-fluorobencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,4-dideoxi-L-treo-pentitol

A) metil 5-(3-fluorobencil-4-ciano)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato

A una mezcla de metil 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (1,07 g), 4-(clorometil)-2-fluorobenzonitrilo (0,89 g), una solución de carbonato de sodio acuoso de 2 moles/L (3,50 ml) y DME (20,0 ml) se añadió diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,14 g) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 80 °C, y luego a temperatura ambiente durante el fin de semana. Para la reacción de mezcla se añadió agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,10 g).

MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ 312,0$.

[0531]

B) metil 5-(3-fluorobencil-4-ciano)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato

Una solución de metil 5-(4-ciano-3-fluorobencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato (1,10 g) en DMF (20,0 ml) se enfrió con hielo bajo una atmósfera de argón, se añadió hidruro de sodio (0,15 g) a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esta mezcla de reacción se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (1,51 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El metil bruto obtenido 5-(4-ciano-3-fluorobencil)-3,4-dimetil-2-{{(trifluorometil)sulfonyl}oxy}benzoato se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

A una mezcla del compuesto mencionado con anterioridad, cloruro de litio (1,04 g), tributilvinilestano (1,54 ml) y DMF (20,0 ml) se añadió trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,12 g) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas, y luego hasta el día siguiente a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió tributilvinilestano (1,54 ml) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y una solución de fluoruro de potasio acuoso al 10%, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,67 g).

MS: $[M + H]^+$ 322,1.

[0532]

C) metil 5-(4-ciano-3-fluorobencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato

A una mezcla de 5-(4-ciano-3-fluorobencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato (0,67 g) y peryodato de sodio (2,22 g) en acetona (15,0 ml)-acetonitrilo (15,0 ml)-agua (15,0 ml) se añadió óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,26 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó

bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,25 g).

MS: $[M + H]^+$ 326,1.

[0533]

D) 1,5-anhidro-2-(6-(4-cyano-3-fluorobencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,4-dideoxi-L-treo-pentitol

A una solución de 5-(4-ciano-3-fluorobencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato (0,25 g) en THF (5,00 ml) se añadieron (3S,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ol (0,09 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se diluyó con ácido acético (5,00 ml). Luego, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,24 g) al mismo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano, metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,16 g).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,73 a 1,89 (1H, m), 2,08 a 2,18 (4H, m), 2,26 (3H, s), 2,56 (1H, d, $J = 5,7$ Hz), 3,45 a 3,63 (2H, m), 3,99 a 4,19 (6H, m), 4,27 a 4,53 (2H, m), 6,89 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,47 a 7,55 (2H, m).

[0534]

Ejemplo 38

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

A una solución de rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona (0,06 g) (obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 8) en DMF (1,20 ml) se añadió hidruro de sodio (9,0 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió yoduro de etilo (0,05 ml) al mismo a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos noches bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla de reacción se añadió hidruro de sodio (9,0 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de

etilo/hexano) y luego por medio de HPLC (agua/acetonitrilo) para dar el compuesto del título (0,004 g).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,29 a 1,46 (3H, m), 1,63 a 1,96 (4H, m), 2,19 a 2,30 (1H, m), 2,31 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,38 a 3,51 (1H, m), 4,4 a 4,17 (3H, m), 4,34 (2H, s), 6,44 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,17 a 7,25 (3H, m), 7,58 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,66 a 7,74 (2H, m), 7,88 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

[0535]

Ejemplo 57

5-etil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona

A) metil 4-bromo-2-hidroxibenzoato

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

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,88 (3H, s), 7,10 a 7,18 (1H, m), 7,21 a 7,28 (1H, m), 7,69 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 10,65 (1H, s).

[0536]

B) metil 2-hidroxi-4-vinilbenzoato

A una solución de metil 4-bromo-2-hidroxibenzoato (3,0 g) en DMF (50,0 ml) se añadieron tributilvinilestano (6,18 g), bis(trifenilfosfina)paladio (II) cloruro (0,46 g) y cloruro de litio (4,07 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título. Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

[0537]

C) metil 4-etil-2-hidroxibenzoato

A una solución de metil 2-hidroxi-4-vinilbenzoato (2,31 g) en etanol (25,0 ml) se añadió paladio-carbono (1,38 g), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La sustancia insoluble se eliminó por medio

de filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,43 g).

MS: $[M + H]^+$ 181,1.

[0538]

D) metil 5-bromo-4-etil-2-hidroxibenzoato

A una solución de metil 4-etil-2-hidroxibenzoato (1,43 g) en ácido acético (15,0 ml) se añadió bromo (1,40 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de argón. Se añadió agua a la mezcla de reacción, el sólido resultante se recolectó por medio de filtración, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,21 g) como una mezcla con metil 3,5-dibromo-4-etil-2-hidroxibenzoato (2:1). Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

[0539]

E) metil 4-etil-2-hidroxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato

Una mezcla de la mezcla (1,00 g) de metil 5-bromo-4-etil-2-hidroxibenzoato y metil 3,5-dibromo-4-etil-2-hidroxibenzoato, bis(pinacolato)diboro (1,47 g), acetato de potasio (1,14 g), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,14 g) y tolueno (20,0 ml) se agitó hasta el día siguiente a 100 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,82 g). Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

MS: $[M + H]^+$ 307,2.

[0540]

F) metil 4-etil-2-hidroxi-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)benzoato

Una mezcla de metil 4-etil-2-hidroxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (0,41 g), 3-(4-(bromometil)fenil)-1-metil-1H-pirazol (0,44 g), carbonato de sodio (0,28 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,15 g), DME (15,0 ml) y agua (5,0 ml) se agitó hasta el día siguiente a 90 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,26 g).

MS: $[M + H]^+ 351,1$.

[0541]

G) metil 4-etil-5-(3-il-1-metil-1H-pirazol 4-()) bencil)-2-
(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato

A una solución de metil 4-etil-2-hidroxi-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)benzoato (0,26 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,29 g) en DMF (3,00 ml) se añadió hidruro de sodio (0,04 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,32 g).

MS: $[M + H]^+ 483,1$.

[0542]

H) metil 4-etil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-vinilbenzoato

Una mezcla de metil 4-etil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato (0,32 g), tributilvinilestaño (0,32 g), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,02 g), cloruro de litio (0,21 g) y DMF (6,00 ml) se agitó a 90 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de fluoruro de potasio acuoso, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,21 g). Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

[0543]

I) metil 4-etil-2-formil-5-(3-il-1-metil-1H-pirazol 4-()) bencil)benzoato

Una mezcla de metil 4-etil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-vinilbenzoato (0,21 g), óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,08 g) y sodio peryodato (0,64 g) en acetona (4,00 ml) acetonitrilo (4,00 ml)-agua (4,00 ml) se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, el filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,21 g) como un producto bruto. Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin una purificación adicional.

[0544]

J) 5-etil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-((tetrahidrofuran-2-il)metil)isoindolin-1-ona

Una mezcla de metil 4-etil-2-formil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)benzoato (0,11 g), (tetrahidrofurano-2-il)metanamina (0,03 g) y anhidro sulfato de magnesio (0,07 g) en THF (3,00 ml) se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con ácido acético (3,00 ml), triacetoxiborohidruro de sodio (0,09 g) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano), y se cristalizó de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,03 g).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,11 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,47 a 1,63 (1H, m), 1,74 a 2,00 (3H, m), 2,69 (2H, q, $J = 7,7$ Hz), 3,44 a 3,67 (3H, m), 3,72 a 3,82 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,98 a 4,06 (1H, m), 4,09 (2H, s), 4,50 (2H, d, $J = 4,5$ Hz), 6,62 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,15 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,42 (2H, s), 7,63 a 7,75 (3H, m).

[0545]

Ejemplo 96

4-fluoro-5-metoxi-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona

A) 2-fluoro-3-metoxifenol

A una solución de 2-fluoro-3-metoxifenilborónico ácido (30,4 g) en THF (300 ml) se añadió gota a gota acuoso peróxido de hidrógeno (100 ml, 30% en peso en agua), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió sulfito de sodio saturado acuoso a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de combi flash (Éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (24,8 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,88 (3H, s), 5,23 (1H, s), 6,53 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 6,62 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 6,93 (1H, td, $J = 8,4, 2,0$ Hz).

[0546]

B) 3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído

A una solución de 2-fluoro-3-metoxifenol (22,0 g) y trietilamina (93,9 g) en dicloroetano (250 ml) se añadió cloruro de magnesio (71,7 g), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. A esta mezcla se añadió paraformaldehído (46,5 g), y la mezcla se agitó durante 16 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 1 N a la misma, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por flash combi (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (26,0 g).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,98 (3H, s), 6,64 (1H, dd, $J = 8,8, 6,8$ Hz), 7,32 (1H, dd, $J = 8,8, 1,6$ Hz), 9,77 (1H, d, $J = 2,0$ Hz). No se observó un protón activo.

[0547]

C) ácido 3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzoico

A una mezcla de 3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído (10,0 g) y dihidrogenofosfato de sodio (22,9 g) en DMSO (100 ml) y agua (25,0 ml) se añadió gota a gota una solución acuosa (30,0 ml) de clorito de sodio (14,5 g), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (X 6). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (7,42 g).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,89 (3H, s), 6,75 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,59 (1H, dd, $J = 9,2, 2,0$ Hz). No se observaron dos protones activos.

[0548]

D) ácido 5-bromo-3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzoico

A una solución de ácido 3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzoico (7,30 g) en DMF (70,0 ml) se añadió NBS, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (8,86 g).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,00 (3H, s), 7,74 (1H, d, $J = 2,0$ Hz). No se observaron dos protones activos y que contenían alguna impureza.

[0549]

E) metil 5-bromo-3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzoato

A una solución de 5-bromo-3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzoico (0,70 g) en metanol (15,0 ml) se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,39 ml) bajo enfriamiento con hielo. La solución de reacción se agitó a 70 °C durante 15 horas bajo una atmósfera de

argón, y luego hasta el día siguiente a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,52 g).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,97 (3H, s), 4,12 (3H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,82 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 10,84 (1H, s).

[0550]

F) metil 3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato

A una solución de metil 5-bromo-3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzoato (0,52 g) en DME (10,0 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (0,71 g), acetato de potasio (0,55 g) y aducto de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) dicloruro (0,08 g), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la misma, y la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar metil 3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato como un producto bruto. A una solución del producto bruto mencionado en DME (10,0 ml) se añadieron 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-pirazol (0,44 g), un aducto de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) dicloruro (0,08 g) y solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (1,86 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C hasta el día siguiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,21 g).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,92 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,94 a 3,97 (3H, m), 6,46 (1H, t, $J = 2,2$ Hz), 7,24 (2H, s), 7,41 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,61 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,88 a 7,92 (1H, m), 10,81 (1H, s).

[0551]

G) metil 2-etenil-3-fluoro-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato

A una solución de metil 3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato (0,21 g) en DMF (5,00 ml) se añadió hidruro de sodio (0,03 g) bajo

enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se le añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,23 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar metil 3-fluoro-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2-[[trifluorometil)sulfonil]oxi]benzoato como un producto bruto. Para una mezcla del producto bruto obtenido, tributilvinilestano (0,26 ml) y cloruro de litio (0,19 g) en DMF (5,00 ml) se añadió bis(trifenilfosfina)paladio (II) dicloruro (0,02 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución de fluoruro de potasio acuoso al 10%, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. Al filtrado se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,12 g).

MS: $[M + H]^+ 367,2$.

[0552]

H) 4-fluoro-5-metoxi-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona

A una solución de metil 2-etenil-3-fluoro-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato (0,12 g) en un solvente mixto de acetona (2,00 ml) acetonitrilo (2,00 ml)-agua (2,00 ml) se añadieron óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,04 g) y peryodato de sodio (0,35 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar metil 3-fluoro-2-formil-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato como un producto bruto. El producto bruto obtenido (20% v/v) se disolvió en THF (2,00 ml), se añadió (tetrahidrofuran-2-il)metanamina (0,006 g) al mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con ácido acético (1,00 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,03 g) a la misma, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con

una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC (agua/acetonitrilo, que contenía 0,1% de TFA). Las fracciones se combinaron, se añadió una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,90 mg).

MS: $[M + H]^+$ 422,2.

[0553]

Ejemplo 113

rac-3-fluoro-4-((2-(trans-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il)-6,7-dimetil-3-oxoisindolin-5-il)metil)benzamida

A una mezcla de rac-3-fluoro-4-((2-(trans-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il)-6,7-dimetil-3-oxoisindolin-5-il)metil)benzonitrilo (0,08 g) y carbonato de potasio (0,08 g) en DMSO (2,00 ml) se añadió peróxido de hidrógeno acuoso al 35% (0,17 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-THF. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,07 g).

MS: $[M + H]^+$ 413,2.

[0554]

Los compuestos de los Ejemplos 27 a 37, 39 a 56, 58 a 95, 97 a 112 y 114 a 168 en la Tabla 1 se sintetizaron de acuerdo con el método que se muestra en los Ejemplos mencionados con anterioridad o un método análogo a los mismos. Los compuestos de los Ejemplos se muestran en la Tabla 1.

MS en las tablas significa el valor real medido.

[0555]

Tabla 1-1

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
1	rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona		403,2
2	rac-5-cloro-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		422,1
3	rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-metoxi-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		418,2
4	2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		388,2
5	rac-6-((6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-metilisoindolin-1-ona		431,2

[0556]

Tabla 1-2

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
6	rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-metil-6-((2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)metil)isoindolin-1-ona		428,2
7	3-fluoro-2-(5-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)benzonitrilo		423,1
8	5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoindolin-1-ona		388,2
9	rac-5-ciclopropil-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		414,2
10	rac-4-cloro-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-5-(trifluorometil)isoindolin-1-ona		490,1

[0557]

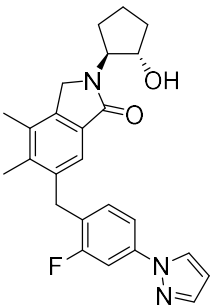
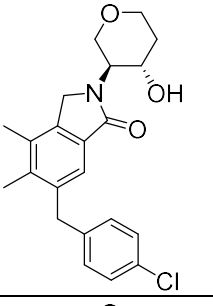
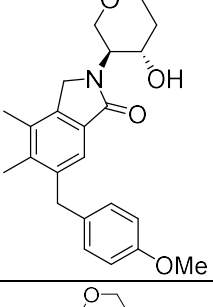
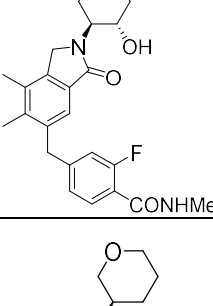
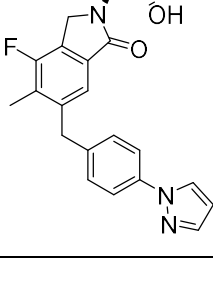
Tabla 1-3

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
11	rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-4-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolina-5-carbonitrilo		427,2
12	rac-4-cloro-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-metoxi-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		452,1
13	2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)isoindolin-1-ona		416,2
14	4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-((2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		417,1
15	2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4,5-dimetil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		390,1

[0558]

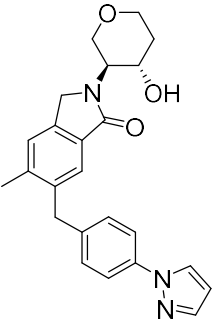
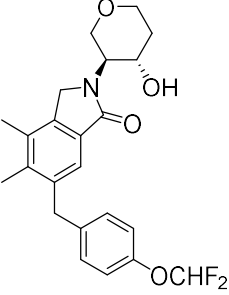
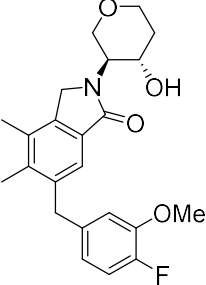
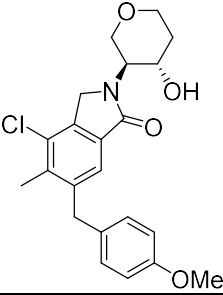
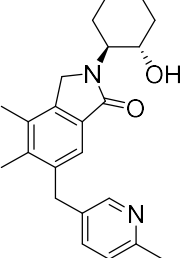
Tabla 1-4

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
----------	--------------	-----------------------	----

16	6-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-4,5-dimetilisoindolin-1-ona		420,1
17	1,5-anhidro-2-(6-(4-clorobencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,4-dideoxi-L-treo-pentitol		386,0
18	2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		382,2
19	1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(6-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)bencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		427,1
20	4-fluoro-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-5-metil-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(4-fluoro-5-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		422,1

[0559]

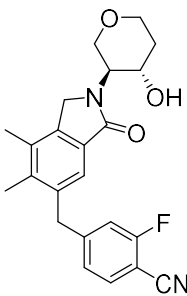
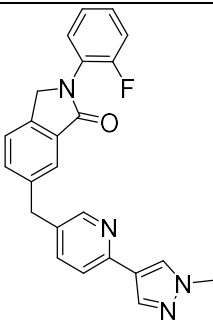
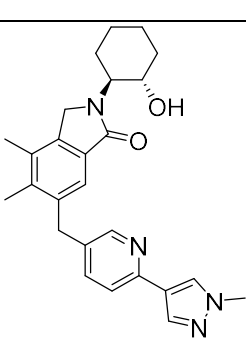
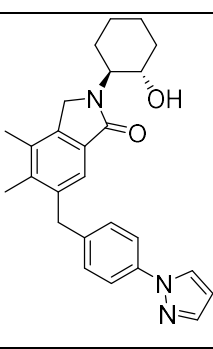
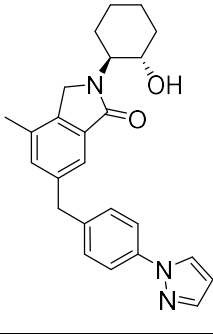
Tabla 1-5

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
21	1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(5-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		404,1
22	1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(6-(4-(difluorometoxi)bencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		418,0
23	1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(6-(4-fluoro-3-metoxibencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		400,1
24	1,5-anhidro-2-(4-cloro-6-(4-metoxibencil)-5-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,4-dideoxi-L-treo-pentitol		402,1
25	2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-4,5-dimetil-6-((6-metilpiridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona		365,2

[0560]

Tabla 1-6

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
----------	--------------	-----------------------	----

26	1,5-anhidro-2-(6-(4-cyano-3-fluorobencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,4-dideoxi-L-treo-pentitol		395,1
27	2-(2-fluorofenil)-6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona		399,1
28	rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-4,5-dimetil-6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona		431,2
29	rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-4,5-dimetil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		416,2
30	rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-4-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		402,2

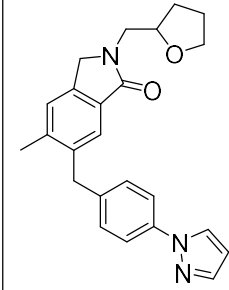
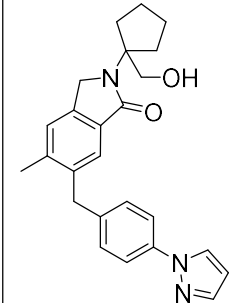
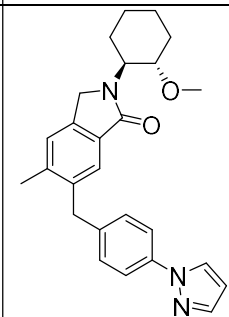
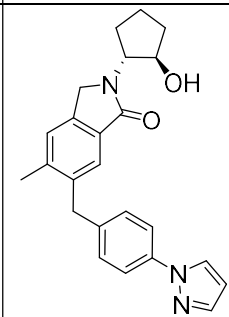
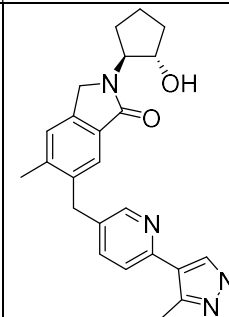
[0561]

Tabla 1-7

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
31	rac-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-4-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		388,1
32	rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		402,2
33	rac-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		388,2
34	rac-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-4,5-dimetil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		402,1
35	rac-2-(trans-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)-4,5-dimetil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		418,2

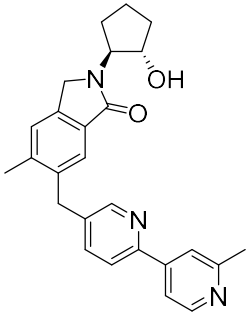
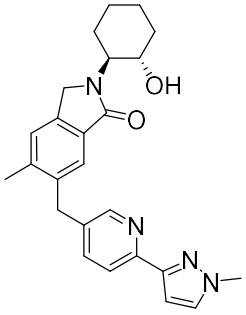
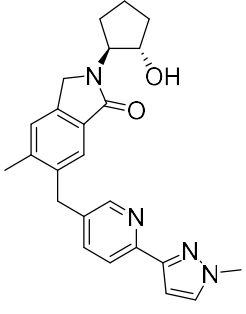
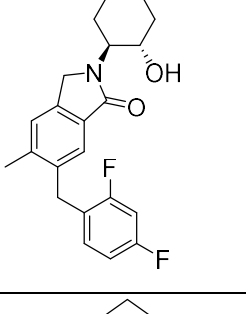
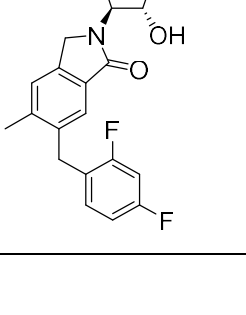
[0562]

Tabla 1-8

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
36	5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		388,2
37	2-(1-(hidroximetil)ciclopentil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		402,2
38	rac-2-(trans-2-metoxiciclohexil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		416,2
39	2-((1R, 2R)-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		388,2
40	rac-6-(((6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metilisoindolin-1-ona		417,1

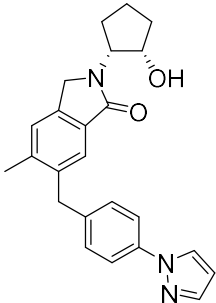
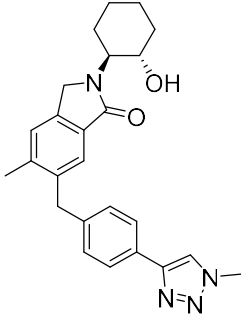
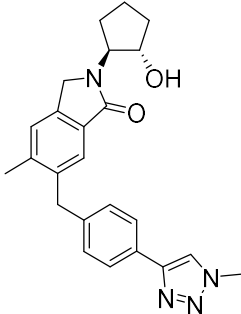
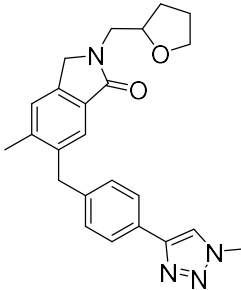
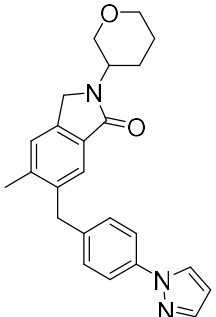
[0563]

Tabla 1-9

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
41	rac-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-((2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)metil)isoindolin-1-ona		414,2
42	rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-metil-6-((6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona		417,1
43	rac-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-((6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona		403,2
44	rac-6-(2,4-difluorobencil)-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-metilisoindolin-1-ona		372,2
45	rac-6-(2,4-difluorobencil)-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metilisoindolin-1-ona		358,1

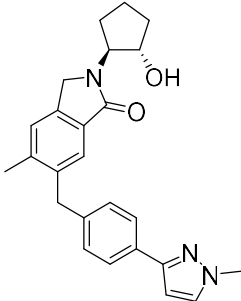
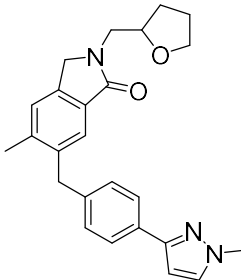
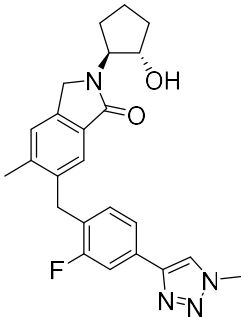
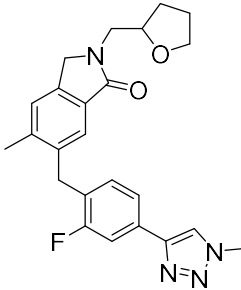
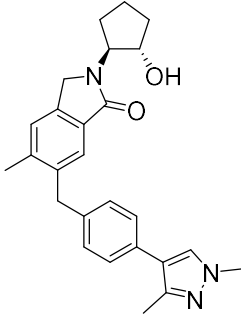
[0564]

Tabla 1-10

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
46	2-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		388,2
47	rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-metil-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		417,1
48	rac-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		403,2
49	5-metil-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		403,2
50	5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)isoindolin-1-ona		388,2

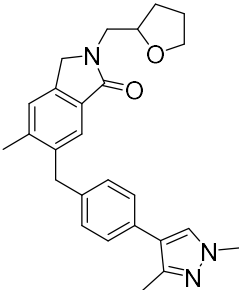
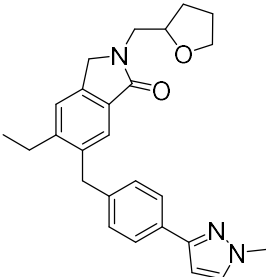
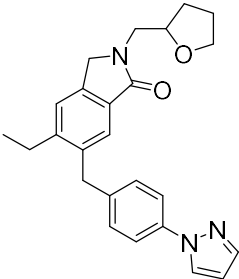
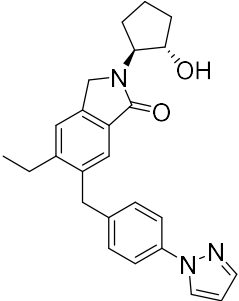
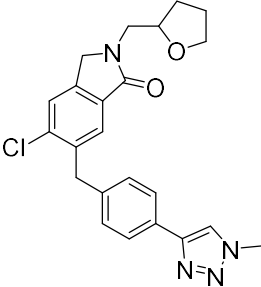
[0565]

Tabla 1-11

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
51	rac-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)isoindolin-1-ona		402,1
52	5-metil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		402,1
53	rac-6-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metilisoindolin-1-ona		421,1
54	6-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-5-metil-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		421,2
55	rac-6-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)bencil)-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metilisoindolin-1-ona		416,2

[0566]

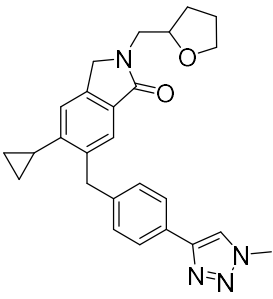
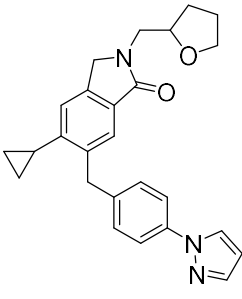
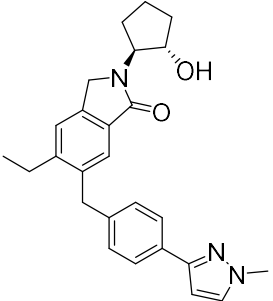
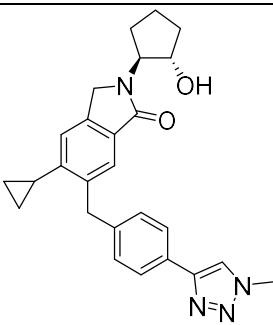
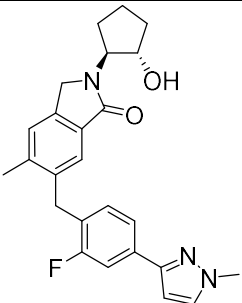
Tabla 1-12

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
56	6-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)bencil)-5-metil-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		416,2
57	5-etil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		416,1
58	5-etil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		402,1
59	rac-5-etil-2-(trans-2-hidrox ciclopentil)-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		402,1
60	5-cloro-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		423,1

[0567]

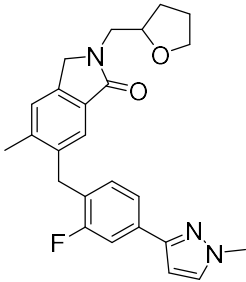
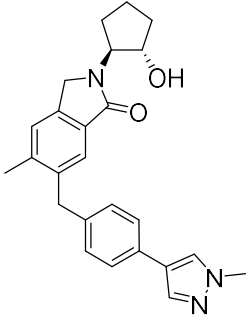
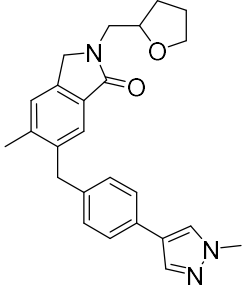
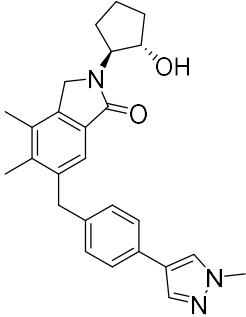
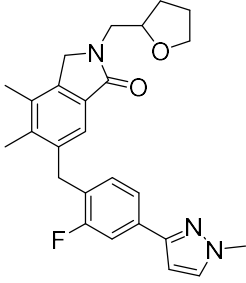
Tabla 1-13

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
----------	--------------	-----------------------	----

61	5-ciclopropil-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		429,2
62	5-ciclopropil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		414,1
63	rac-5-etil-2-(trans-2-idroxiciclopentil)-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)isoindolin-1-ona		416,2
64	rac-5-ciclopropil-2-(trans-2-idroxiciclopentil)-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		429,2
65	rac-6-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-(trans-2-idroxiciclopentil)-5-metilisoindolin-1-ona		420,1

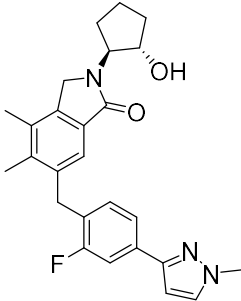
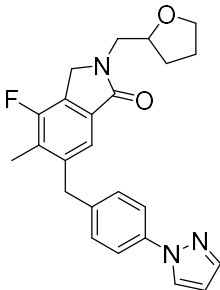
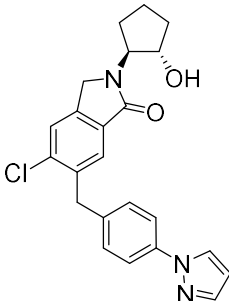
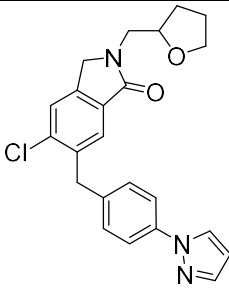
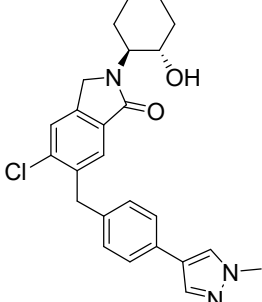
[0568]

Tabla 1-14

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
66	6-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-5-metil-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		420,1
67	rac-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		402,1
68	5-metil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		402,1
69	rac-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		416,2
70	6-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-4,5-dimetil-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		434,2

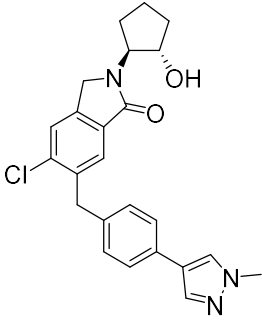
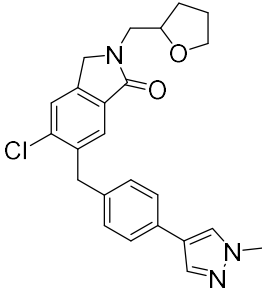
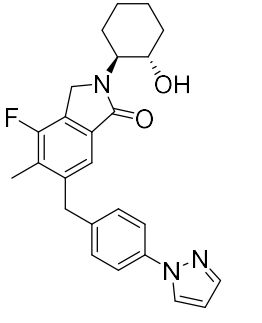
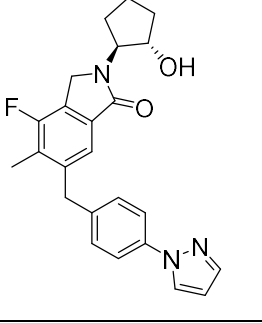
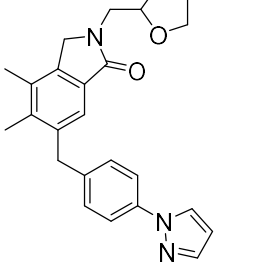
[0569]

Tabla 1-15

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
71	rac-6-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-4,5-dimetilisoindolin-1-ona		434,2
72	4-fluoro-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		406,1
73	rac-5-cloro-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		408,1
74	5-cloro-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		408,1
75	rac-5-cloro-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		436,1

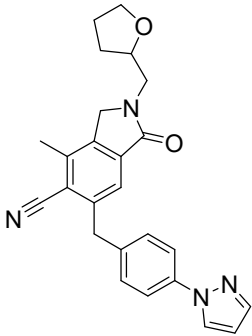
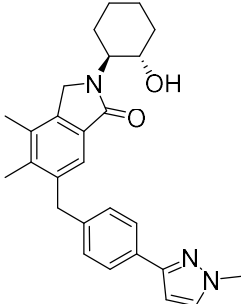
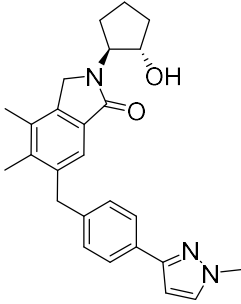
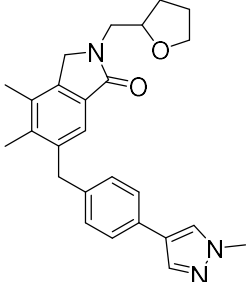
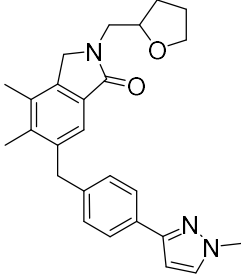
[0570]

Tabla 1-16

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
76	rac-5-cloro-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		422,0
77	5-cloro-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		422,0
78	rac-4-fluoro-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		420,1
79	rac-4-fluoro-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		406,1
80	4,5-dimetil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		402,1

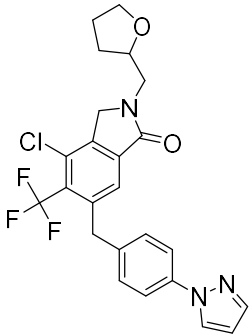
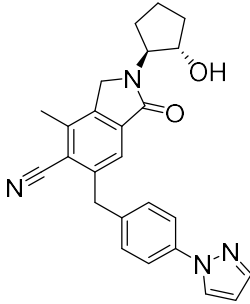
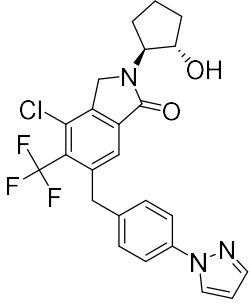
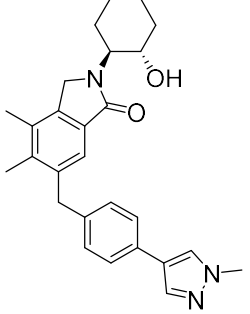
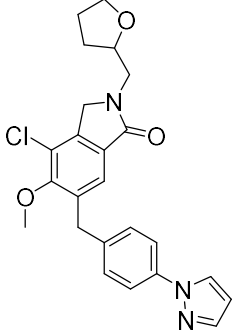
[0571]

Tabla 1-17

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
81	4-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolina-5-carbonitrilo		413,2
82	rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)isoindolin-1-ona		430,2
83	rac-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)isoindolin-1-ona		416,2
84	4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		416,2
85	4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		416,2

[0572]

Tabla 1-18

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
86	4-cloro-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-5-(trifluorometil)isoindolin-1-ona		476,1
87	rac-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-4-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolina-5-carbonitrilo		413,2
88	rac-4-cloro-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-5-(trifluorometil)isoindolin-1-ona		476,2
89	rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		430,2
90	4-cloro-5-metoxi-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		438,1

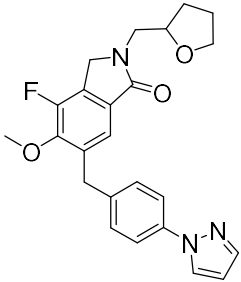
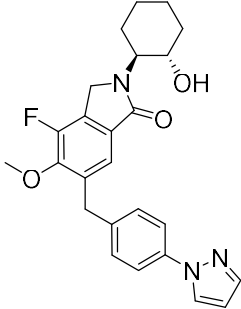
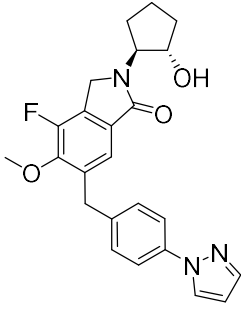
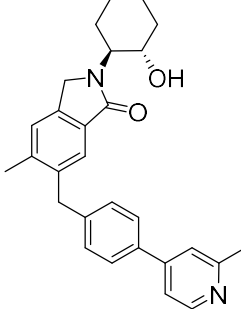
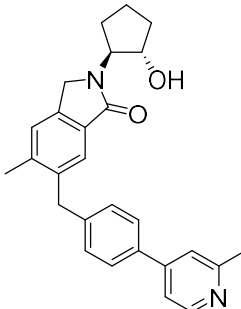
[0573]

Tabla 1-19

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
91	rac-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-(4-(6-metilpiridacín-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		414,2
92	rac-4-cloro-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metoxi-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		438,1
93	rac-4-cloro-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		436,1
94	rac-6-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-fluorobencil)-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-4,5-dimetilisoindolin-1-ona		462,2
95	rac-6-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-fluorobencil)-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-4,5-dimetilisoindolin-1-ona		448,1

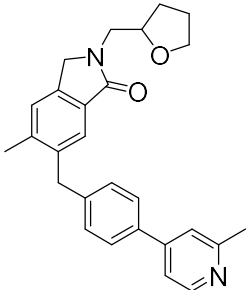
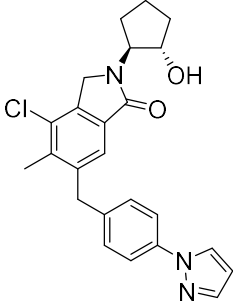
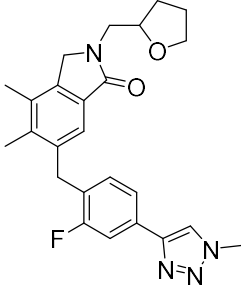
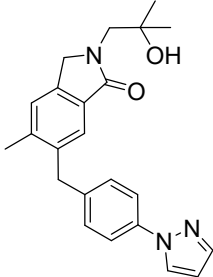
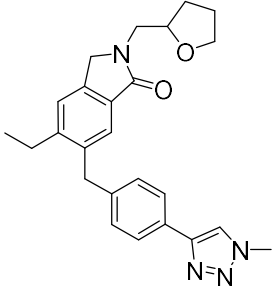
[0574]

Tabla 1-20

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
96	4-fluoro-5-metoxi-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		422,1
97	rac-4-fluoro-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-metoxi-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		436,2
98	rac-4-fluoro-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metoxi-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		422,1
99	rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-metil-6-(4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		427,2
100	rac-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-(4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		413,2

[0575]

Tabla 1-21

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
101	5-metil-6-(4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		413,2
102	rac-4-cloro-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		422,1
103	6-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-4,5-dimetil-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		435,1
104	2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		376,1
105	5-etil-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		417,1

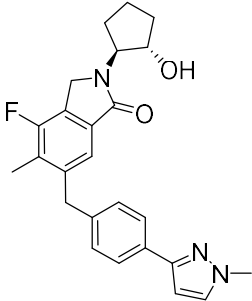
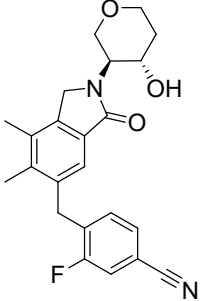
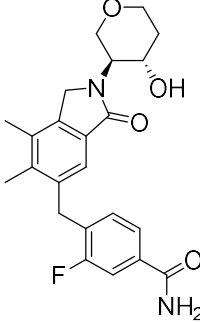
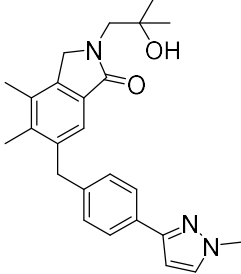
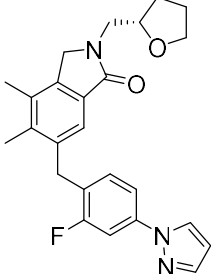
[0576]

Tabla 1-22

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
106	rac-5-etil-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		417,1
107	4-fluoro-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		406,1
108	4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-((2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		416,2
109	4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-((2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		416,2
110	4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-((2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		417,1

[0577]

Tabla 1-23

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
111	4-fluoro-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)isoindolin-1-ona		420,2
112	rac-3-fluoro-4-((2-(trans-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)-6,7-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)metil)benzonitrilo		395,2
113	rac-3-fluoro-4-((2-(trans-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)-6,7-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)metil)benzamida		413,2
114	2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)isoindolin-1-ona		404,2
115	6-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4,5-dimetil-2-((2S)-tetrahydrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		420,2

[0578]

Tabla 1-24

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
116	5-etil-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-6-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(5-etil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		432,1
117	5-etil-2-[(3R,4R)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-6-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(5-etil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-D-treo-pentitol		432,1
118	5-etil-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		405,1
119	5-etil-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		417,0
120	5-etil-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)isoindolin-1-ona		416,1

[0579]

Tabla 1-25

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
121	6-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4,5-dimetilisoindolin-1-ona		408,1
122	2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetilisoindolin-1-ona		366,1
123	2-fluoro-4-((2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-6,7-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)metil)-N-metilbenzamida		411,1
124	3-fluoro-4-({2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-6,7-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}metil)benzonitrilo Alias; 1,5-anhidro-2-(6-(4-cyano-2-fluorobencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,4-dideoxi-L-treo-pentitol		395,1
125	3-fluoro-4-((2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-6,7-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)metil)benzonitrilo		379,2

[0580]

Tabla 1-26

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
126	3-fluoro-4-((2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6,7-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)metil)benzonitrilo		367,1
127	4-fluoro-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		394,1
128	5-etil-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(5-etil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		418,0
129	5-etil-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		390,1
130	4-cloro-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-5-metil-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2-(4-cloro-5-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,4-dideoxi-L-treo-pentitol		438,0

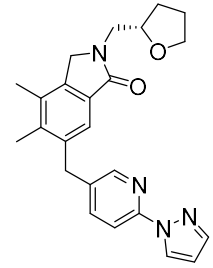
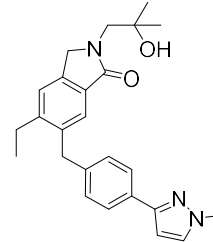
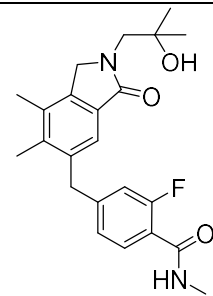
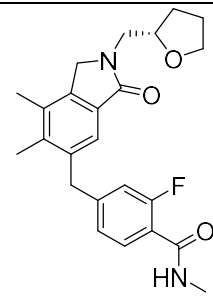
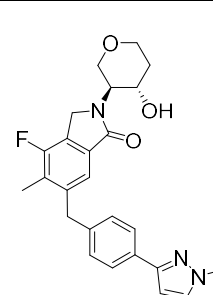
[0581]

Tabla 1-27

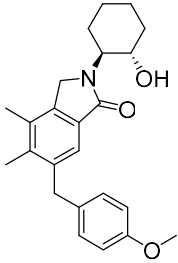
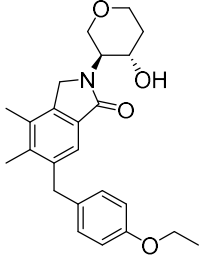
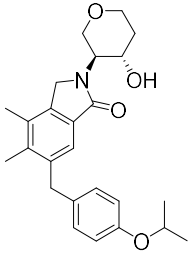
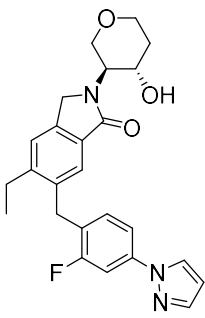
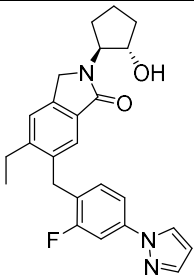
Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
131	4-cloro-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		422,0
132	4-cloro-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		410,0
133	2-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		390,1
134	2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-4,5-dimetil-6-((6-metilpiridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona		351,2
135	2-(2-fluorofenil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		398,0

[0582]

Tabla 1-28

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
136	4,5-dimetil-6-((6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)metil)-2-((2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		403,1
137	5-etil-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)isoindolin-1-ona		404,1
138	2-fluoro-4-((2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6,7-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)metil)-N-metilbenzamida		399,0
139	4-((6,7-dimetil-3-oxo-2-((2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)metil)-2-fluoro-N-metilbenzamida		411,1
140	4-fluoro-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-5-metil-6-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(4-fluoro-5-metil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		436,0

[0583]
 Tabla 1-29

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
141	2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetilisoindolin-1-ona		380,1
142	6-(4-ethoxibencil)-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(6-(4-ethoxibencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		396,1
143	2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-4,5-dimetil-6-[4-(propan-2-iloxi)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(6-(4-isopropoxibencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		410,1
144	5-etil-6-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(5-etil-6-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		436,2
145	5-etil-6-(4--2-fluoro (1H-pirazol-1-il)bencil)-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)isoindolin-1-ona		420,3

[0584]

Tabla 1-30

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
146	5-etil-6-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)isoindolin-1-ona		408,1
147	2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-4,5-dimetil-6-[4-(trifluorometoxi)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(4,5-dimetil-1-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		436,1
148	5-etil-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(5-etil-6-(4-metoxibencil)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treopentitol		382,2
149	6-((6-etilpiridin-3-il)metil)-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-4,5-dimetilisoindolin-1-ona		379,3
150	4-fluoro-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(4-metoxibencil)-5-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(4-fluoro-6-(4-metoxibencil)-5-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		386,1

[0585]

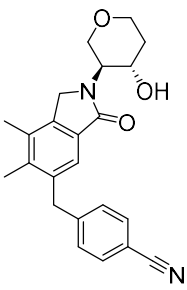
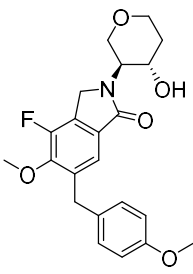
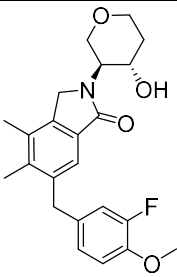
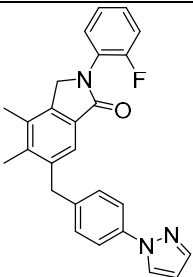
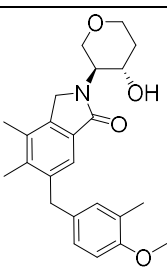
Tabla 1-31

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
151	4-cloro-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(4-metoxibencil)-5-metilisoindolin-1-ona		400,1
152	4-cloro-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-6-(4-metoxibencil)-5-metilisoindolin-1-ona		386,1
153	2-(3-fluoropiridin-2-il)-4,5-dimetil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		413,1
154	4-fluoro-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(4-metoxibencil)-5-metilisoindolin-1-ona		384,2
155	4-((2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-6,7-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)metil)benzonitrilo		375,2

[0586]

Tabla 1-32

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
----------	--------------	-----------------------	----

156	4-({2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-6,7-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}metil)benzonitrilo Alias; 1,5-anhidro-2-(6-(4-cyanobencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,4-dideoxi-L-treo-pentitol		377,3
157	4-fluoro-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-5-metoxi-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(4-fluoro-5-metoxi-6-(4-metoxibencil)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		402,1
158	6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		400,1
159	2-(2-fluorofenil)-4,5-dimetil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		412,2
160	2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(4-metoxi-3-metilbencil)-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(6-(4-metoxi-3-metilbencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		396,2

[0587]

Tabla 1-33

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
161	4-fluoro-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-5-metoxi-6-(4-metoxibencil)isoindolin-1-ona		400,2
162	2-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4,5-dimetil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		447,1
163	6-(2-fluoro-4-metoxibencil)-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(6-(2-fluoro-4-metoxibencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		400,1
164	2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(4-metoxibencil)-5-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(6-(4-metoxibencil)-5-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treopentitol		368,2
165	rac-2-(trans-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)-6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		382,2

[0588]

Tabla 1-34

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
166	2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-5-metoxi-6-(4-metoxibencil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-dideoxi-2-(5-metoxi-6-(4-metoxibencil)-4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		398,2
167	2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(4-metoxibencil)-5-metilisoindolin-1-ona		366,1
168	2-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetilisoindolin-1-ona		368,2

[0589]

Ejemplo de Formulación 1

(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo 1	10,0 g
(2) Lactosa	60,0 g
(3) Almidón de maíz	35,0 g
(4) Gelatina	3,0 g
(5) Estearato de magnesio	2,0 g

Una mezcla del compuesto (10,0 g) obtenido en el Ejemplo 1, lactosa (60,0 g) y almidón de maíz (35,0 g) se pasa a través de un tamiz de 1 mm de malla por el uso de una solución acuosa de gelatina de 10% en peso (30 ml) (3,0 g como gelatina) y los gránulos se secan a 40 °C y se tamiza de nuevo. Los gránulos obtenidos se mezclan con estearato de magnesio (2,0 g) y la mezcla se comprime. Los comprimidos de núcleo obtenidos se

recubren con un recubrimiento de azúcar de una suspensión acuosa de sacarosa, dióxido de titanio, talco y goma arábica. Los comprimidos recubiertos se glasean con cera de abejas para dar 1000 comprimidos recubiertos.

[0590]

Ejemplo de Formulación 2

(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo 1	10,0 g
(2) Lactosa	70,0 g
(3) Almidón de maíz	50,0 g
(4) Almidón soluble	7,0 g
(5) Estearato de magnesio	3,0 g

El compuesto (10,0 g) obtenido en el Ejemplo 1 y estearato de magnesio (3,0 g) se granulan por el uso de una solución acuosa de almidón soluble (70 ml) (7,0 g como almidón soluble), y los gránulos obtenidos se secan, y se mezclan con lactosa (70,0 g) y almidón de maíz (50,0 g). La mezcla se comprime para dar 1000 comprimidos.

[0591]

Ejemplo Experimental 1

Medición de actividad del receptor M1 del modulador alostérico positivo (M1PAM)

La actividad de un compuesto de prueba en presencia de acetilcolina a una concentración de EC20 (concentración final de 0,6 a 0,8 nM), que ofrece una acción correspondiente a aproximadamente 20% de la actividad máxima, se midió como la actividad de PAM. El método es el siguiente. Se sembraron células CHO-K1 que expresan en forma estable un receptor M1 humano (hCHRM1) en una placa de fondo negro de 384 pocillos (BD Falcon) a 5.000 células/pocillo, y se cultivaron en una incubadora a 37 °C, 5% de CO₂ durante 1 día. Se retiró el medio en la placa de células, y se añadieron tampón de ensayo A (Medio de grabación (DOJINDO LABORATORIES), 0,1% de BSA (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 2,5 µg/ml Fluo-4 AM (DOJINDO LABORATORIES), 0,08% de Pluronic F127 (DOJINDO LABORATORIES), probenecid 1,25 mM (DOJINDO LABORATORIES)) que contenía un indicador de calcio a 30 µl/pocillo. Las células se dejaron reposar en la incubadora a 37 °C, 5% de CO₂ durante 30 min, y se dejaron reposar en forma adicional a temperatura ambiente durante 30 min. Un compuesto de prueba preparado por medio de la dilución con un tampón de ensayo B (HBSS (Invitrogen), 20 mM de HEPES (Invitrogen), 0,1% de BSA) que contenía 2,4 a 3,2 nM de acetilcolina se añadió a 10 µl/pocillo, y la fluorescencia se midió por medio de FLIPRtetra (Molecular Devices) durante 1 min cada 1 segundo. Con la definición de que la cantidad de cambio en la fluorescencia con la adición de acetilcolina (concentración final 1 mM) es 100% y que la

adición de DMSO en lugar de un compuesto de prueba es del 0%, se calculó la actividad (%) del compuesto de prueba, y el punto de inflexión de la curva dependiente de la concentración del compuesto de prueba se calculó como valores IP. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[0592]

Tabla 2-1

Ejemplo Núm.	Valor IP (nM)	actividad (%) a 10 mM
1	750	111
2	86	109
3	15	106
4	19	98
5	8,2	102
6	5,3	101
7	180	107
8	290	90
9	43	102
10	66	106
11	13	105
12	7,7	91
13	7,9	104
14	1,2	94
15	11	103
16	12	94
17	18	90
18	10	88
19	2	101
20	5,5	109
21	6,2	106
22	32	110
23	46	100
24	4,3	88
25	10	90
26	9,2	99
28	4,8	106
29	9,5	102
32	5,6	99
33	37	95

34	18	108
35	3,9	103
36	83	107
40	37	97

[0593]

Tabla 2-2

Ejemplo Núm.	Valor IP (nM)	actividad (%) a 10 mM
41	30	97
42	9,2	115
43	98	110
47	3	99
48	31	102
49	31	97
51	42	86
53	28	103
54	37	92
55	98	101
58	95	100
59	34	100
60	72	94
61	35	97
62	95	103
63	45	99
64	22	104
67	26	93
68	96	95
69	13	95
71	56	100
75	23	97
78	8,8	95
79	72	93
80	14	90

[0594]

Tabla 2-3

Ejemplo Núm.	Valor IP (nM)	actividad (%) a 10 mM
82	5,7	91
83	13	92
84	52	104
85	41	105
88	85	98
89	5,7	94
91	38	95
92	60	91
93	5,6	94
94	9,5	92
95	26	92
97	5,3	96
99	16	103
100	94	101
102	13	91
103	6	94
104	54	101
105	10	92
106	11	92
107	14	102
109	23	100
110	24	77
111	26	103
112	30	93
113	1,5	82
114	15	96
115	25	92
116	6,1	111
118	25	106
119	3,1	91
120	25	93

[0595]

Tabla 2-4

Ejemplo Núm.	Valor IP (nM)	actividad (%) a 10 mM
121	22	89
123	2,1	90
124	16	86
125	73	93
127	59	104
128	5	97
129	53	100
130	2,2	94
131	12	100
132	7,3	87
133	35	87
136	75	100
138	25	106
139	14	102
140	2	93
141	18	106
142	31	106
144	23	97
148	63	89
149	16	99
150	14	89
151	16	92
152	47	91
153	57	92
154	22	100
155	7,1	100
156	4,3	80
157	84	97
158	28	111
160	47	112
161	32	94

162	66	95
163	51	108
164	62	102
165	36	103
167	30	95

[0596]

Ejemplo Experimental 2

Medición de myo-inositol 1 fosfato (IP1)

Los animales utilizados fueron ratas macho Long-Evans. Se utilizaron después de aclimatación durante por lo menos 1 semana. Los compuestos de prueba se suspendieron en una solución de metilcelulosa 0,5% acuosa, y la suspensión se administró por vía oral a las ratas. En un cierto período de tiempo después de la administración oral, la solución preparada por medio de la disolución de cloruro de litio en solución salina se administró por vía subcutánea a las ratas. En un cierto período de tiempo después de la administración por vía subcutánea, sus hipocampos bilaterales se aislaron de las ratas, y se midió el peso húmedo de los mismos. Los hipocampos se homogeneizaron con un tampón de HEPES, seguido por centrifugación. Las concentraciones de IP1 y proteínas en el sobrenadante se midieron por medio del kit IP-One HTRF de ensayo (Cisbio Bioassays) y kit de ensayo de proteína BCA (Thermo Scientific), respectivamente. El nivel de la producción de IP1 se expresó como la relación de la concentración de IP1 a la de la proteína. La tasa de incremento de la producción de IP1 se muestra como un valor relativo cuando el grupo de administración del portador como 100%. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

[0597]

Tabla 3

Compuesto de prueba	tasa de incremento a 10 mg/kg (% del Portador)
Ejemplo 18	40
Ejemplo 20	108
Ejemplo 25	32

[0598]

Ejemplo Experimental 3

Prueba de reconocimiento de objetos Novela

La prueba de reconocimiento de objetos Novela está compuesta por dos ensayos denominados ensayos de adquisición y de retención. Se utilizaron modelos de déficits de memoria inducida por escopolamina para la prueba, y los animales utilizados fueron ratas macho Long-Evans (7 semanas de edad).

El día antes de la prueba, para aclimatación, a las ratas se les permitió el movimiento con libertad alrededor de la caja de prueba (40 × 40 × 50 cm) durante 10 minutos. En el día de la prueba, las ratas se aclimataron a la habitación de prueba durante aproximadamente 1 hora antes de la prueba. Los compuestos de ensayo se administraron por vía oral a las ratas en una sola dosis 2 horas antes de la prueba de adquisición. Para la inducción del aprendizaje y la los déficits de memoria, se administró escopolamina (0,1 mg/kg) por vía subcutánea en las ratas 30 min antes la prueba de adquisición. Durante la prueba de adquisición, dos objetos idénticos (A1, A2) se colocaron en la caja de prueba. Las ratas se colocaron en la caja de prueba durante 3 min, y se midió la duración de exploración de cada uno objeto. El ensayo de retención se llevó a cabo 4 horas luego de la prueba de adquisición. Durante el ensayo de retención, el objeto familiar (A3) utilizado para la prueba de adquisición y el objeto novedoso (B) de diferente forma del A3 se colocaron en la caja de prueba. Las ratas se colocaron en la caja de prueba durante 3 min. La duración de exploración de cada objeto en la prueba de adquisición y el ensayo de retención, y se calculó la tasa de exploración (%) de los objetos novedosos. La tasa de exploración (%) de los objetos novedosos se expresó como $(\text{la duración de exploración del objeto novedoso}) / [(\text{la duración de exploración del objeto novedoso}) + (\text{la duración de exploración del objeto familiar})] \times 100 (\%)$ en el error medio $\pm$ estándar. Los resultados se muestran abajo.

tasa de exploración (%) de objeto novedoso

Control: 63,35 $\pm$ 1,59%

grupo de solvente-escopolamina: 52,08 $\pm$ 2,47%

Ejemplo 18 (3 mg/kg)-grupo de escopolamina: 59,11 $\pm$ 3,87%

control: 66,4 $\pm$ 2,3%

grupo de solvente-escopolamina: 50,4 $\pm$ 2,4%

Ejemplo 20 (3 mg/kg)-grupo de escopolamina: 61,2 $\pm$ 3,1%

Control: 62,37 $\pm$ 3,24%

grupo de solvente-escopolamina: 48,39 $\pm$ 2,01%

Ejemplo 25 (10 mg/kg)-grupo de escopolamina: $57,55 \pm 5,03\%$

Aplicabilidad Industrial

[0599]

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

[0600]

Esta solicitud se basa en la solicitud de patente Núm. 2014-089585 presentada el 23 de abril 2014 en Japón, cuyo contenido se abarca en su totalidad en la presente memoria.