

5

10

15

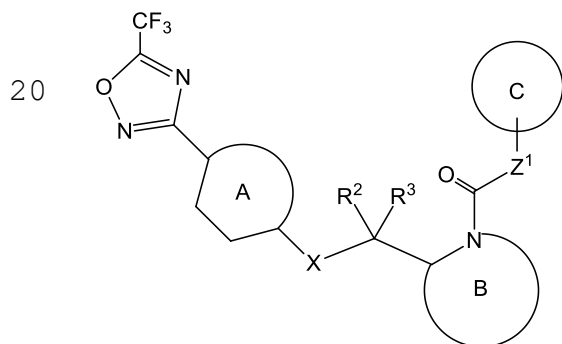
20

25

abarcen la enfermedad de Alzheimer, la parálisis supranuclear progresiva y similares (Documento no de patente 3). HDAC6 es una enzima que juega un papel en la acetilación del componente axónico, tubulina (Documento no de patente 4) y se sabe que los microtúbulos que contienen tubulina acetilada contribuyen a la estabilidad (Documento no de patente 5). Además, se informa que la tubastatina A que tiene una actividad inhibitoria de HDAC6 aumenta la acetilación de la tubulina en el modelo de ratón con tauopatía y muestra efectividad terapéutica (Documento no de patente 6). Por lo tanto, los informes mencionados con anterioridad sugieren que el inhibidor de HDAC6 tiene el potencial de ser un fármaco terapéutico para la enfermedad de Alzheimer y la parálisis supranuclear progresiva a través de la estabilización del axón.

Como compuestos heterocíclicos, por ejemplo, son conocidos los siguientes compuestos.

(1) El Documento de Patente 1 describe un compuesto representado por la siguiente fórmula:



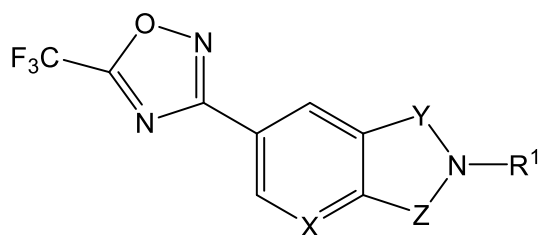
en la que cada símbolo está de acuerdo con lo definido en

la presente descripción,

el cual es un inhibidor de HDAC, y es efectivo para el
tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades
inflamatorias, enfermedades degenerativas
5 metabólicas/osteoarticulares, enfermedades
neurodegenerativas/enfermedades centrales (por ej., la
esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer (la demencia de tipo
Alzheimer), la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de
Huntington, el síndrome de Rubinstein-Taybi, la distrofia
10 muscular, el síndrome de Rett, la enfermedad de Charcot-Marie-
Tooth, la depresión), enfermedades neoplásicas y similares.

(2) El Documento de Patente 2 describe un compuesto
representado por la siguiente fórmula:

15



[0001]

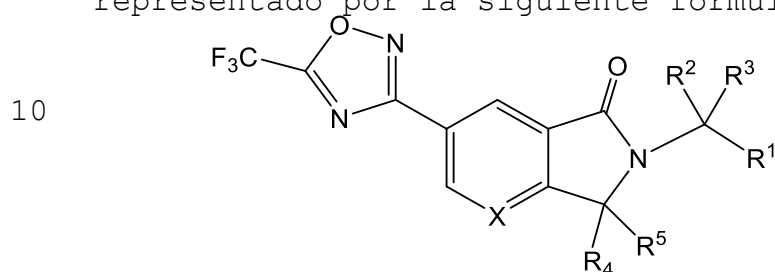
20 en la que cada símbolo está de acuerdo con lo definido en
la presente descripción,

el cual es un inhibidor de HDAC, y es efectivo para el
tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades
inflamatorias, enfermedades degenerativas
metabólicas/osteoarticulares, enfermedades

25

neurodegenerativas/enfermedades centrales (por ej., la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer (la demencia de tipo Alzheimer), la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, el síndrome de Rubinstein-Taybi, la distrofia muscular, el síndrome de Rett, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, la depresión), enfermedades neoplásicas y similares.

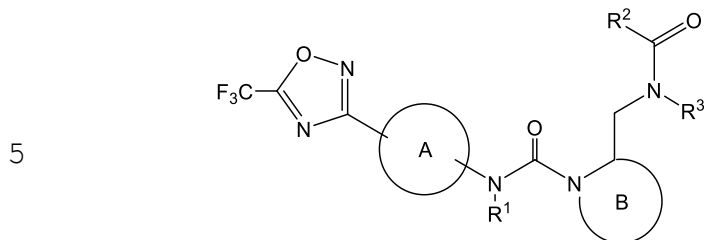
(3) El Documento de Patente 3 describe un compuesto representado por la siguiente fórmula:



en la que cada símbolo está de acuerdo con lo definido en la presente descripción,

15 el cual es un inhibidor de HDAC, y es efectivo para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades degenerativas metabólicas/osteoarticulares, enfermedades neurodegenerativas/enfermedades centrales (por ej., la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer (la demencia de tipo Alzheimer), la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, el síndrome de Rubinstein-Taybi, la distrofia muscular, el síndrome de Rett, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, la depresión), enfermedades neoplásicas y similares.

(4) El Documento de Patente 4 describe un compuesto representado por la siguiente fórmula:

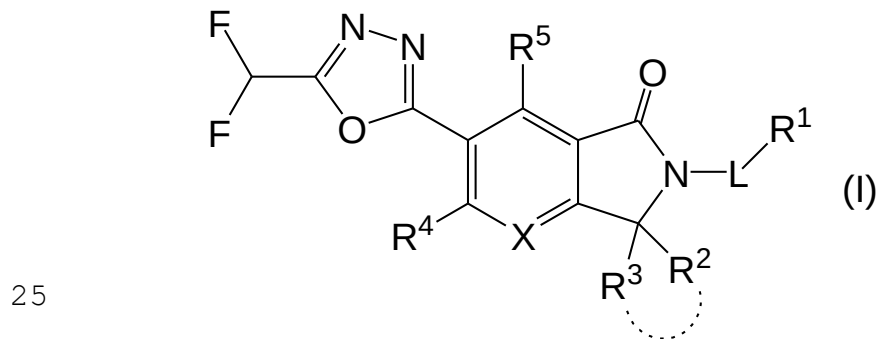


en la que cada símbolo está de acuerdo con lo definido en la presente descripción,

10 el cual es un inhibidor de HDAC, y es efectivo para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades degenerativas metabólicas/osteoarticulares, enfermedades neurodegenerativas/enfermedades centrales (por ej., la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer (la demencia de tipo

15 Alzheimer), la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, el síndrome de Rubinstein-Taybi, la distrofia muscular, el síndrome de Rett, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, la depresión), enfermedades neoplásicas y similares.

20 (5) El Documento de Patente 5 describe un compuesto representado por la siguiente fórmula:

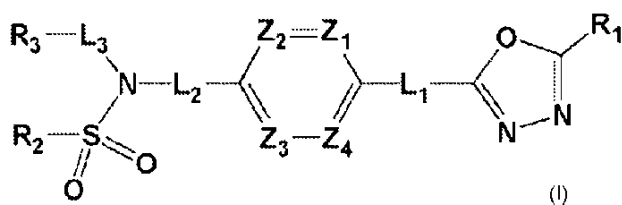


[0002]

en la que cada símbolo está de acuerdo con lo definido en la presente descripción,

el cual es un inhibidor de HDAC, y es efectivo para el
 5 tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades
 inflamatorias, enfermedades degenerativas
 metabólicas/osteoarticulares, enfermedades
 neurodegenerativas/enfermedades centrales (por ej., la
 esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer (la demencia de tipo
 10 Alzheimer), la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de
 Huntington, el síndrome de Rubinstein-Taybi, la distrofia
 muscular, el síndrome de Rett, la enfermedad de Charcot-Marie-
 Tooth, la depresión), enfermedades neoplásicas y similares.

(6) El Documento de Patente 6 describe un compuesto
 15 representado por la siguiente fórmula:

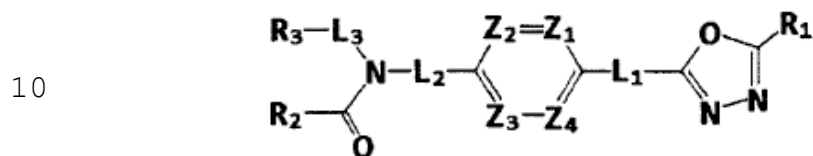


en la que cada símbolo está de acuerdo con lo definido en la presente descripción,

el cual es un inhibidor de HDAC6, y es efectivo para el
 tratamiento de enfermedades mediadas por HDAC6 (por ej.,
 infecciones, tumores, enfermedades
 endocrinas/nutricionales/metabólicas, trastornos mentales y
 25

del comportamiento, enfermedades neurológicas, enfermedades de los ojos y anexos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, enfermedades digestivas, enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo, enfermedades del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo, o malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas).

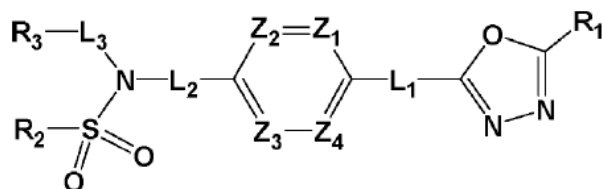
(7) El Documento de Patente 7 describe un compuesto representado por la siguiente fórmula:



en la que cada símbolo está de acuerdo con lo definido en la presente descripción,

el cual es un inhibidor de HDAC6, y es efectivo para el tratamiento de enfermedades mediadas por HDAC6 (por ej., infecciones, tumores, enfermedades endocrinas/nutricionales/metabólicas, trastornos mentales y del comportamiento, enfermedades neurológicas, enfermedades de los ojos y anexos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, enfermedades digestivas, enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo, enfermedades del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo, o malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas).

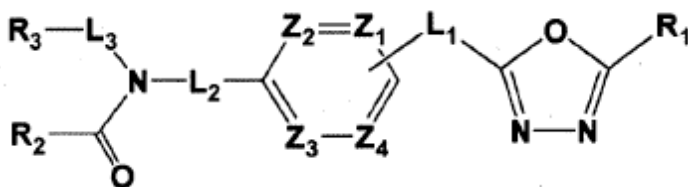
(8) El Documento de Patente 8 describe un compuesto representado por la siguiente fórmula:



en la que cada símbolo está de acuerdo con lo definido en
la presente descripción,

el cual es un inhibidor de HDAC6, y es efectivo para el
tratamiento de enfermedades mediadas por HDAC6 (por ej.,
infecciones, tumores, enfermedades
endocrinas/nutricionales/metabólicas, trastornos mentales y
del comportamiento, enfermedades neurológicas, enfermedades de
los ojos y anexos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades
respiratorias, enfermedades digestivas, enfermedades de la
piel y del tejido subcutáneo, enfermedades del sistema
musculoesquelético y del tejido conectivo, o malformaciones
congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas).

(9) El Documento de Patente 9 describe un compuesto
representado por la siguiente fórmula:

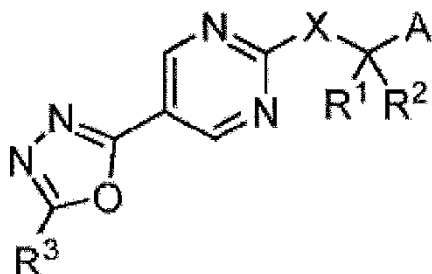


en la que cada símbolo está de acuerdo con lo definido en
la presente descripción,

el cual es un inhibidor de HDAC6, y es efectivo para el
tratamiento de enfermedades mediadas por HDAC6 (por ej.,

infecciones, tumores, enfermedades endocrinas/nutricionales/metabólicas, trastornos mentales y del comportamiento, enfermedades neurológicas, enfermedades de los ojos y anexos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, enfermedades digestivas, enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo, enfermedades del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo, o malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas).

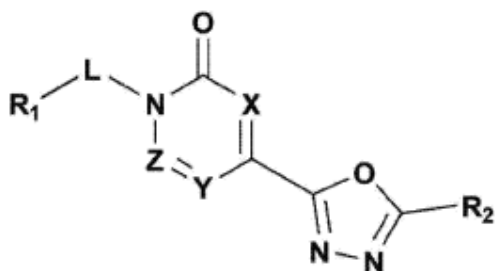
(10) El Documento de Patente 10 describe un compuesto representado por la siguiente fórmula:



en la que cada símbolo está de acuerdo con lo definido en la presente descripción,

el cual es un inhibidor de HDAC, y es efectivo para el tratamiento de la epilepsia, el trastorno por déficit de atención, la depresión, la ansiedad, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y similares.

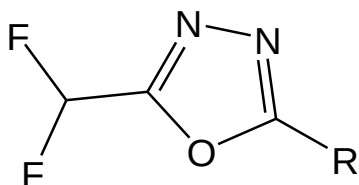
(11) El Documento de Patente 11 describe un compuesto representado por la siguiente fórmula:



en la que cada símbolo está de acuerdo con lo definido en la presente descripción,

5 el cual es un inhibidor de HDAC, y es efectivo para el tratamiento de enfermedades infecciosas, tumores, enfermedades endocrinológicas, enfermedades nutricionales y metabólicas y similares.

10 (12) El Documento de Patente 12 describe un compuesto representado por la siguiente fórmula:



15 en la que cada símbolo está de acuerdo con lo definido en la presente descripción,

el cual es un inhibidor de HDAC, y es efectivo para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades degenerativas metabólicas/osteoarticulares, enfermedades neurodegenerativas/enfermedades centrales (por ej., la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer (la demencia de tipo Alzheimer), la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, el síndrome de Rubinstein-Taybi, la distrofia muscular, el síndrome de Rett, la enfermedad de Charcot-Marie-

Tooth, la depresión), enfermedades neoplásicas y similares.

Lista de documentos

Documento de Patente

- 5 Documento de Patente 1: WO 2016/031815
- Documento de Patente 2: WO 2017/014321
- Documento de Patente 3: WO 2017/014170
- Documento de Patente 4: WO 2017/033946
- Documento de Patente 5: WO 2019/027054
- Documento de Patente 6: WO 2017/018803
- 10 Documento de Patente 7: WO 2017/018804
- Documento de Patente 8: WO 2017/018805
- Documento de Patente 9: WO 2017/023133
- Documento de Patente 10: WO 2018/165520
- Documento de Patente 11: WO 2020/022794
- 15 Documento de Patente 12: WO2020/158762

Documento no de patente

- Documento no de patente 1: *Front Cell Neurosci.* 9, 343, (2015).
- Documento no de patente 2: *Neuromolecular Med.* 2: 89 a 99, (2002).
- 20 Documento no de patente 3: *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2: a006254 (2012).
- Documento no de patente 4: *Nature.* 417: 455 a 458, (2002).
- Documento no de patente 5: *Proc. Natl. Acad. Sci. US A.*
- 25

107: 21238 a 21239, (2010).

Documento no de patente 6: *Alzheimer Res Ther.* 6: 12, (2014).

Sumario de la Invención

5

Problemas que ha de resolver la invención

La presente invención tiene como objetivo proporcionar un compuesto heterocíclico que tiene una acción inhibitoria de HDAC, el cual es útil para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, que incluyen enfermedades neurodegenerativas (la enfermedad de Alzheimer, la parálisis supranuclear progresiva, etc.) y similares, y un medicamento que comprende el compuesto.

10

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos para resolver los problemas mencionados con anterioridad, y han descubierto que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) tiene una acción inhibitoria de HDAC superior y completaron la presente invención con base en estos hallazgos.

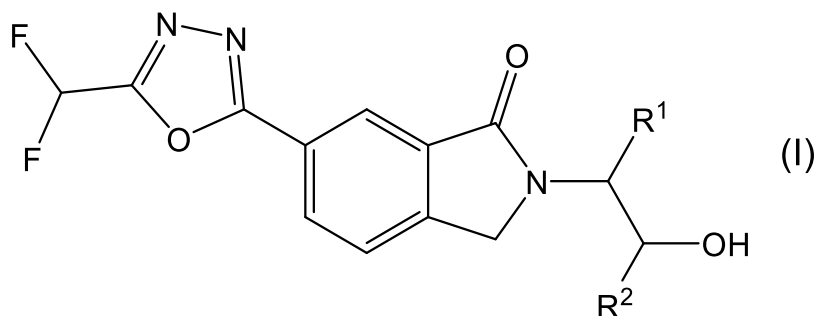
15

20

En consecuencia, la presente invención proporciona lo siguiente.

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

25



5

en la que

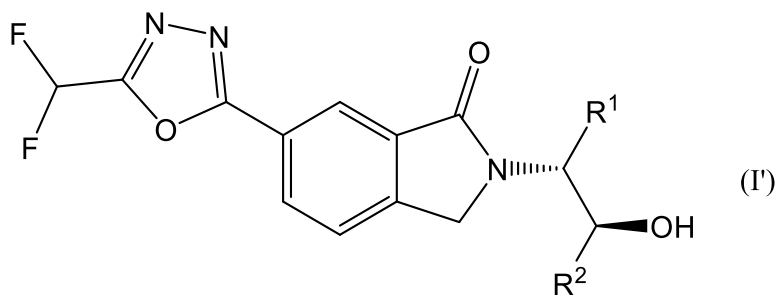
R^1 es un grupo cíclico sustituido de manera opcional y

R^2 es un grupo cíclico sustituido de manera opcional,

o una sal del mismo (de aquí en adelante algunas veces se

denomina como el "compuesto (I)").

[2] El compuesto o la sal de acuerdo con el punto [1] mencionado con anterioridad, que está representado por la fórmula (I'):



15

en el que cada símbolo está de acuerdo con lo definido en el punto [1] mencionado con anterioridad.

[3] El compuesto o la sal de acuerdo con el punto [1] mencionado con anterioridad, en el que

R^1 es

(1) un grupo cicloalquilo C_{3-10} sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

25

(2) un grupo arilo C₆₋₁₄ sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno, (ii) un grupo ciano y (iii) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

5 (3) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno, (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno, y (iii) un grupo alcoxi C₁₋₆, o

10 (4) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros, y

R² es

(1) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

15 (2) un grupo arilo C₆₋₁₄ sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno, y (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

20 (3) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno, (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno, y (iii) un grupo alcoxi C₁₋₆, o

25 (4) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3

a 8 miembros.

[4] El compuesto o la sal de acuerdo con el punto [1] mencionado con anterioridad, en el que

R^1 es

5

(1) un grupo cicloalquilo C_{3-10} sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno, o

10

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno, (ii) un grupo alquilo C_{1-6} sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno, y (iii) un grupo alcoxi C_{1-6} , y

R^2 es

15

(1) un grupo arilo C_{6-14} sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno, y (ii) un grupo alquilo C_{1-6} sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno, o

20

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno, (ii) un grupo alquilo C_{1-6} sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno, y (iii) un grupo alcoxi C_{1-6} .

[5] El compuesto o la sal de acuerdo con el punto [1] mencionado con anterioridad, en el que

R^1 es

25

(1) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, o

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 6 miembros sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno, y

5

R² es

(1) un grupo arilo C₆₋₁₄ sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno, o

10

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 6 miembros sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno.

[6] 6-[5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R,2R)-2-hidroxi-1,2-di(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona o una sal del mismo.

15

[7] 6-[5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R,2R)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona o una sal del mismo.

[8] 2-[(1R,2R)-1,2-Bis(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona o una sal del mismo.

20

[9] Un medicamento que comprende el compuesto o la sal de acuerdo con el punto [1] mencionado con anterioridad.

[10] El medicamento de acuerdo con el punto [9] mencionado con anterioridad, el cual es un inhibidor de la histona desacetilasa 6.

25

[11] El medicamento de acuerdo con el punto [9] mencionado con anterioridad, el cual es un agente para la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o la parálisis supranuclear progresiva.

5

[12] El compuesto o la sal de acuerdo con el punto [1] mencionado con anterioridad para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o la parálisis supranuclear progresiva.

10

[13] Un método para la inhibición de la histona desacetilasa 6 en un mamífero, el cual comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto o la sal de acuerdo con el punto [1] mencionado con anterioridad al mamífero.

15

[14] Un método para la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o la parálisis supranuclear progresiva en un mamífero, el cual comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto o la sal de acuerdo con el punto [1] mencionado con anterioridad al mamífero.

20

[15] El uso del compuesto o la sal de acuerdo con el punto [1] mencionado con anterioridad para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o la parálisis supranuclear progresiva.

Efecto de la invención

25

El compuesto (I) tiene un inhibidor de la actividad de

HDAC6, y puede ser útil para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, que incluyen enfermedades neurodegenerativas (la enfermedad de Alzheimer, la parálisis supranuclear progresiva, etc.) y similares.

5

Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 es un gráfico que muestra el aumento de la tubulina acetilada en un cerebro de ratón por medio del compuesto del Ejemplo 1. El eje vertical es el nivel de acetilación relativa de tubulina y el eje horizontal es la
10 dosis (mg/kg).

La Figura 2 es un gráfico que muestra el aumento de la tubulina acetilada en un cerebro de ratón por medio del compuesto del Ejemplo 3. El eje vertical es el nivel de acetilación relativa de tubulina y el eje horizontal es la
15 dosis (mg/kg).

La Figura 3 es un gráfico que muestra el aumento de la tubulina acetilada en un cerebro de ratón por medio del compuesto del Ejemplo 5. El eje vertical es el nivel de acetilación relativa de tubulina y el eje horizontal es la
20 dosis (mg/kg).

La Figura 4 es un gráfico que muestra la acción de la mejora cognitiva en un ratón por medio del compuesto del Ejemplo 1. El eje vertical es el tiempo de exploración relativo de la discriminación de novedad (%), y el eje horizontal es la
25

dosis (mg/kg).

La Figura 5 es un gráfico que muestra la acción de la mejora cognitiva en un ratón por medio del compuesto del Ejemplo 3. El eje vertical es el tiempo de exploración relativo de la discriminación de novedad (%), y el eje horizontal es la dosis (mg/kg).

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se explica en detalle a continuación.

Se explica la definición de cada símbolo usado en la fórmula (I).

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo cíclico sustituido de manera opcional. Los ejemplos del "grupo cíclico" del "grupo cíclico sustituido de manera opcional" incluyen un grupo de anillo de hidrocarburo y un grupo heterocíclico.

Los ejemplos del "grupo de anillo de hidrocarburo" incluyen un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, adamantilo, etc.), un grupo cicloalquenilo C_{3-10} (por ej., ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo), un grupo arilo C_{6-14} (por ej., fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-

antrilo, 2-antrilo, 9-antrilo) y similares.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico" incluyen (i) un grupo heterocíclico aromático, (ii) un grupo heterocíclico no aromático y (iii) un grupo heterocíclico puenteado de 7 a 10 miembros, cada uno de los cuales contiene, como un átomo que constituye el anillo además del 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 del "grupo heterocíclico aromático" incluyen un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia de 5 a 10 miembros) que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del 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 tricíclicos) condensados de 8 a 14 miembros

tales como benzotiofenilo, benzofuranilo, bencimidazolilo,
 benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo,
 benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, imidazopiridinilo,
 tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo,
 5 pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo,
 imidazopirazinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo,
 furopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo,
 oxazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, pirazolotriazinilo,
 nafto[2,3-b]tienilo, fenoxatiinilo, indolilo, isoindolilo, 1H-
 10 indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo,
 naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo,
 carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo,
 fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y similares.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático"
 15 incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros
 (con preferencia de 4 a 10 miembros) que contiene, como un
 átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, de
 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno,
 un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

20 Los ejemplos preferidos del "grupo heterocíclico no
 aromático" incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos
 monocíclicos de 3 a 8 miembros tales como aziridinilo,
 oxiranilo, tiiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo,
 tetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo,
 25

pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo,
 oxazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo,
 tiazolidinilo, tetrahydroisotiazolilo, tetrahydrooxazolilo,
 tetrahydroisooxazolilo, piperidinilo, piperazinilo,
 5 tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, dihidrotiopiranilo,
 tetrahidropirimidinilo, tetrahidropiridazinilo,
 dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo,
 morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, diazepanilo,
 azepinilo, oxepanilo, azocanilo, diazocanilo y similares; y
 10 grupos heterocíclicos no aromáticos policíclicos (con
 preferencia bi o tricíclicos) condensados de 9 a 14 miembros
 tales como dihidrobenzofuranilo, dihidrobencimidazolilo,
 dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotiazolilo,
 dihidrobenzoisotiazolilo, dihidronafto[2,3-b]tienilo,
 15 tetrahydroisoquinolilo, tetrahydroquinolilo, 4H-
 quinolizininilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrotieno[2,3-
 c]piridinilo, tetrahydrobenzazepinilo,
 tetrahydroquinoxalinilo, tetrahydrofenantridinilo,
 hexahydrofenotiazininilo, hexahydrofenoxazinilo,
 20 tetrahydroftalazinilo, tetrahidronaftiridinilo,
 tetrahydroquinazolinilo, tetrahydrocinolinilo,
 tetrahydrocarbazolilo, tetrahydro- β -carbolinilo,
 tetrahydroacridinilo, tetrahydrofenazinilo,
 tetrahidrotioxantenilo, octahydroisoquinolilo, y similares.
 25

Los ejemplos preferidos del "grupo heterocíclico puenteado de 7 a 10 miembros" incluyen quinuclidinilo y 7-azabibiciclo[2.2.1]heptanilo.

5 Los ejemplos del "grupo cíclico sustituido de manera opcional" representado por R^1 o R^2 incluyen un grupo cíclico que de manera opcional tiene sustituyente/s seleccionado/s entre el siguiente grupo de sustituyentes A.

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

[Grupo de Sustituyentes A]

- (1) un átomo de halógeno (por ej., flúor, cloro, bromo, yodo),
- 15 (2) un grupo nitro,
- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo oxo,
- (5) un grupo hidroxilo,
- (6) un grupo alcoxi C_{1-6} halogenado de manera opcional (por
- 20 ej., metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi),
- (7) un grupo ariloxi C_{6-14} (por ej., fenoxi, naftoxi),
- (8) un grupo aralquiloxi C_{7-16} (por ej., benciloxi),

25

(9) un grupo heterocicliloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ej., piridiloxi),

(10) un grupo heterocicliloxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ej., morfoliniloxi, piperidiniloxi),

5 (11) un grupo alquil-carboniloxi C₁₋₆ (por ej., acetoxi, propanoiloxi),

(12) un grupo aril-carboniloxi C₆₋₁₄ (por ej., benzoiloxi, 1-naftoiloxi, 2-naftoiloxi),

10 (13) un grupo alcoxycarboniloxi C₁₋₆ (por ej., metoxycarboniloxi, etoxycarboniloxi, propoxycarboniloxi, butoxycarboniloxi),

(14) un grupo mono- o di-alquilcarbamoiloxi C₁₋₆ (por ej., metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi),

15 (15) un grupo arilcarbamoiloxi C₆₋₁₄ (por ej., fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi),

(16) un grupo heterociclilcarboniloxi de 5 a 14 miembros (por ej., nicotinoiloxi),

20 (17) un grupo heterociclilcarboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ej., morfolinilcarboniloxi, piperidinilcarboniloxi),

(18) un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₆ halogenado de manera opcional (por ej., metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi),

(19) un grupo arilsulfoniloxi C₆₋₁₄ sustituido de manera opcional por un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., fenilsulfoniloxi, toluensulfoniloxi),

5 (20) un grupo alquiltio C₁₋₆ halogenado de manera opcional (por ej., metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio),

10 (21) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ej., 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, benzotiofenilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, 15 benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, imidazopiridinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, imidazopirazinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, furopirimidinilo, 20 pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, pirazolotriazinilo, nafto[2,3-b]tienilo, fenoxatiinilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo,

carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenazininilo, fenotiazininilo, fenoxazinilo),

(22) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros
 (por ej., aziridinilo, oxiranilo, tiranilo, azetidininilo,
 5 oxetanilo, tietanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo,
 pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidininilo,
 oxazolinilo, oxazolidininilo, pirazolinilo, pirazolidininilo,
 tiazolinilo, tiazolidininilo, tetrahidroisotiazolilo,
 tetrahidrooxazolilo, tetrahidroisoxazolilo, piperidinilo,
 10 piperazinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo,
 dihidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo,
 tetrahidropiridazinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo,
 tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo,
 diazepanilo, azepinilo, oxepanilo, azocanilo, diazocanilo,
 15 dihidrobenzofuranilo, dihidrobencimidazolilo,
 dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotiazolilo,
 dihidrobenzoisotiazolilo, dihidronafto[2,3-b]tienilo,
 tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, 4H-
 quinolizininilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrotieno[2,3-
 20 c]piridinilo, tetrahidrobenzazepinilo,
 tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidrofenantridinilo,
 hexahidrofenotiazininilo, hexahidrofenoxazinilo,
 tetrahidroftalazinilo, tetrahidronaftiridinilo,
 tetrahidroquinazolinilo, tetrahidrocinolinilo,

tetrahidrocarbazolilo, tetrahidro- β -carbolinilo,
 tetrahidroacridinilo, tetrahidrofenazinilo,
 tetrahidrotioxantenilo, octahidroisoquinolilo),

(23) un grupo formilo,

5

(24) un grupo carboxi,

(25) un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆ halogenado de manera
 opcional (por ej., acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo,
 tricloroacetilo, propanoílo, butanoílo, pentanoílo,
 hexanoílo),

10

(26) un grupo arilcarbonilo C₆₋₁₄ (por ej., benzoílo, 1-
 naftoílo, 2-naftoílo),

(27) un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14
 miembros (por ej., nicotinoílo, isonicotinoílo, tenoílo,
 furoílo),

15

(28) un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a
 14 miembros (por ej., morfolinilcarbonilo,
 piperidinilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo),

(29) un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆ (por ej.,
 metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo,
 isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-
 butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, pentiloxycarbonilo,
 hexiloxycarbonilo),

20

(30) un grupo ariloxycarbonilo C₆₋₁₄ (por ej.,
 feniloxycarbonilo, 1-naftiloxycarbonilo, 2-

25

naftiloxicarbonilo),

(31) un grupo aralquilocarbonilo C_{7-16} (por ej.,
benciloxicarbonilo, fenetilocarbonilo),

(32) un grupo carbamoilo,

5

(33) un grupo tiocarbamoílo,

(34) un grupo mono- o di-alquilcarbamoílo C_{1-6} (por ej.,
metilcarbamoílo, etilcarbamoílo, dimetilcarbamoílo,
dietilcarbamoílo, N-etil-N-metilcarbamoílo),

10

(35) un grupo arilcarbamoílo C_{6-14} (por ej.,
fenilcarbamoílo),

(36) un grupo heterociclicilcarbamoílo aromático de 5 a 14
miembros (por ej., piridilcarbamoílo, tienilcarbamoílo),

15

(37) un grupo heterociclicilcarbamoílo no aromático de 3 a
14 miembros (por ej., morfolinilcarbamoílo,
piperidinilcarbamoílo),

20

(38) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} halogenado de manera
opcional (por ej., metilsulfonilo, difluorometilsulfonilo,
trifluorometilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo,
isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, 4,4,4-
trifluorobutilsulfonilo, pentilsulfonilo),

(39) un grupo arilsulfonilo C_{6-14} (por ej., fenilsulfonilo,
1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo),

25

(40) un grupo heterociclicilsulfonilo aromático de 5 a 14
miembros (por ej., piridilsulfonilo, tienilsulfonilo),

(41) un grupo alquilsulfinilo C₁₋₆ halogenado de manera opcional (por ej., metilsulfinilo, etilsulfinilo),

(42) un grupo aril sulfinilo C₆₋₁₄ (por ej., fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo),

5 (43) un grupo heterociclicilsulfinilo aromático de 5 a 14 miembros (por ej., piridilsulfinilo, tienilsulfinilo),

(44) un grupo amino,

10 (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 arilamino mono o di-C₆₋₁₄ (por ej., fenilamino),

15 (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-carbonilamino C₁₋₆ (por ej., acetilamino, propanoilamino, butanoilamino),

20 (51) un grupo (alquil C₁₋₆) (alquil-carbonil C₁₋₆) amino (por ej., N-acetil-N-metilamino),

(52) un grupo arilcarbonilamino C₆₋₁₄ (por ej., fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino),

(53) un grupo alcoxicarbonilamino C₁₋₆ (por ej.,

metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino,
propoxycarbonilamino, butoxycarbonilamino, terc-
butoxycarbonilamino),

5 (54) un grupo aralquiloxicarbonilamino C₇₋₁₆ (por ej.,
benciloxycarbonilamino),

(55) un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ (por ej.,
metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),

10 (56) un grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ sustituido de manera
opcional por un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., fenilsulfonilamino,
toluensulfonilamino),

(57) un grupo alquilo C₁₋₆ halogenado de manera opcional
(por ej., metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo,
trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo,
tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 2,2-
15 difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo,
4,4,4-trifluorobutilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo,
pentilo, isopentilo, neo-pentilo, 5,5,5-trifluoropentilo,
hexilo, 6,6,6-trifluorohexilo),

20 (58) un grupo alquenilo C₂₋₆ (por ej., 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, 5-hexenilo),

25 (59) un grupo alquinilo C₂₋₆ (por ej., 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, 4-metil-2-pentinilo),

5

(60) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, adamantilo),

10

(61) un grupo cicloalquenilo C_{3-10} (por ej., ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo), y

(62) un grupo arilo C_{6-14} (por ej., fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo, 9-antrilo).

R^1 con preferencia es

15

(1) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ej., ciclopropilo, ciclohexilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

(2) un grupo arilo C_{6-14} (por ej., fenilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

20

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

(ii) un grupo ciano, y

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

25

(3) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ej., pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

5

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

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., etoxi), o

10

(4) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ej., tetrahidropiraniilo).

R¹ con mayor preferencia es

15

(1) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ej., ciclopropilo, ciclohexilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), o

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ej., pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

20

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

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., etoxi).

25

R¹ con preferencia en particular es

(1) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ej., ciclopropilo, ciclohexilo), o

5 (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 6 miembros (por ej., piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor).

R² con preferencia es

10 (1) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ej., ciclopropilo, ciclohexilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

(2) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ej., fenilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

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

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

20 (3) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ej., piridilo, pirimidinilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

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

25 (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo) sustituido de

manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., etoxi), o

5 (4) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ej., tetrahidropiraniilo).

R² con mayor preferencia es

(1) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ej., fenilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

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

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), o

15 (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ej., piridilo, pirimidinilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

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

20 (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., etoxi).

R² con preferencia en particular es

25 (1) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ej., fenilo) sustituido de

manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro), o

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 6 miembros (por ej., piridilo, pirimidinilo) sustituido de manera
5 opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro).

El compuesto preferido es el compuesto (I) en el que
R¹ es

(1) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ej., ciclopropilo, ciclohexilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de
10 halógeno (por ej., un átomo de flúor),

(2) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ej., fenilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

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

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

(3) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ej., pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo) sustituido de manera opcional por 1
20 a 3 sustituyentes seleccionados entre

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

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo) sustituido de
25

manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., etoxi), o

5 (4) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ej., tetrahidropiraniilo), y

R² es

(1) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ej., ciclopropilo, ciclohexilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

10 (2) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ej., fenilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

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

15 (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

(3) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ej., piridilo, pirimidinilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

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

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

25

(iii) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., etoxi), o

(4) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ej., tetrahidropiraniilo).

5 El compuesto más preferido es el compuesto (I) en el que R¹ es

(1) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ej., ciclopropilo, ciclohexilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), o

10 (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ej., pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

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

15 (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., etoxi), y

R² es

20 (1) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ej., fenilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

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

25 (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo

de flúor), o

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ej., piridilo, pirimidinilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

5

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

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

10

(iii) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., etoxi).

El compuesto preferido en particular es el compuesto (I) en el que

R¹ es

15

(1) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ej., ciclopropilo, ciclohexilo), o

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 6 miembros (por ej., piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

20

R² es

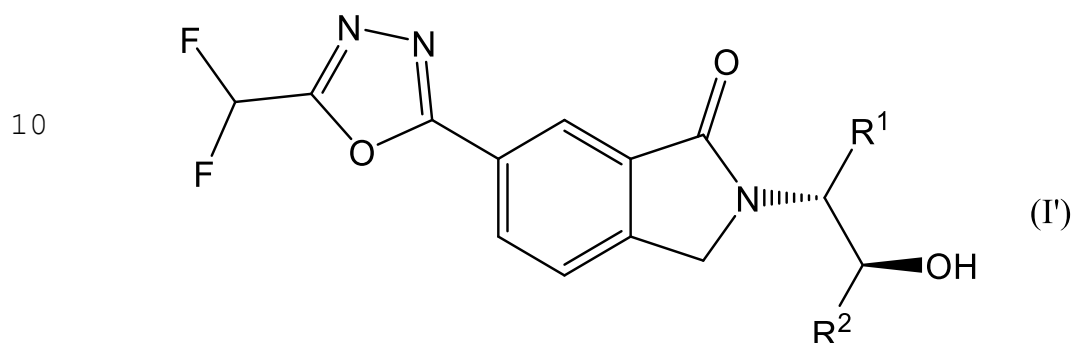
(1) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ej., fenilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro), o

25

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 6

miembros (por ej., piridilo, pirimidinilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro).

La configuración del compuesto (I) con preferencia está representada por la fórmula (I'):



en la que cada símbolo está de acuerdo con lo definido con anterioridad,

(de aquí en adelante, algunas veces se denominará como el compuesto (I')).

Como las modalidades del compuesto (I), se ejemplifican los siguientes compuestos (el compuesto (I'-1) y el compuesto (I'-2)).

Compuesto (I'-1)

El compuesto (I') en el que

R¹ es un grupo de anillo de hidrocarburo sustituido de manera opcional, y

R^2 es un grupo de anillo de hidrocarburo sustituido de manera opcional.

Compuesto (I'-1a)

El compuesto (I') en el que

5

R^1 es

(1) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ej., ciclopropilo, ciclohexilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), o

10

(2) un grupo arilo C_{6-14} (por ej., fenilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

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

(ii) un grupo ciano, y

15

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

R^2 es

20

(1) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ej., ciclopropilo, ciclohexilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), o

(2) un grupo arilo C_{6-14} (por ej., fenilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

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

25

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

manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor).

Compuesto (I'-1b)

El compuesto (I') en el que

5

R¹ es un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ej., ciclopropilo, ciclohexilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

10

R² es un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ej., fenilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro) y (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor).

Compuesto (I'-1c)

15

El compuesto (I') en el que

R¹ es un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ej., ciclopropilo, ciclohexilo),

y

20

R² es un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ej., fenilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro).

Compuesto (I'-2)

El compuesto (I') en el que

25

R¹ es un grupo heterocíclico sustituido de manera

opcional, y

R^2 es un grupo heterocíclico sustituido de manera opcional.

Compuesto (I'-2a)

5

El compuesto (I') en el que

R^1 es

(1) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ej., pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

10

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

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

15

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

(2) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ej., tetrahidropiranilo), y

R^2 es

20

(1) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ej., piridilo, pirimidinilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

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

25

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

manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

(iii) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., etoxi), o

5 (2) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ej., tetrahidropiraniilo).

Compuesto (I'-2b)

El compuesto (I') en el que

R¹ es un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o
10 6 miembros (por ej., pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor), (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y (iii) un grupo alcoxi
15 C₁₋₆ (por ej., etoxi), y

R² es un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o
6 miembros (por ej., piridilo, pirimidinilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre
20 (i) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro), (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ej., metilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y (iii) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., etoxi).

Compuesto (I'-2c)

25

El compuesto (I') en el que

R¹ es un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 6 miembros (por ej., piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

R² es un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 6 miembros (por ej., piridilo, pirimidinilo) sustituido de manera opcional por 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro).

Los ejemplos específicos del compuesto (I) incluyen los compuestos de los Ejemplos 1 a 150. Entre ellos, el compuesto (I) con preferencia es

6-[5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R,2R)-2-hidroxi-1,2-di(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Ejemplo 1) o una sal del mismo,

6-[5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R,2R)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Ejemplo 3) o una sal del mismo,

2-[(1R,2R)-1,2-bis(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Ejemplo 5) o una sal del mismo,

6-[5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R,2R)-2-(6-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Ejemplo 7) o una sal del mismo, o

2-[(1R,2S)-1-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Ejemplo 9) o una sal del mismo, con mayor preferencia

5

6-[5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R,2R)-2-hidroxi-1,2-di(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Ejemplo 1) o una sal del mismo,

10

6-[5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R,2R)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Ejemplo 3) o una sal del mismo, o

2-[(1R,2R)-1,2-bis(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Ejemplo 5) o una sal del mismo.

15

20

Cuando el compuesto (I) está en forma de una sal, los ejemplos de la misma incluyen sales de metal, una sal de amonio, sales con base orgánica, sales con ácido inorgánico, sales con ácido orgánico, sales con aminoácido básico o ácido, y similares. Los ejemplos preferidos de la sal de metal 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. Los ejemplos preferidos de la sal con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina,

25

dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares. Los ejemplos preferidos de la sal con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Los ejemplos preferidos de la sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Los ejemplos preferidos de la sal con aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares. Los ejemplos preferidos de la sal con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

Entre ellos, se prefiere una sal aceptable para uso farmacéutico. Por ejemplo, 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, etc.) y similares, sal de amonio, etc., y cuando un compuesto tiene un grupo funcional básico, los ejemplos de los mismos incluyen sales con ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, ácido

bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y sales con ácido orgánico tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

[Método de Producción]

El método de producción del compuesto (I) se explica a continuación.

El compuesto de materia prima y reactivo usado y el compuesto obtenido en cada paso en el siguiente método de producción pueden ser cada uno en forma de sal, y los ejemplos de tal sal incluyen aquellos similares a los sales del compuesto (I) y similares.

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

El compuesto obtenido en cada paso se puede usar directamente como la mezcla de reacción o como un producto crudo para la siguiente reacción. De manera alternativa, el compuesto obtenido en cada paso se puede aislar y purificar a partir 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 y similares.

5

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

10

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

15

En la reacción en cada paso, si bien la temperatura de reacción varía de acuerdo con el tipo de reactivo y solvente que se use, 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.

20

En la reacción en cada paso, si bien la presión varía de acuerdo con el tipo de reactivo y solvente que se use, por lo general es 1 atm -20 atm, con preferencia 1 atm -3 atm, a menos que se especifique lo contrario.[0003]

25

Se puede usar un sintetizador de microondas tal como un iniciador fabricado por Biotage y similares para la reacción en cada paso. Si bien la temperatura de reacción varía de acuerdo con el tipo de reactivo y solvente que se use, por lo general es de la temperatura ambiente a 300°C, con preferencia

de 50°C a 250°C, a menos que se especifique lo contrario. Si bien la tiempo de reacción varía de acuerdo con el tipo de reactivo y solvente que se use, por lo general es de 1 min a 48 hs, con preferencia de 1 min a 8 hs, a menos que se especifique lo contrario.

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

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 la suspensión del compuesto de materia prima en un solvente adecuado. Los ejemplos de solvente incluyen los descritos en los Ejemplos y los siguientes solventes.

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

éteres: éter dietílico, éter difenílico, 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;

5

hidrocarburos halogenados: diclorometano, tetracloruro de
carbono y similares;

nitrilos: acetonitrilo y similares;

sulfóxidos: dimetilsulfóxido y similares;

bases orgánicas aromáticas: piridina y similares;

10

anhídridos: anhídrido acético y similares;

ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido
trifluoroacético y similares;

ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y
similares;

15

ésteres: acetato de etilo y similares;

cetonas: acetona, metiletilcetona y similares;

agua.

El solvente mencionado con anterioridad se puede usar en
una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una proporción
apropiada.

20

Cuando se usa una base para reacción en cada paso, los
ejemplos de los mismos incluyen los descritos en los Ejemplos
y las siguientes bases:

bases inorgánicas: hidróxido de sodio, hidróxido de

25

magnesio, carbonato de sodio, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de cesio, acetato de potasio y similares;

5 bases orgánicas: trietilamina, dietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), 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;

10 alcóxidos metálicos: etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares;

hidruros de metales alcalinos: hidruro de sodio y similares;

amidas metálicas: amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares;

15 Litios orgánicos: n-butillitio y similares.

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

20 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;

25

Ácido de Lewis: complejo de éter dietílico de trifluoruro de boro, yoduro de zinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de zinc anhidro, cloruro de hierro anhidro y similares.

5 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*, 5ta Edición, vols. 13 a 19 (*the Chemical Society of Japan ed.*); *Shin Jikken Kagaku Kouza*, vols. 14 y 15 (*the Chemical Society of Japan ed.*); *Fine Organic Chemistry*, revisada 2da Edición 10 (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo); *Organic Name Reactions, the Reaction Mechanism and Essence*, Edición Revisada (Hideo Togo, KODANSHA); *ORGANIC SYNTHESSES Collective* Volúmenes I a VII (John Wiley & Sons Inc.); *Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedure* (Jie 15 Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Vol. 1 a Vol. 14 (Elsevier Japan); *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis* (traducido por Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin); *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc.), 1989 o similares, o el 20 método descrito en los Ejemplos.

En cada paso, la reacción de protección o desprotección de un grupo funcional se lleva a cabo de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en "*Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ta Ed", Wiley-Interscience, Inc., 25

2007 (Theodora W. Greene, Peter GM Wuts); "*Protecting Groups*
3^a ed." Thieme, 2004 (P. J. Kocienski), o similares, o el
método descrito en los Ejemplos.

5 Los ejemplos del grupo de protección para un grupo hidroxil
de un alcohol y similares y un grupo fenólico hidroxil incluyen
grupos protectores de tipo éter tales como éter metoximetílico,
éter bencílico, éter terc-butildimetilsilílico, éter
tetrahidropiranílico y similares; grupos protectores de tipo
éster carboxilato tales como éster acetato y similares; grupos
10 protectores de tipo éster sulfonato tales como éster de
metanosulfonato y similares; grupos protectores de tipo éster
de carbonato tales como terc-butilcarbonato y similares, y
similares.

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

20 Los ejemplos del grupo protector para un grupo carbonilo
de una cetona incluyen grupos protectores de tipo cetal tales
como dimetilcetal y similares; grupos protectores de tipo cetal
cíclico tales como 1,3-dioxano y similares; grupos protectores
de tipo oxima tales como O-metiloxima y similares; grupos
protectores de tipo hidrazona tales como N,N-dimetilhidrazona
y similares, y similares.

25

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

5

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

10

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

15

20

Los grupos protectores se pueden eliminar de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, por el uso de un método que usa ácido, base, rayos ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutylamonio, acetato de paladio, haluro de trialquilsililo (por ej., yoduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo) y similares, un método de reducción y

25

similares.

Cuando se lleva a cabo una reacción de reducción en cada paso, los ejemplos del agente reductor a usar incluyen hidruros metálicos tales 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 tales como complejo de borano tetrahidrofurano y similares, níquel Raney, cobalto Raney, hidrógeno, ácido fórmico; trietilsilano y similares. Cuando se reduce el doble enlace o triple enlace carbono-carbono, se puede emplear un método por el uso de un catalizador tal como paladio-carbono, catalizador de Lindlar y similares.

Cuando se lleva a cabo una reacción de oxidación en cada paso, los ejemplos del agente oxidante a usar incluyen peróxidos tales como ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de terc-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; periodatos 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), dicromato de piridinio (PDC), reactivo de Jones y similares; compuestos halógenos 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.

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

Cuando se lleva a cabo una reacción de Wittig en cada paso, los ejemplos del reactivo de Wittig a usar incluyen fosforanos de alquilideno y similares. los fosforanos de alquilideno 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.

Cuando se lleva a cabo una reacción de Horner-Emmons en cada paso, los ejemplos del reactivo a usar incluyen fosfonoacetato tales como fosfonoacetato de metildimetilo, fosfonoacetato de etildietilo y similares; y bases tales como hidruros de metales alcalinos, litio orgánico y similares.

Cuando se lleva a cabo una reacción de Friedel-Crafts en cada paso, los ejemplos del reactivo a usar incluyen una combinación de 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.). De manera alternativa, también se puede usar un ácido orgánico o un ácido inorgánico en lugar de un ácido de Lewis, y también se puede usar un anhídrido tales como anhídrido acético y similares en lugar de un cloruro de ácido.

Cuando se lleva a cabo una reacción de sustitución nucleofílica aromática en cada paso, una nucleófilo (por ej., una amina, imidazol, etc.) y una base (por ej., una base orgánica, etc.) se usan como reactivos.

Cuando se lleva a cabo una reacción de adición nucleofílica por un carboanión, una reacción de adición 1,4-nucleofílica (reacción de Michaeladdition) por una reacción de sustitución carboaniónica o nucleofílica por un carboanión en cada paso, los ejemplos de la base a usar para la generación del carboanión incluyen litio orgánico, alcóxidos metálicos,

bases inorgánicas, bases orgánicas y similares.

Cuando se lleva a cabo una reacción de Grignard en cada paso, los ejemplos del reactivo de Grignard a usar incluyen haluros de arilmagnesio tales como bromuro de fenilmagnesio y
5 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 complejo de cloruro de metal-magnesio o cloruro
10 de isopropilmagnesio-cloruro de litio en un éter, tetrahidrofurano y similares como un solvente.

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 de extracción de electrones
15 (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 usan como un reactivo.

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

Cuando se lleva a cabo una reacción de azidación de un alcohol, un haluro de alquilo o un sulfonato en cada paso, los ejemplos del agente azidante a usar incluyen difenilfosforilazida (DPPA), trimetilsililazida, azida de
25

sodio y similares. Por ejemplo, para la reacción de azidación de un alcohol, un método que usa difenilfosforilazida y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), se emplean un método por el uso de trimetilsililazida y un Ácido de Lewis, un método
5 que usa difenilfosforilazida, trifenilfosfina y azodicarboxilato, y similares.

Cuando se lleva a cabo una reacción de aminación reductora en cada paso, los ejemplos del agente reductor a usar incluyen triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de
10 sodio, hidrógeno, ácido fórmico y similares. Cuando el sustrato es un compuesto de amina, los ejemplos del compuesto de carbonilo a usar incluyen paraformaldehído, aldehídos tales como acetaldehído y similares, y cetonas tales como ciclohexanona y similares. Cuando el sustrato es un compuesto
15 de carbonilo, los ejemplos de la amina a usar incluyen amoníaco, aminas primarias tales como metilamina y similares; aminas secundarias tales como dimetilamina y similares, y similares.

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

Cuando se lleva a cabo una reacción de esterificación, una reacción de amidación o una reacción de ureación en cada
25

paso, los ejemplos del reactivo a usar incluyen haluros de acilo tales como cloruros de ácido, bromuros de ácido y similares; ácidos carboxílicos activados tales como anhídridos, éster activados, sulfatos y similares. Los ejemplos
5 del agente activador del ácido carboxílico incluyen agentes de condensación de carbodiimida tales como clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC HCl) y similares; agentes de condensación de triazina tales como cloridenhidrato de
10 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (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;
15 haloformatos de alquilo inferiores tales como cloroformiato de etilo 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 usa un agente de condensación de carbodiimida, se
20 puede añadir un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), dimetilaminopiridina (DMAP) y similares al sistema de reacción.

Cuando se lleva a cabo una reacción de acoplamiento en cada paso, los ejemplos del catalizador metálico a usar
25

incluyen compuestos de paladio tales como acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), diclorobis(trietilfosfina)paladio (II),
 5 tris(dibencilideneacetona)dipalladio (0), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno 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)
 10 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 y similares.

15 Cuando se lleva a cabo una reacción de tiocarbonilación en cada paso, el pentasulfuro de fósforo de manera típica se usa como el agente de tiocarbonilación. De manera alternativa, un reactivo que tiene una estructura de 1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (por ej., 2,4-bis(4-
 20 metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson), etc.) también se puede usar en lugar de pentasulfuro de fósforo.[0004]

Cuando se lleva a cabo una reacción de halogenación en cada paso, los ejemplos del agente de halogenación a usar

incluyen N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), bromo, cloruro de sulfurilo, ácido tricloroisocianúrico y similares. Además, la reacción se puede acelerar por medio del sometimiento de un iniciador radical tal como calor, luz, peróxido de benzoílo, azobisisobutironitrilo y similares a la reacción del sistema de reacción.[0005]

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

Cuando se lleva a cabo una reacción de Arbuzov en cada paso, los ejemplos del reactivo a usar incluyen haluros de

alquilo tales como bromoacetato de etilo y similares; y fosfitos tales como trietilfosfito, tri(isopropil)fosfito y similares.[0006]

5 Cuando se lleva a cabo una reacción de esterificación de sulfonato en cada paso, los ejemplos del agente de sulfonación a usar incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido p-toluenosulfónico y similares.[0007]

10 Cuando se lleva a cabo una reacción de hidrólisis en cada paso, un ácido o una base se usa como un reactivo. Para la reacción de hidrólisis ácida de éster terc-butílico, ácido fórmico, trietilsilano y similares se puede añadir una trampa reductiva de catión de terc-butilo que es un subproducto.[0008]

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

20 Cuando se lleva a cabo una reacción de alquilación en cada paso, un electrófilo (por ej., un haluro de alquilo, etc.) y una base (por ej., una base orgánica, una base inorgánica, un alcóxido de metal, una amida de metal, etc.) se usan como reactivos.

25 Cuando se lleva a cabo una reacción de cianuración en

cada paso, los ejemplos del reactivo a usar incluyen cianuros metálicos tales como cianuro de cobre, cianuro de potasio y similares.

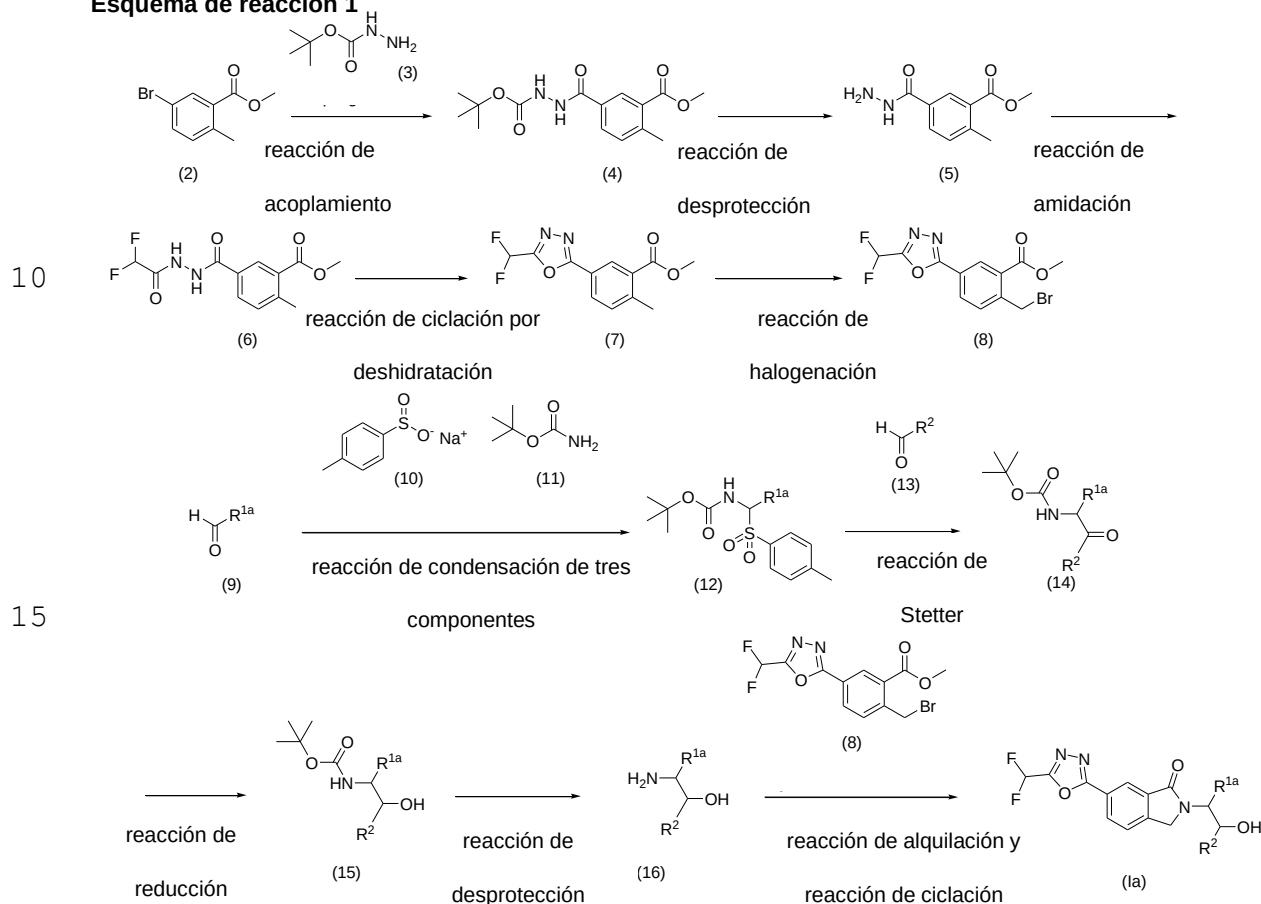
El compuesto (I) se puede producir de acuerdo con los métodos de producción que se muestran en el siguiente Esquema de reacción 1 o el Esquema de reacción 2. Cada símbolo en las fórmulas de los esquemas de reacción está de acuerdo con lo definido con anterioridad, a menos que se especifique lo contrario.

Además, el compuesto (I) puede ser producido por medio de la realización de una reacción de protección, una reacción de desprotección, una reacción de amidación, una reacción de sulfonamidación, una reacción de ureación, una reacción de carbamoilación, una reacción de alquilación, una reacción de Mitsunobu, una reacción de hidrogenación, una reacción de oxidación, una reacción de reducción, una reacción de halogenación, una reacción de acoplamiento, una reacción de adición nucleofílica por un carboanión, una reacción de Grignard, una reacción de desoxofluoración, una reacción de deshidratación y similares de manera individual o dos o más de los mismos en combinación.[0009]

El compuesto (Ia) mencionado a continuación (el compuesto (I) en el que R^1 es R^{1a}) se puede producir de acuerdo con el método mostrado en el siguiente Esquema de reacción 1.

R^{1a} es un grupo ciclopropilo sustituido de manera opcional, un grupo arilo C_{6-14} sustituido de manera opcional o un grupo heterocíclico aromático monocíclico sustituido de manera opcional de 5 o 6 miembros. Los otros símbolos están de acuerdo con lo definido con anterioridad.

Esquema de reacción 1



El compuesto (4) se puede producir por medio del sometimiento del compuesto (2) a una reacción de acoplamiento con el compuesto (3) por el uso de un catalizador de paladio y una base bajo una atmósfera de monóxido de carbono. Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen una combinación

de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (alias: Xantphos) y bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), y similares. Los ejemplos de la base incluyen N,N-diciclohexilmetilamina.[0010]

5

El compuesto (7) se puede producir por medio del sometimiento del compuesto (6) a una reacción de ciclación por deshidratación. Se usa una combinación de reactivo de Burgess o cloruro de p-toluenosulfonilo y una base como un reactivo. Los ejemplos de la base incluyen las bases orgánicas mencionadas con anterioridad (por ej., N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, etc.).[0011]

10

15

El compuesto (12) se puede producir por medio del sometimiento del compuesto (9), el compuesto (10) y el compuesto (11) a una reacción de condensación de tres componentes. Los ejemplos del reactivo a usar incluyen ácido fórmico.[0012]

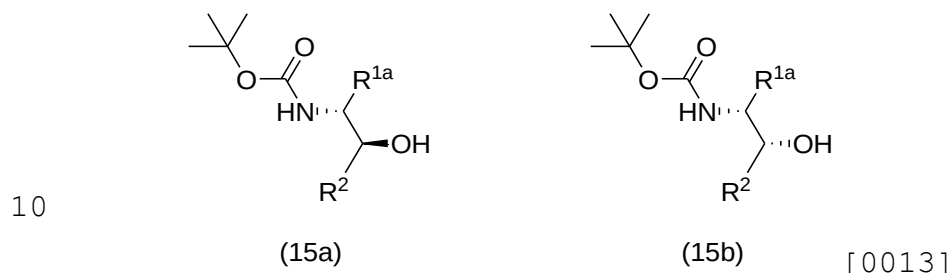
20

El compuesto (14) se puede producir por medio del sometimiento de el compuesto (12) a la reacción de Stetter con el compuesto (13). Se usa una combinación de bromuro de 3-etil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio y una base como un reactivo. Los ejemplos de la base incluyen trietilamina.

25

El compuesto (15) se puede producir por medio del sometimiento del compuesto (14) a una reacción de reducción. Los ejemplos del reactivo a usar incluyen borohidruro de sodio

y tri(sec-butil)borohidruro de potasio. Con respecto a la proporción de estereoisómeros del producto, solo se obtiene la forma anti (15a) que se muestra a continuación, o se obtiene una mezcla de la forma anti (15a) y la forma sin (15b) que se muestran a continuación (la estereoquímica de la fórmula es la configuración relativa).



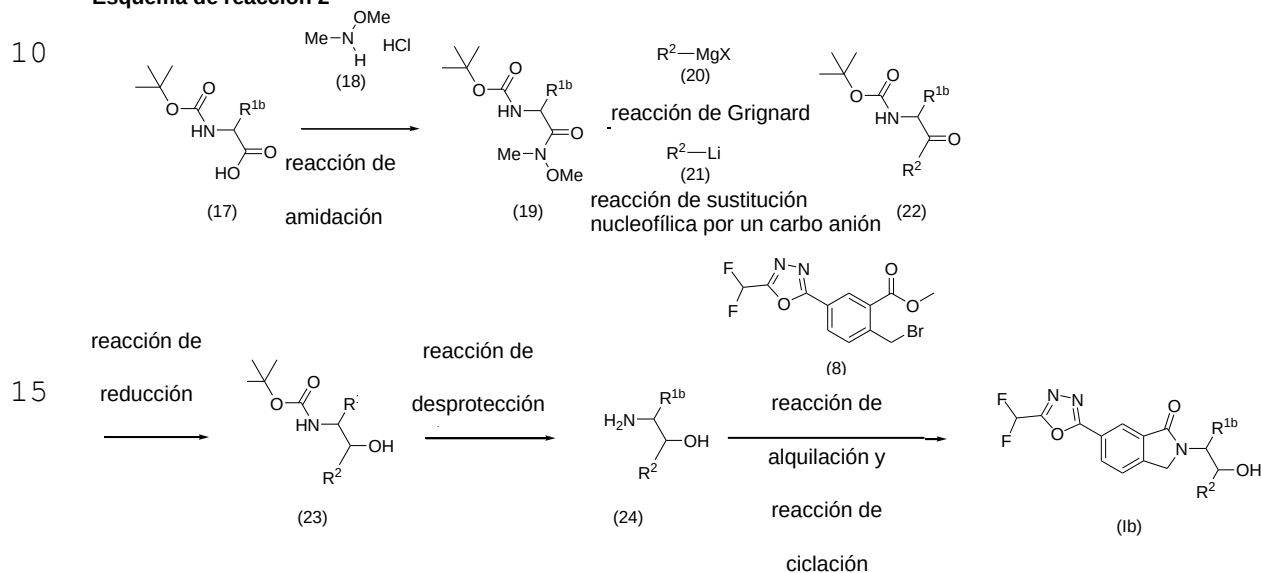
El compuesto (Ia) se puede producir por medio del sometimiento del compuesto (16) a una reacción de alquilación con el compuesto (8), seguida por una reacción de ciclación. La reacción de ciclación sigue a la reacción de alquilación, pero se puede llevar a cabo por etapas. En este caso, la reacción de ciclación se puede llevar a cabo en condiciones básicas o ácidas. Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, DIPEA, acetato de potasio y similares. Los ejemplos del ácido a usar incluyen ácido acético y similares.[0014]

El compuesto (Ib) mencionado a continuación (compuesto (I) en el que R¹ es R^{1b}) se puede producir a partir del compuesto (17) de acuerdo con el método que se muestra en el siguiente

25

Esquema de reacción 2. R^{1b} es un grupo cicloalquilo sustituido de manera opcional, un grupo arilo C_{6-14} sustituido de manera opcional, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido de manera opcional, o un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido de manera opcional. X es un halogenátomo. Los otros símbolos están de acuerdo con lo definido con anterioridad.

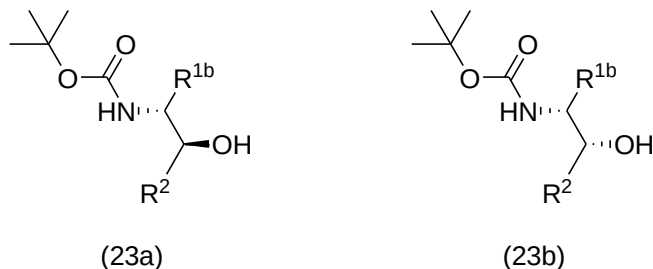
Esquema de reacción 2



El compuesto (23) se puede producir por medio del sometimiento del compuesto (22) a una reacción de reducción. Los ejemplos del reactivo a usar incluyen borohidruro de sodio y tri(sec-butil)borohidruro de potasio. De manera alternativa, también se puede usar una combinación de triisopropóxido de aluminio y 2-propanol. Con respecto a la proporción de estereoisómeros del producto, solo se obtiene la forma anti

(23a) que se muestra a continuación, o se obtiene una mezcla de la forma anti (23a) y la forma sin (23b) que se muestra a continuación (la estereoquímica de la fórmula es la configuración relativa).

5



10

El compuesto (Ib) se puede producir por medio del sometimiento del compuesto (24) a una reacción de alquilación con el compuesto (8), seguida por una reacción de ciclación. La reacción de ciclación sigue a la reacción de alquilación, pero se puede llevar a cabo por etapas. En este caso, la reacción de ciclación se puede llevar a cabo en condiciones básicas o ácidas. Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, DIPEA, acetato de potasio y similares. Los ejemplos del ácido a usar incluyen ácido acético y similares.[0015]

15

20

Los compuestos (2), (3), (9), (10), (11), (13), (17), (18), (20) y (21) que se usan como materias primas en cada método de producción están comercialmente disponibles con facilidad o se pueden producir de acuerdo con un método conocido *per se*. [0016]

25

En cuanto a los isómeros configuracionales (formas E, Z) del compuesto (I), se pueden aislar y purificar cuando se produce la isomerización, por ejemplo, de acuerdo con un medio de separación convencional tales como extracción,
5 recristalización, destilación, cromatografía y similares para obtener un compuesto puro. Además, el isómero puro correspondiente además se puede obtener por medio de la isomerización de un enlace doble por medio de calentamiento, un catalizador ácido, un complejo de metal de transición, un
10 catalizador metálico, un catalizador de radicales, irradiación de luz, un catalizador de base fuerte y similares, de acuerdo con el método descrito en *Shin Jikken Kagaku Kouza* 14 (*The Chemical Society of Japan* ed.), páginas 251 a 253, o la 4ta Edición de *Jikken Kagaku Kouza* 19 (*The Chemical Society of*
15 *Japan* ed.), páginas 273 a 274, o un método análogo al mismo.[0017]

El compuesto (I) contiene un estereoisómero que depende del tipo de sustituyente y cada estereoisómero y una mezcla de los mismos están incluidos en la presente invención.

20 El compuesto (I) puede ser un hidrato o un no hidrato.

Cuando el producto objetivo se obtiene como una forma libre por medio de la reacción mencionada con anterioridad, se puede convertir en una sal de acuerdo con un método convencional, o cuando el producto objetivo se obtiene como
25

una sal, se puede convertir en una forma libre u otra sal de acuerdo con un método convencional. El compuesto (I) obtenido de este modo también se puede aislar y purificar a partir de una mezcla de reacción de acuerdo con un método conocido tal como transferencia de fase, concentración, extracción con solvente, destilación, cristalización, recristalización, cromatografía y similares.

Cuando el compuesto (I) contiene un isómero configuracional, un diastereómero, un confórmero y similares, cada uno se puede aislar de acuerdo con los métodos de separación y purificación mencionados con anterioridad, si se desea. Además, cuando el compuesto (I) es racémico, la forma D y la forma L se pueden aislar de acuerdo con una resolución óptica convencional, tales como la cromatografía líquida de alta resolución preparativa (HPLC preparativa), cromatografía de fluidos supercríticos (SFC preparativa) y similares.[0018]

El compuesto (I) obtenido de este modo, otro intermedio de reacción para el mismo y los compuestos de partida del mismo se pueden aislar y purificar a partir de una mezcla de reacción de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, extracción, concentración, neutralización, filtración, destilación, recristalización, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina, cromatografía líquida de alta resolución preparativa (HPLC preparativa), cromatografía

líquida preparativa de presión moderada (LC preparativa de presión moderada) y similares.[0019]

Se puede producir una sal del compuesto (I) de acuerdo con un método conocido *per se*. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) es un compuesto básico, se puede producir por medio de la adición de un ácido inorgánico o un ácido orgánico, o cuando el compuesto (I) es un compuesto ácido, por medio de la adición de una base orgánica o inorgánica.

Cuando el compuesto (I) contiene un isómero óptico, cada isómero óptico y una mezcla de los mismos están incluidos en el alcance de la presente invención, y estos isómeros se pueden someter a resolución óptica o se pueden producir respectivamente, de acuerdo con un método conocido *per se*, si se desea.[0020]

El compuesto (I) puede ser un cristal.

El cristal del compuesto (I) se puede producir de acuerdo con un método de cristalización conocido *per se*.

Los ejemplos del método de cristalización incluyen el método de cristalización a partir de una solución, el método de cristalización a partir de vapor, el método de cristalización a partir de una masa fundida, y similares.

El "método de cristalización a partir de una solución" de manera típica es un método para cambiar un estado no saturado a un estado sobresaturado por medio de diversos factores

involucrados en la solubilidad de los compuestos (la composición del solvente, el pH, la temperatura, la fuerza iónica, el estado redox, etc.) o la cantidad de solvente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un método de
5 concentración, un método de enfriamiento lento, un método de reacción (un método de difusión, un método de electrólisis), un método de crecimiento hidrotermal, un método de flujo y similares. Los ejemplos del solvente a usar incluyen hidrocarburos aromáticos (por ej., benceno, tolueno, xileno,
10 etc.), hidrocarburos halogenados (por ej., diclorometano, cloroformo, etc.), hidrocarburos saturados (por ej., hexano, heptano, ciclohexano, etc.), éteres (por ej., éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), nitrilos (por ej., acetonitrilo, etc.), cetonas (por ej.,
15 acetona, etc.), sulfóxidos (por ej., dimetilsulfóxido, etc.), amidas ácidas (por ej., N,N-dimetilformamida, etc.), ésteres (por ej., acetato de etilo, acetato de isopropilo, etc.), alcoholes (por ej., metanol, etanol, 2-propanol, etc.), agua y similares. Estos solventes se usan solos o en una combinación
20 de dos o más en una proporción adecuada (por ej., de 1:1 a 1:100 (una proporción de volumen)). Cuando sea necesario, se puede usar un cristal de semilla.[0021]

El "método de cristalización a partir de vapor" es, por ejemplo, un método de vaporización (un método de tubo sellado,
25

un método de corriente de gas), un método de reacción en fase gaseosa, un método de transporte químico y similares.[0022]

El "método de cristalización a partir de una masa fundida" es, por ejemplo, un método de congelación normal (un
5 método de tracción, un método de gradiente de temperatura, un método de Bridgman), un método de fusión de zonas (un método de nivelación de zonas, un método de zonas flotantes), un método de crecimiento especial (un método VLS, un método de epitaxia en fase líquida) y similares.[0023]

10 Los ejemplos preferidos del método de cristalización incluyen un método que comprende la disolución del compuesto (I) en un solvente adecuado (por ej., alcoholes tales como metanol, etanol, etc.) a 20°C hasta 120°C, y el enfriamiento de la solución obtenida a una temperatura (por ej., de 0 a
15 50°C, con preferencia de 0 a 20°C) no superior a la temperatura de disolución y similares.

Los cristales obtenidos de este modo de la presente invención se pueden aislar, por ejemplo, por medio de filtración y similares.

20 Un método de análisis del cristal obtenido por lo general es un método de análisis de cristales por difracción de rayos X de polvo. Como un método para la determinación de la orientación del cristal, también se puede usar un método mecánico o un método óptico y similares.[0024]

El cristal del compuesto (I) obtenido por medio del método de producción mencionado con anterioridad puede tener alta pureza, alta calidad y baja higroscopicidad, puede no ser desnaturalizado incluso después de una conservación a largo
5 plazo en condiciones generales, y se puede esperar que sea superior en la estabilidad. Además, también puede ser superior en las propiedades biológicas (por ej., farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo, excreción), expresión de eficacia, etc.) y puede ser extremadamente útil como un
10 medicamento.[0025]

El compuesto (I) puede ser un profármaco. El profármaco del compuesto (I) significa un compuesto que se convierte en el compuesto (I) con una reacción debido a una enzima, ácido gástrico y similares bajo la condición fisiológica en el cuerpo
15 vivo, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (I) por medio de oxidación enzimática, reducción, hidrólisis y similares; un compuesto que se convierte en el compuesto (I) por medio de hidrólisis y similares debido al ácido gástrico, y similares. Los ejemplos del profármaco para el compuesto (I)
20 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 terc-butilación); un compuesto
obtenido por medio del sometimiento de un grupo hidroxilo en el
5 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
10 dimetilaminometilcarbonilación); estos compuestos se pueden
producir a partir del compuesto (I) de acuerdo con un método
conocido *per se*.

El profármaco del compuesto (I) también puede ser uno
que se convierte en el compuesto (I) en condiciones
15 fisiológicas de acuerdo con lo descrito en "IYAKUJIN NO
KAIHATSU (Desarrollo de Productos Farmacéuticos)", vol. 7,
Diseño de moléculas, pág. 163 a 198, publicado por HIROKAWA
SHOTEN (1990).[0026]

En la presente descripción, el compuesto (I) y el
20 profármaco del compuesto (I) algunas veces se abrevian de
manera colectiva como "el compuesto de la presente
invención".[0027]

El compuesto (I) puede ser un hidrato, un no hidrato, un
solvato o un no solvato.

Además, el compuesto (I) puede ser un compuesto etiquetado o sustituido con un isótopo (por ej., ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I) y similares. El compuesto etiquetado o sustituido con un isótopo se puede usar, por ejemplo, como un trazador (un trazador de PET) usado en la tomografía por emisión de positrones (PET), y puede ser útil en el campo de diagnóstico médico y similares.

El compuesto (I) también incluye una forma de conversión de deuterio en la que ^1H se convierte en $^2\text{H}(\text{D})$.

El compuesto (I) también incluye un tautómero del mismo.

El compuesto (I) puede ser un cocrystal aceptable para uso farmacéutico o una sal del mismo. El cocrystal o una sal del mismo significa una sustancia cristalina constituida con dos o más sólidos especiales a temperatura ambiente, cada uno con diferentes propiedades físicas (por ej., estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad y estabilidad). El cocrystal o una sal del mismo se puede producir de acuerdo con una cocrystalización, un método conocido *per se*.

El compuesto (I) también se puede usar como trazador de PET.[0028]

Dado que el compuesto de la presente invención tiene una acción inhibitoria de HDAC superior, con preferencia una acción inhibitoria de HDAC de clase II, con mayor preferencia una

acción inhibitoria de HDAC6, también puede ser útil como medicamentos seguros basados en la acción.

Por ejemplo, se puede esperar que el medicamento de la presente invención que contiene el compuesto de la presente invención muestre una baja toxicidad (por ej., toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, hematotoxicidad, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, carcinogenicidad) y se use para un mamífero (por ej., ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, oveja, mono, humano) como agente profiláctico o terapéutico para enfermedades asociadas con HDAC, con preferencia enfermedades asociadas con HDAC de clase II, con mayor preferencia enfermedades asociadas con HDAC6, de manera más específica, las enfermedades descritas en los puntos (1) a (7) a continuación.

En particular, se puede esperar que el compuesto de la presente invención muestre una baja toxicidad genética, y por lo tanto, se puede esperar que el medicamento de la presente invención muestre una baja toxicidad genética.[0029]

(1) enfermedades inflamatorias (por ej., pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad inflamatoria ósea, enfermedad pulmonar inflamatoria, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca,

hepatitis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), inflamación posoperatoria o postraumática, neumonía, nefritis, meningitis, cistitis, faringolaringitis, lesión de la mucosa gástrica, espondilitis, artritis, dermatitis,
 5 neumonía crónica, bronquitis, infarto pulmonar, silicosis, sarcoidosis pulmonar, nefropatía diabética, uveítis, hidradenitis supurativa, etc.),

(2) enfermedades autoinmunes (por ej., artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal (por
 10 ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, etc.), síndrome de Sjogren, enfermedad de Behcet, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, lupus eritematoso discoide, Enfermedad de Castleman, espondiloartritis anquilopoyética, polimiositis, dermatomiositis (DM),
 15 poliarteritis nodosa (NP), enfermedad mixta del tejido conectivo (MCTD), esclerodermia, lupus eritematoso profundo, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes tipo I, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica,
 20 pénfigo, hepatitis crónica activa, miastenia gravis, enfermedad de injerto contra hospedero, enfermedad de Addison, inmunorespuesta anormal, artritis, dermatitis, radiodermatitis, cirrosis biliar primaria, etc.),

(3) enfermedad osteoarticular degenerativa (por ej.,
 25

artritis reumatoide, osteoporosis, osteoartritis, etc.),

(4) enfermedades neoplásicas [por ej., tumor maligno, angiogénesis glaucoma, hemangioma infantil, mieloma múltiple, sarcoma crónico, melanoma de metástasis, sacroma de Kaposi, proliferación vascular, caquexia, metástasis del cáncer de mama, cáncer (por ej., cáncer colorrectal (por ej., cáncer colorrectal familiar, cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, tumor estromal gastrointestinal, etc.), cáncer de pulmón (por ej., cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, mesotelioma maligno, etc.), mesotelioma, cáncer de páncreas (por ej., cáncer de conducto pancreático, etc.), cáncer gástrico (por ej., adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma adenoescamoso, etc.), cáncer de mama (por ej., carcinoma ductal invasivo, carcinoma ductal *in situ*, cáncer de mama inflamatorio, etc.), cáncer de ovario (por ej., carcinoma epitelial de ovario, tumor extragonadal de células germinales, tumor de células germinativas de ovario, tumor de ovario de bajo potencial maligno, etc.), cáncer de próstata (por ej., cáncer de próstata dependiente de hormonas, cáncer de próstata no dependiente de hormonas, etc.), cáncer de hígado (por ej., cáncer primario de hígado, cáncer de vías biliares extrahepáticas, etc.), cáncer de tiroides (por ej., carcinoma medular de tiroides, etc.), cáncer de riñón (por ej., carcinoma

de células renales, carcinoma de células de transición en el riñón y el conducto urinario, etc.), cáncer de útero, tumor cerebral (por ej., astrocitoma pineal, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico, etc.), melanoma, sarcoma, cáncer de vejiga urinaria, cáncer hematológico y similares, incluidos mieloma múltiple, adenoma hipofisario, glioma, neurinoma acústico, retinoblastoma, cáncer de faringe, cáncer de laringe, cáncer de lengua, timoma, cáncer de esófago, cáncer duodenal, colorrectal cáncer, cáncer de recto, hepatoma, tumor endocrino pancreático, cáncer de vías biliares, cáncer de vesícula biliar, cáncer de pene, cáncer de vías urinarias, tumor de testículo, cáncer de vulva, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, sarcoma de útero, enfermedad coliónica, cáncer de vagina, cáncer de piel, micosis fungoide, tumor de células basales, sarcoma de tejido blando, linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin, síndrome mielodisplásico, leucemia de células T adultas, enfermedad proliferativa crónica de la médula ósea, tumor endocrino pancreático, histiocitoma fibroso, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, cáncer de origen primario desconocido), leucemia (por ej., leucemia aguda (por ej., leucemia linfática aguda, leucemia mielocítica aguda, etc.), leucemia crónica (por ej., leucemia linfática crónica, leucemia mielocítica crónica, etc.), síndrome mielodisplásico), sarcoma uterino (por ej., tumor mesodérmico

mixto, leiomiomas uterino, tumor del estroma endometrial, etc.), mielofibrosis, etc.],

(5) enfermedades neurodegenerativas y/o enfermedades centrales

5 (i) enfermedades psiquiátricas [por ej., depresión, depresión mayor, depresión bipolar, trastorno distímico, trastorno emocional (trastorno afectivo estacional y similares), depresión recurrente, depresión posparto, trastorno por estrés, síntoma de depresión, manía, ansiedad, 10 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 de X frágil, 15 síndrome de Rett, trastorno de adaptación, trastorno bipolar, neurosis, esquizofrenia (por ej., síntoma positivo, síntoma negativo, síntoma cognitivo), disfunción cognitiva asociada con la esquizofrenia, síndrome de fatiga crónica, neurosis de ansiedad, neurosis compulsiva, epilepsia, ansiedad, estado 20 mental ansioso, anomalía emocional, ciclotimia, eretismo nervioso, desmayo, adicción, bajo deseo sexual, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión mayor psicótica, depresión mayor refractaria, depresión resistente al tratamiento, paraplejia espástica hereditaria],

25

(ii) enfermedades neurodegenerativas [por ej., enfermedad de Alzheimer, demencia de tipo Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer, enfermedad de Parkinson, distrofia muscular, enfermedad de Parkinson asociada con demencia, enfermedad de
 5 Huntington, demencia por infartos múltiples, degeneración lobar frontotemporal [parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal y parkinsonismo vinculados a mutación MAPT (FTDP-17), demencia frontotemporal, enfermedad de Pick, demencia de granos
 10 argirofílicos, etc.], demencia de tipo Parkinson, síndrome de Niemann-Pick, enfermedad de Down, demencia vascular, parkinsonismo postencefalítico, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Rubinstein-Taybis, demencia por VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de la neurogénesis motora
 15 (MND), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o enfermedad por priones, parálisis cerebral, esclerosis múltiple, Síndrome de Riley-Day],

(iii) trastornos de la memoria cognitiva relacionados con la edad [por ej., trastornos de la memoria relacionados con la
 20 edad, demencia senil],

(iv) trastornos del sueño [por ej., trastornos intrínsecos del sueño (por ej., insomnio psicofisiológico y similares), trastorno extrínseco del sueño, trastornos del ritmo circadiano (por ej., síndrome de cambio de zona horaria (jet lag),
 25

trastorno del sueño por turnos, patrón irregular de sueño-vigilia, síndrome de la fase del sueño retrasada, síndrome de la fase del sueño avanzada, sueño-vigilia que no dura 24 horas y similares), parasomnia, trastornos del sueño asociados con trastornos médicos o psiquiátricos internos (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 apnea del sueño],

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

(vi) lesión cerebral traumática, apoplejía cerebral, anorexia neurótica, trastorno alimentario, anorexia nerviosa, hiperorexia, otro trastorno alimentario, dependencia del alcohol, abuso de alcohol, amnesia alcohólica, paranoia alcohólica, preferencia por el alcohol, abstinencia de alcohol, locura alcohólica, intoxicación por alcohol, celos por alcohol, manía alcohólica, trastorno psiquiátrico dependiente del alcohol, locura alcohólica, farmacofilia, farmacofobia, farmacomanía, abstinencia de fármacos, migraña, cefalea por estrés, cefalea catatónica, 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
 5 alérgica, impotencia, trastorno climatérico, infertilidad,
 cáncer, síndrome de inmunodeficiencia provocado por infección
 por VIH, síndrome de inmunodeficiencia provocado por estrés,
 meningitis cerebroespinal, acromegalia, incontinencia,
 síndrome metabólico, osteoporosis, úlcera péptica, síndrome
 10 del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal,
 colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, trastorno
 gastrointestinal por estrés, vómitos por estrés, péptica
 úlcera, diarrea, estreñimiento, íleo posoperatorio,

(vii) dolor (dolor, dolor por cáncer, dolor agudo
 15 provocado por inflamación, dolor asociado con inflamación
 crónica, dolor posoperatorio (dolor de incisión, dolor
 profundo, dolor visceral, dolor crónico después de una
 operación y similares), dolor muscular (dolor muscular asociado
 con enfermedad de dolor crónico, rigidez en el hombro y
 20 similares), artralgia, dolor de muelas, dolor de la
 articulación temporomandibular, dolor de cabeza (migraña,
 dolor de cabeza catatónico, dolor de cabeza asociado con
 fiebre, dolor de cabeza asociado con hipertensión), dolor
 visceral (dolor cardíaco, dolor de angina, dolor abdominal,

dolor renal, dolor del tracto urinario, dolor de vejiga), dolor
 obstétrico y ginecológico (mittelschmerz, dismenorrea, dolor
 de parto), dolor neuropático (hernia de disco intervertebral,
 dolor de raíz nerviosa, neuralgia después de herpes zóster,
 5 neuralgia del trigémino, lumbago y similares), neuropatía
 periférica (CIPN) derivada de fármacos contra el cáncer (agente
 anticanceroso de taxano (por ej., paclitaxel (taxol),
 docetaxel), agente anticáncer alcaloide de la vinca (por ej.,
 vincristina, vinblastina), preparación de platino (por ej.,
 10 cisplatino, carboplatino, oxaliplatino), fármaco dirigido
 molecularmente (por ej., bortezomib) y similares) y síntomas
 neurológicos asociados con el mismo (dolor neuropático inducido
 por quimioterapia (CINP)),

(6) insuficiencia cardíaca crónica o insuficiencia
 15 cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca aguda descompensada,
 enfermedad isquémica del corazón, cardiomiopatía, miocarditis,
 valvulopatía,

(7) neuropatía periférica y similares (por ej.,
 enfermedades desmielinizantes y neuropatía (esclerosis
 20 múltiple, síndrome de Guillain-Barres, síndrome de Fisher,
 polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP),
 neuropatía motora multifocal (MMN), enfermedad de Charcot-
 Marie-Tooth, neuropatía sensorial y autonómica hereditaria,
 polineuropatía amiloidótica familiar)).[0030]

El medicamento de la presente invención se puede usar con preferencia como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades degenerativas osteoarticulares, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad intestinal, enfermedad neoplásica o neuropatía periférica, con mayor preferencia enfermedad inflamatoria intestinal (con preferencia enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, psoriasis, síndrome de Sjogren, síndrome de Behcet, esclerosis múltiple, enfermedad de injerto contra hospedero, enfermedad de Alzheimer (con preferencia demencia de tipo Alzheimer), esquizofrenia, demencia con cuerpos de Lewy, degeneración lobar frontotemporal [parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal y parkinsonismo vinculados a Mutación MAPT (FTDP-17), demencia frontotemporal, enfermedad de Pick, demencia de granos argirofílicos, etc.], enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, síndrome de Rubinstein-Taybi, distrofia muscular, síndrome de Rett, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, depresión, paraplejia espástica hereditaria, síndrome de Riley-Day, enfermedad de Castleman, leucemia, leiomiomas uterino, cáncer de próstata, cáncer de colon, mieloma múltiple, caquexia o mielofibrosis, insuficiencia cardíaca crónica o

insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca aguda descompensada, enfermedad isquémica del corazón, cardiomiopatía, miocarditis, enfermedad valvular, neuropatía periférica y similares.

5

El medicamento de la presente invención se puede usar con mayor preferencia como un agente para la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, degeneración lobar frontotemporal [parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal y parkinsonismo vinculados a Mutación MAPT (FTDP-17), demencia frontotemporal, enfermedad de Pick, demencia de granos argirofílicos, etc.], enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y similares, en particular enfermedad de Alzheimer o parálisis supranuclear progresiva.[0031]

15

En la presente descripción, la "profilaxis" de una enfermedad mencionada con anterioridad significa, por ejemplo, la administración de un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención a pacientes que se espera que tengan un alto riesgo de aparición debido a algún factor relacionado con la enfermedad pero no han desarrollado la enfermedad o pacientes que han desarrollado la enfermedad pero no tienen un síntoma subjetivo, o la administración de un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención a pacientes que se teme que presenten una recurrencia de la enfermedad después

25

del tratamiento de la enfermedad.[0032]

Un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención se puede administrar de manera segura solo o mezclándolo con un portador aceptable para uso farmacológico 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 forma de, por ejemplo, un comprimido (incluido un comprimido recubierto de azúcar, un comprimido recubierto con película, un comprimido sublingual, un comprimido de desintegración oral, bucal, etc.), una píldora, un polvo, un gránulo, una cápsula (incluida una cápsula blanda, una microcápsula), una pastilla, 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 sostenida), un aerosol, una película (por ej., una película de desintegración oral, una película adhesiva de mucosa oral), una inyección (por ej., una inyección subcutánea, una inyección intravenosa, una inyección intramuscular, una inyección intraperitoneal), una infusión por goteo, una preparación del tipo de absorción transdérmica, una crema, un ungüento, una loción, una preparación adhesiva, un supositorio (por ej., un supositorio rectal, un supositorio vaginal), un gránulo, una preparación nasal, una preparación

pulmonar (inhalante), gotas para los ojos y similares, por vía oral o parenteral (por ej., administraciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas, intraorgánica, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, intrarrectal, intravaginal, intraperitoneal e intratumoral, administración en las proximidades del tumor y administración en la lesión).

El contenido del compuesto de la presente invención en el medicamento de la presente invención es aproximadamente del 0,01 al 100% en peso del medicamento completo. La dosis del medicamento de la presente invención puede variar dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad y similares. Por ejemplo, para la administración oral a pacientes (con un peso corporal alrededor de 60 kg) con una enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la parálisis supranuclear progresiva, etc.), de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, con preferencia de aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia de aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal de un componente activo (compuesto (I)) se puede administrar una vez a varias porciones al día.

Los ejemplos del portador farmacéuticamente aceptable incluyen varios materiales de portadores orgánicos o

inorgánicos que se usan de manera convencional como materiales de preparación, por ejemplo, excipiente, lubricante, agente aglutinante y desintegrante para preparaciones sólidas; o solvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente isotónico, agente amortiguador, agente suavizante y similares para preparaciones líquidas. Además, cuando sea necesario, los aditivos ordinarios tales como conservadores, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes, agentes adsorbentes, agentes humectantes y similares también se pueden usar de acuerdo con lo apropiado en una cantidad apropiada.

La dosis del medicamento de la presente invención como una preparación de liberación sostenida varía dependiendo del tipo y contenido del compuesto (I), la forma de dosificación, el período de liberación sostenida del fármaco, el animal objeto de administración (por ej., mamíferos tales como ratón, rata, hámster, cobayo, conejo, gato, perro, bovino, caballo, cerdo, oveja, mono, humano, etc.) y el objeto de administración. Por ejemplo, para aplicación por medio de administración parenteral, es necesario liberar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg del compuesto (I) de la preparación administrada por 1 semana.[0033]

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

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

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

Los ejemplos del desintegrante incluyen almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica,
10 carboximetilalmidón de sodio y L-hidroxipropilcelulosa.

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

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

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

hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa,
hidroxipropilcelulosa y similares.[0034]

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

5

Los ejemplos del agente amortiguador incluyen soluciones amortiguadoras tales como fosfatos, acetatos, carbonatos y citratos.

Los ejemplos del agente suavizante incluyen alcohol bencílico.

10

Los ejemplos del conservador incluyen parahidroxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol feniletílico, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

Los ejemplos del antioxidante incluyen sulfitos, ácido ascórbico y α -tocoferol.[0035]

15

Para la profilaxis o el tratamiento de diversas enfermedades, el compuesto de la presente invención también se puede usar junto con otro fármaco (de aquí en adelante, denominado fármaco concomitante). En lo que sigue, un medicamento a usar cuando el compuesto de la presente invención se usa junto con otro fármaco se denomina "el agente de combinación de la presente invención".[0036]

20

Por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención se usa como inhibidor de HDAC, con preferencia un inhibidor de HDAC de clase II, con mayor preferencia un inhibidor de HDAC6,

25

Se puede usar junto con los siguientes fármacos:

tranquilizante (diazepam, lorazepam, clorazepato
dipotásico, oxazepam, clordiazepóxido, medazepam, oxazolam,
cloxazolam, clotiazepam, bromazepam, etizolam, fludiazepam,
5 hidroxizina, nitrazepam, triazolam, alprazolam, etc.),

antipsicótico (clorhidrato de clorpromazina,
proclorperazina, trifluoperazina, clorhidrato de tioridazina,
maleato de perfenazina, enantato de flufenazina, maleato de
proclorperazina, maleato de levomepromazina, clorhidrato de
10 prometazina, haloperidol, clozapina, diclorhidrato de
trifluoperazina, clorhidrato de flufenazina, olanzapina,
fumarato de quetiapina, risperidona, aripiprazol, bromperidol,
espiperona, reserpina, clorhidrato de clocapramina, sulpirida,
zotepina, tiotixeno, etc.),

15 fármaco antiepiléptico (fenitoína, etosuximida,
acetazolamida, clordiazepóxido, trimetadiona, carbamazepina,
fenobarbital, primidona, sultiamo, valproato de sodio,
clonazepam, diazepam, nitrazepam, etc.),

20 fármaco antidepresivo y terapéutico para la psicosis
maníaca [fármaco antidepresivo tricíclico o tetracíclico
(clorhidrato de imipramina, clorhidrato de clomipramina,
clorhidrato de desipramina, clorhidrato de amitriptilina,
clorhidrato de nortriptilina, amoxapina, clorhidrato de
mianserina, clorhidrato de maprotilina, etc.), noxiptilina,

fenelzina, sulpirida, clorhidrato de trazodona, carbonato de litio, inhibidor de la recaptación de serotonina selectivo (maleato de fluvoxamina, clorhidrato de fluoxetina, bromhidrato de citalopram, clorhidrato de sertralina, 5 clorhidrato de paroxetina, hidrato de clorhidrato de paroxetina, oxalato de escitalopram, etc.), inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina (clorhidrato de venlafaxina, clorhidrato de duloxetina, clorhidrato de venlafaxina, etc.), inhibidor de la recaptación de 10 noradrenalina (mesilato de reboxetina, etc.), inhibidor de la recaptación de noradrenalina-dopamina (clorhidrato de bupropion, etc.), mirtazapina, clorhidrato de trazodona, clorhidrato de nefazodona, maleato de setiptilina, agonista de 5-HT_{1A} (clorhidrato de buspirona, citrato de tandospirona, 15 clorhidrato de osemozotan), etc.]

benzodiazepina (clonazepam, etc.), inhibidor del canal de calcio de tipo L (pregabalina, etc.), agonista de 5-HT_{1A} (clorhidrato de buspirona, citrato de tandospirona, clorhidrato de osemozotan, etc.), antagonista de 5-HT₃ 20 (ciamemazina, etc.), inhibidor β no selectivo del corazón (clorhidrato de propranolol, clorhidrato de oxiprenolol, etc.), antagonista de histamina H₁ (clorhidrato de hidroxizina, etc.),

fármaco terapéutico para esquizofrenia (clorpromazina, 25

haloperidol, sulpirida, clozapina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de flufenazina, olanzapina, fumarato de quetiapina, risperidona, aripiprazol, etc.), antagonista de CRF, otro fármaco contra la ansiedad (meprobamato, etc.), antagonista de taquiquinina (MK-869, saredutant, etc.), fármaco que actúa sobre el receptor metabotrópico de glutamato, antagonista de CCK, antagonista de $\beta 3$ adrenalina (clorhidrato de amibegrón, etc.), inhibidor de GAT-1 (clorhidrato de tiagabina, etc.), inhibidor de los canales de calcio de tipo N, inhibidor de la anhidrasa carbónica de tipo II, agonista del sitio de NMDA-glicina, antagonista de NMDA (memantina, etc.), agonista del receptor periférico de benzodiazepina, antagonista de la vasopresina, antagonista de la vasopresina V1b, antagonista de la vasopresina V1a, inhibidor de la fosfodiesterasa, antagonista de opioides, agonista de opioides, uridina, agonistas del receptor del ácido nicotínico, hormona tiroidea (T3, T4), TSH, TRH, inhibidor de la MAO (sulfato de fenelzina, sulfato de tranilcipromina, moclobemida, etc.), antagonista de 5-HT_{2A}, agonista inverso 5-HT_{2A}, inhibidor de COMT (entacapona, etc.), fármaco terapéutico para trastorno bipolar (carbonato de litio, valproato de sodio, lamotrigina, riluzol, felbamato, etc.), antagonista CB1 de cannabinoide (rimonabant, etc.), inhibidor de FAAH, inhibidor de canales de sodio, fármaco anti-TDAH

(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 la convulsión, fármaco terapéutico para la fibromialgia, fármaco terapéutico para el dolor de cabeza, fármaco terapéutico para el insomnio (etizolam, zopiclona, triazolam, xolpidem, 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 psicosis maníaca, fármaco terapéutico para la hipersomnia, fármaco terapéutico para el dolor, fármaco terapéutico para la distimia, fármaco terapéutico para la disautonomía, fármaco terapéutico para la disfunción sexual masculina y femenina, fármaco terapéutico para la migraña, fármaco terapéutico para el juego patológico, fármaco terapéutico para el síndrome de piernas inquietas, fármaco terapéutico para la dependencia de sustancias, fármaco terapéutico para la enfermedad relacionada 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, clorhidrato de amantadina, mesilato de bromocriptina, clorhidrato de trihexifenidilo, clorhidrato de selegilina, combinaciones del mismo, etc.), fármaco terapéutico para la enfermedad de Parkinson asociado con la demencia (rivastigmina), fármaco terapéutico para la demencia con cuerpos de Lewy (donepezil), fármaco terapéutico para ELA (riluzol, factor neurotrófico, etc.), fármaco terapéutico para la hiperlipidemia tal como un fármaco para reducir el colesterol (serie estatina (pravastatina de sodio, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, etc.), fibrato (clofibrato, etc.), inhibidor de la escualeno sintasa), fármaco terapéutico para el comportamiento anormal o la deambulación relacionada con la demencia (fármaco sedante, fármaco ansiolítico, etc.), inhibidor de la apoptosis, fármaco antiobesidad, fármaco antidiabético, fármaco terapéutico para la hipertensión, fármaco terapéutico para la hipotensión, fármaco terapéutico para el reumatismo (DMARD), fármaco contra el cáncer, fármaco terapéutico para el hipoparatiroidismo (PTH), antagonista del receptor de calcio, hormona sexual o derivada de la misma (progesterona, estradiol, benzoato de estradiol, etc.), acelerador de la diferenciación neuronal, promotor de la

neurogeneración, fármaco anti-inflamatorio libre de esteroides (meloxicam, tenoxicam, indometacina, ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, etc.), esteroides (dexametasona, acetato de cortisona, etc.), fármaco anti-citocina (inhibidor de TNF, inhibidor de MAPcinasa, etc.), medicamento de anticuerpos, ácido nucleico o derivado de ácido nucleico, aptámero y similares.[0037]

Para su uso combinado, 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 el fármaco concomitante se pueden administrar a un sujeto de administración de manera simultánea o se pueden administrar en diferentes momentos. La dosis del fármaco concomitante se puede determinar de acuerdo con la dosis usada clínicamente y se puede seleccionar de manera apropiada dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad, la combinación y similares.

La forma de administración del uso combinado no está en particular limitada, y el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante solo se necesitan combinar en la administración. Entre los ejemplos del modo de administración se incluyen los siguientes:

(1) la administración de una preparación única 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
5 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)
10 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 medio de diferentes vías de administración, (5) la administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el
15 fármaco concomitante, que se han producido por separado, por medio de diferentes vías de administración de una manera escalonada (por ej., la administración en el orden del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, o en orden inverso) y similares.

20 La proporción de mezcla del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención se puede seleccionar de manera apropiada con base en el sujeto de la administración, la vía de administración, la enfermedad y similares.

25 Por ejemplo, si bien el contenido del compuesto de la

presente invención en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación, por lo general es de aproximadamente 0,01 a 100% en peso, con preferencia de aproximadamente 0,1 a 50% en peso, con mayor preferencia de aproximadamente 0,5 - 20% en peso, de toda la preparación.[0038]

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

Si bien el contenido del aditivo tal como un portador y similares en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación, por lo general es de aproximadamente 1 a 99,99% en peso, con preferencia de aproximadamente 10 a 90% en peso, con base en la preparación.

Cuando el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se preparan por separado, se puede adoptar el mismo contenido.[0039]

Se puede adoptar cualquier cantidad del fármaco concomitante con la condición de que los efectos secundarios no provoquen problemas. La dosis diaria en términos del fármaco concomitante varía de acuerdo con la gravedad, la edad, el

sexo, el peso corporal, la diferencia de sensibilidad del
sujeto, el período de administración, el intervalo y la
naturaleza, la farmacología, el tipo de preparación
farmacéutica, el tipo de componente efectivo y similares, y no
5 en particular restringido, y la cantidad de un fármaco es, en
el caso de la administración oral, por ejemplo, por lo general
de aproximadamente 0,001 a 2000 mg, con preferencia de
aproximadamente 0,01 a 500 mg, con mayor preferencia de
aproximadamente 0,1 a 100 mg, por 1 kg de un mamífero y esto
10 por lo general se administra de una a 4 veces, dividido en un
día.

Cuando se administra el agente de combinación de la
presente invención, el compuesto de la presente invención y el
fármaco concomitante se pueden administrar de manera simultánea
15 o se pueden administrar de una manera escalonada. Cuando se
administra en un intervalo de tiempo, el intervalo varía
dependiendo del componente efectivo, la forma de dosificación
y el método de administración y, por ejemplo, cuando el fármaco
concomitante se administra primero, un método en el que el
20 compuesto de la presente invención se administra dentro del
intervalo de tiempo de 1 minuto a 3 días, con preferencia de
10 minutos a 1 día, con mayor preferencia de 15 minutos a 1
hora, después de la administración del fármaco concomitante es
un ejemplo. Cuando el compuesto de la presente invención se

25

administra primero, un método en el que el fármaco concomitante se administra en un intervalo de tiempo de 1 minuto a 1 día, con preferencia de 10 minutos a 6 horas, con mayor preferencia de 15 minutos a 1 hora después de la administración de el compuesto de la presente invención es un ejemplo.

Ejemplos[0040]

La presente invención se explica en detalle a continuación con referencia a los Ejemplos, los Ejemplos Experimentales y los 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" por lo general significa aproximadamente 10 °C hasta aproximadamente 35 °C. Las proporciones indicadas para solventes mixtos son proporciones de mezcla en volumen, a menos que se especifique lo contrario. % significa % en peso, a menos que se especifique lo contrario.[0041]

La elución por cromatografía en columna en los Ejemplos se llevó a cabo bajo observación por TLC (Cromatografía en Capa Fina) a menos que se especifique lo contrario. En la observación por TLC, 60 F₂₅₄ fabricado por Merck se usó como una placa de TLC, el solvente usado como solvente de elución en cromatografía en columna se usó como solvente de desarrollo y se usó un detector de UV para la detección. En la

cromatografía en columna de gel de sílice, la indicación de NH significa el uso de gel de sílice con enlaces de aminopropilsilano, y la indicación de Diol significa el uso de gel de sílice con enlaces de 3-(2,3-dihidroxipropoxi)propilsilano. En la HPLC preparativa (cromatografía líquida de alta resolución), la indicación de C18 significa el uso de gel de sílice con enlaces de octadecilo. La proporción para el solvente de elución es, a menos que se especifique lo contrario, una proporción de volumen de mezcla.[0042]

Para el análisis de RMN ^1H se usó un software de ACD/SpecManager (nombre comercial) y similares. Algunas veces no se describen picos de un grupo hidroxilo, un grupo amino y similares, que tienen un pico de protón muy suave.

El espectro de masas (MS, por sus siglas en inglés) se midió por medio de cromatografía líquida con espectrometría de masas LC/MS, por sus siglas en inglés). Como un método de ionización, se usó el método de Ionización por Electropulverización (ESI, por sus siglas en inglés) o el método de Ionización Química a Presión Atmosférica (APCI, por sus siglas en inglés). Los datos indican el valor medido real (hallado). Si bien por lo general se observa un pico de iones moleculares, algunas veces se observa un ión de fragmento. En el caso de una sal, por lo general se observa un pico de iones

moleculares o un pico de iones de fragmentos de forma libre. El valor de análisis elemental (Anal.) se describe como un valor calculado (Calc.) y un valor medido real (Hallado).

5 El patrón de difracción de rayos X de polvo se midió por el uso de la radiación característica de Cu-K α de Rigaku Ultima IV, y se describieron los picos característicos.

En los siguientes Ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas.

10 MS: espectro de masas
M: concentración de mol
CDCl₃: deuterocloroformo
DMSO-d₆: deuterodimetilsulfóxido
RMN ¹H: resonancia magnética nuclear de protones
15 LC/MS: cromatografía líquida con espectrometría de masas
ESI: Ionización por Electropulverización
APCI: Ionización Química a Presión Atmosférica
AIBN: 2,2'-azobis(isobutironitrilo)
Boc: terc-butoxicarbonilo
20 CDI: 1,1'-carbonildiimidazol
CO₂: dióxido de carbono
DIPEA: N,N-diisopropiletilamina
DMF: N,N-dimetilformamida
DMSO: dimetilsulfóxido
25 NBS: N-bromosuccinimida

TEA: trietilamina

THF: tetrahidrofurano

XANTPHOS: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Ejemplo 1 y Ejemplo 2

5

6-[5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R,2R)-2-hidroxi-1,2-di(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Compuesto del Ejemplo 1)

10

6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1S,2S)-2-hidroxi-1,2-di(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Compuesto del Ejemplo 2)

A) 2-[3-(metoxicarbonil)-4-metilbenzoil]hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo

15

La siguiente reacción se llevó a cabo por medio de la división de la escala descrita en 5 reacciones. Una mezcla de 5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (42,0 g), hidrazinacarboxilato de terc-butilo (29,1 g), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (5,27 g), XANTPHOS (5,30 g), N,N-diciclohexilmetilamina (58,3 ml) y ciclopentil metil éter (1000 ml) se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono (0,5 MPa) a 95°C durante 5 hs. Las cinco mezclas de reacción se combinaron, se filtraron a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en una mezcla de acetato de etilo y THF y la solución se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de

25

sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo) y se cristalizó en hexano/THF para dar el compuesto del título (45,7 g).

5

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,32 a 1,53 (9H, m), 2,57 (3H, s), 3,86 (3H, s), 7,46 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,94 (1H, dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz), 8,33 (1H, s), 8,93 (1H, s), 10,30 (1H, s).

MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 307,0.

10

B) Clorhidrato de 5-(hidrazincarbonil)-2-metilbenzoato de metilo

15

A 2-[3-(metoxycarbonil)-4-metilbenzoil]hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo (45,7 g) se le añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en ciclopentil metil éter (200 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El sólido precipitado se recogió por medio de filtración y se secó para dar el compuesto del título (36,3 g).

20

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,59 (3H, s), 3,88 (3H, s), 7,52 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,03 (1H, dd, $J = 7,9, 2,1$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 9,71 a 10,80 (2H, m), 11,64 (1H, br s).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 209,0.

C) 5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-metilbenzoato de metilo

25

A una mezcla de clorhidrato de 5-(hidrazincarbonil)-2-

metilbenzoato de metilo (36,3 g) y THF (750 ml) se le añadió
DIPEA (129 ml) a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió
gota a gota anhídrido de ácido difluoroacético (27,6 ml) a 0°C.
La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hs y a la
5 mezcla se le añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (56,5
g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó hasta el día
siguiente a temperatura ambiente, a la mezcla se le añadió agua
a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de
etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución
10 acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera
saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró
a presión reducida. El residuo se cristalizó en hexano/acetato
de etilo para dar el compuesto del título (24,9 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,63 (3H, s), 3,90 (3H, s),
15 7,37 a 7,75 (2H, m), 8,15 (1H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 8,44 (1H,
d, J = 2,3 Hz).

D) 2-(bromometil)-5-((5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-
2-il)) benzoato de metilo

A una mezcla de 5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-
20 il)-2-metilbenzoato de metilo (14,0 g) y benzotrifluoruro (500
ml) se le añadieron NBS (16,7 g) y AIBN (0,857 g) a temperatura
ambiente. La mezcla se agitó en una atmósfera de argón a 90°C
durante 1 hora. A la mezcla se le añadió agua a temperatura
ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa
25

orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. A la mezcla del residuo y THF (500 ml) se le añadió DIPEA (10,0 ml) a temperatura ambiente. A la mezcla se le
 5 añadió gota a gota fosfonato de etilo (7,40 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de
 10 amonio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida.

El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en hexano/acetato de etilo para dar el compuesto
 15 del título (12,7 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,01 (3H, s), 5,01 (2H, s), 6,94 (1H, t, J = 51,6 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 7,9, 1,9 Hz), 8,71 (1H, d, J = 1,9 Hz).

MS: [M+H]⁺ 347,0.

20 E) [(4-metilbenceno-1-sulfonyl)(piridin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo

A una mezcla de p-toluenosulfinato de sodio (25,0 g), carbamato de terc-butilo (10,9 g) y agua (140 ml) se le añadió una mezcla de piridina-2-carbaldehído (10,0 g) y metanol (70
 25

ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min hasta que la suspensión se convirtió en una solución transparente. A la mezcla se le añadió ácido fórmico (7,16 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El sólido precipitado se recogió por medio de filtración y se lavó con agua y éter diisopropílico para dar el compuesto del título (23,0 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,02 a 1,31 (9H, m), 2,39 (3H, s), 6,06 (1H, br d, $J = 10,2$ Hz), 7,31 a 7,52 (3H, m), 7,66 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,77 a 7,84 (1H, m), 7,85 a 8,00 (1H, m), 8,15 (1H, br d, $J = 10,5$ Hz), 8,49 a 8,63 (1H, m).

F) [2-oxo-1,2-di(piridin-2-il)etil]carbamato de terc-butilo

Se desgasificó una mezcla de [(4-metilbenceno-1-sulfonil)(piridin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (11,0 g), piridin-2-carbaldehído (3,41 g), bromuro de 3-etil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (1,53 g) y THF (121 ml) y a la mezcla se le añadió gota a gota trietilamina (63,3 ml) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó de nuevo y la mezcla se agitó hasta el día siguiente en una atmósfera de argón a 60°C la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a temperatura ambiente y la mezcla se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera saturada,

se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a 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 (9,81 g) como un producto crudo.
5 El compuesto obtenido se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

MS: $[M+H-Boc]^+$ 214,0.

G) [(1RS,2RS)-2-hidroxi-1,2-di(piridin-2-il)etil]
carbamato de terc-butilo

10 A una mezcla de [2-oxo-1,2-di(piridin-2-il)etil]
carbamato de terc-butilo (9,81 g), metanol (60 ml) y THF (60 ml) se le añadió borohidruro de sodio (1,72 g) a 0°C, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió agua a 0°C y la mezcla se agitó a
15 temperatura ambiente durante 1 hora y se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera saturada. La capa acuosa combinada se volvió a extraer con acetato de etilo y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de
20 sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se solidificó en acetato de etilo/hexano y el sólido obtenido se volvió a cristalizar en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (6,64 g).

25 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,11 a 1,35 (9H, m), 4,82 a

5,09 (2H, m), 5,61 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,02 (1H, br d, J = 8,7 Hz), 7,10 (1H, br d, J = 7,9 Hz), 7,15 a 7,30 (3H, m), 7,57 a 7,80 (2H, m), 8,42 (1H, d, J = 4,3 Hz), 8,52 (1H, br d, J = 4,1 Hz).

5

MS: [M+H]⁺ 316,1.

H) 6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2RS)-2-hidroxi-1,2-di(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

10

A una mezcla de [(1RS,2RS)-2-hidroxi-1,2-di(piridin-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (2,21 g) y ácido acético (20 ml) se le añadió gota a gota bromuro de hidrógeno (solución de ácido acético al 30% (aprox. 5,1 M), 11,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y se sometió a azeotropía con tolueno y tolueno/etanol para dar un sólido blanco (3,54 g). A una mezcla del sólido obtenido (2,83 g), se añadió 2-(bromometil)-5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)benzoato de metilo gota a gota (2,15 g) y DMF (50 ml) DIPEA (6,46 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hs. A la mezcla se le añadió gota a gota ácido acético (2,12 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua

15

20

25

y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) y se cristalizó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (2,36 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,75 (1H, d, $J = 18,8$ Hz), 5,03 (1H, d, $J = 18,8$ Hz), 5,49 (1H, dd, $J = 8,8, 5,8$ Hz), 5,76 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,98 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,17 (1H, ddd, $J = 7,3, 4,9, 1,3$ Hz), 7,30 a 7,72 (4H, m), 7,72- 7,89 (3H, m), 8,04 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 8,17 a 8,24 (1H, m), 8,25 a 8,31 (1H, m), 8,60 a 8,66 (1H, m).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450,1.

I) 6-[5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R,2R)-2-hidroxi-1,2-di(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Compuesto del Ejemplo 1) y

6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1S,2S)-2-hidroxi-1,2-di(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Compuesto del Ejemplo 2)

6-[5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2RS)-2-hidroxi-1,2-di(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona se resolvió de manera óptica por medio de SFC preparativa (columna: CHIRALCEL OD-H, 20 mmID $\times$ 250 mmL, 5 μm , fase móvil: CO_2 /etanol = 770/230 (v/v)).

La fracción del isómero óptico que tenía un tiempo de retención más largo se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó en hexano/acetato de etilo para dar un sólido blanco (1,20 g). El sólido obtenido (1,17 g) se disolvió
5 en acetato de etilo (12 ml) a 70°C, y a la mezcla se le añadió gota a gota heptano (10 ml) a 70°C. La mezcla se agitó a 70°C durante 30 min, y luego a la mezcla se le añadió gota a gota heptano adicional (30 ml) a 50°C a 75°C. La mezcla se agitó a 50°C durante 30 min, y luego a temperatura ambiente durante 1
10 hora. El sólido precipitado se recogió por medio de filtración y se lavó con heptano para dar 6-[5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R,2R)-2-hidroxi-1,2-di(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (1,09 g, >99% ee, tiempo de retención: 5,48 min (columna de análisis, columna:
15 CHIRALCEL OD-H, 4,6 mmID × 150 mmL, 5 µm, fase móvil: CO₂/etanol = 770/230 (v/v))). La estereoquímica absoluta del compuesto se determinó por medio de cristalografía de rayos X.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,75 (1H, d, J = 18,8 Hz), 5,03 (1H, d, J = 18,8 Hz), 5,49 (1H, dd, J = 8,8, 5,5 Hz), 5,76 (1H,
20 d, J = 9,0 Hz), 5,98 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,17 (1H, ddd, J = 7,3, 4,9, 1,3 Hz), 7,28 a 7,72 (4H, m), 7,72 a 7,91 (3H, m), 8,04 (1H, d, J = 0,8 Hz), 8,18 a 8,24 (1H, m), 8,25 a 8,32 (1H, m), 8,60 a 8,67 (1H, m).

MS: [M+H]⁺ 450,1.

25

Anál. calculado para $C_{23}H_{17}F_2N_5O_3$: C, 61,47; H, 3,81; N, 15,58. Hallado: C, 61,68; H, 4,01; N, 15,80.

Patrón de difracción de cristal de rayos X en polvo (ángulo de difracción 2θ): 5,0°, 7,1°, 9,1°, 10,8°, 16,6°, 18,3°, 19,8°, 21,6°, 22,8°, 23,7°, 26,1°

La fracción del isómero óptico que tenía un tiempo de retención más corto se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (15 ml) a 70°C. A la mezcla se le añadió gota a gota éter diisopropílico (30 ml) a 50°C a 70°C, y la suspensión obtenida se agitó a 50°C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió gota a gota éter diisopropílico (30 ml) a 50°C, y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 min, y luego a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió por medio de filtración y se lavó con éter diisopropílico para dar 6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1S,2S)-2-hidroxi-1,2-di(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (1,02 g, >99% ee, tiempo de retención: 4,52 min (columna de análisis: columna: CHIRALCEL OD-H, 4,6 mmID $\times$ 150 mmL, 5 μ m, fase móvil: CO₂/etanol = 770/230 (v/v))).

MS: $[M+H]^+$ 450,1.

Ejemplo 3 y Ejemplo 4

6-[5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R,2R)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-

dihidro-1H-isoindol-1-ona (Compuesto del Ejemplo 3)

6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1S,2S)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Compuesto del Ejemplo 4)

5

A) [2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-oxo-1-(piridin-2-il)etil]carbamato de terc-butilo

10

Una mezcla de [(4-metilbenceno-1-sulfonyl)(piridin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (12,1 g), 5-fluoropiridin-2-carbaldehído (4,18 g), bromuro de 3-etil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (1,68 g) y THF (134 ml) se desgasificó y a la mezcla se le añadió trietilamina (69,6 ml) gota a gota en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó de nuevo y la mezcla se agitó hasta el día siguiente en una atmósfera de argón a 60°C la mezcla se le añadió una
15 solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0°C, y la mezcla se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en
20 columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (7,14 g).

25

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,12 a 1,51 (9H, m), 6,76 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,25 (1H, ddd, J = 7,5, 4,9, 1,1 Hz), 7,45 (1H,

br d, $J = 8,3$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,78 (1H, td, $J = 7,7, 1,9$ Hz), 7,90 (1H, td, $J = 8,7, 2,6$ Hz), 8,11 (1H, dd, $J = 8,8, 4,7$ Hz), 8,33 (1H, br d, $J = 4,5$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 2,6$ Hz).

5

B) [(1RS,2RS)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]carbamato de terc-butilo

10

15

20

25

A una mezcla de [2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-oxo-1-(piridin-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (6,59 g) y THF (100 ml) se le añadió gota a gota tri(sec-butil)borohidruro de potasio (solución de THF 1 M, 23,9 ml) en una atmósfera de argón a -78°C , y la mezcla se agitó a -78°C durante 2 hs. A la mezcla se le añadió agua (40 ml) a -78°C , y a la mezcla se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (99 ml) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (20,3 ml) mientras se mantenía la temperatura interna a 0°C o menos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hs. Luego, se disolvió tiosulfato de sodio pentahidratado (49,4 g) en agua (190 mL), y la solución obtenida se añadió gota a gota a la mezcla a 0°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hs y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a cristalizar en acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (5,62 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,02 a 1,46 (9H, m), 4,84 a 5,10 (2H, m), 5,69 (1H, br d, $J = 4,5$ Hz), 6,98 (1H, br d, $J = 8,7$ Hz), 7,13 a 7,25 (2H, m), 7,29 (1H, dd, $J = 8,7, 4,5$ Hz), 7,50 a 7,78 (2H, m), 8,43 (1H, dd, $J = 4,9, 0,8$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 2,6$ Hz).

MS: $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ 234,0.

C) 6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2RS)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

A una mezcla de [(1RS,2RS)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (4,09 g) y ácido acético (40 ml) se añadió bromuro de hidrógeno (solución de ácido acético al 25%, 10 ml) a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió ácido dacético (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se sometió tres veces a azeotropía con tolueno y se secó. A una mezcla del residuo obtenido, se le añadió gota a gota DIPEA (13,5 mL) y DMF (29 mL) en una solución preparada por medio de la disolución de 2-(bromometil)-5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoato de metilo (3,87 g) en DMF (10 ml), a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 hs. A la mezcla se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa

orgánica separada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El sólido
 5 obtenido se suspendió en éter diisopropílico/acetato de etilo y se recogió por medio de filtración. El sólido se suspendió en hexano/acetato de etilo = 1/1 (50 ml), se sonicó y se agitó a 50°C durante 10 min. El sólido se recogió por medio de filtración y se lavó con hexano/acetato de etilo para dar el
 10 compuesto del título (4,09 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,70 (1H, d, J = 19,6 Hz), 4,97 (1H, d, J = 20,0 Hz), 5,47 a 5,57 (1H, m), 5,72 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,05 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,31 a 7,74 (5H, m), 7,77 a 7,87 (2H, m), 8,05 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 7,9,
 15 1,5 Hz), 8,26 (1H, t, J = 1,5 Hz), 8,57 a 8,69 (1H, m).

MS: [M+H]⁺ 468,1.

D) 6-[5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R,2R)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Compuesto del Ejemplo
 20 3) y

6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1S,2S)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Compuesto del Ejemplo 4)

6-[5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-

[(1RS,2RS)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (3,09 g) se resolvió de manera óptica por medio de HPLC preparativa (columna: CHIRALCEL OD, 50 mmID × 500 mmL, 20 μm, fase móvil: hexano/etanol = 700/300 (v/v)).

La fracción del isómero óptico que tenía un tiempo de retención más largo se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó en heptano/acetato de isopropilo para dar 6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R,2R)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (1,35 g, 99% ee, tiempo de retención: 9,16 min (condición de análisis, columna: CHIRALCEL OD-H, 4,6 mmID × 250 mmL, 5 μm, fase móvil: hexano/etanol = 700/300 (v/v)). La esteoquímica absoluta del compuesto se determinó por medio de cristalografía de rayos X.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,71 (1H, d, J = 18,8 Hz), 4,97 (1H, d, J = 18,8 Hz), 5,52 (1H, dd, J = 9,0, 5,3 Hz), 5,72 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,05 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,31 a 7,74 (5H, m), 7,77 a 7,89 (2H, m), 8,05 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 8,1, 1,7 Hz), 8,26 (1H, t, J = 1,5 Hz), 8,53 a 8,72 (1H, m).

MS: [M+H]⁺ 468,1.

Anál. calculado para C₂₃H₁₆F₃N₅O₃·0,3H₂O: C, 58,43; H, 3,54; N, 14,81. Hallado: C, 58,53; H, 3,53; N, 14,78.

patrón de difracción de cristal de rayos X en polvo (ángulo

de difracción 2θ): $7,2^\circ$, $11,3^\circ$, $16,2^\circ$, $19,2^\circ$, $22,1^\circ$, $22,7^\circ$, $24,2^\circ$, $26,5^\circ$

La fracción del isómero óptico que tenía un tiempo de retención más corto se concentró a presión reducida y el
 5 residuo se cristalizó en heptano/acetato de isopropilo para dar 6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1S,2S)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (1,37 g, 99% ee, tiempo de retención: 7,35 min (condición de análisis, columna: CHIRALCEL OD-H, 4,6
 10 mmID $\times$ 250 mmL, 5 μ m, fase móvil: hexano/etanol = 700/300 (v/v)).

MS: $[M+H]^+$ 468,1.

Ejemplo 5 y Ejemplo 6

2-[(1R,2R)-1,2-bis(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-etil]-
 15 6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Compuesto del Ejemplo 5)

2-[(1S,2S)-1,2-bis(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-etil]-
 6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Compuesto del Ejemplo 6)

20 A) [(5-fluoropiridin-2-il)(4-metilbenceno-1-sulfonil)metil]carbamato de terc-butilo

A una mezcla de p-toluenosulfinato de sodio (21,4 g), carbamato de terc-butilo (9,36 g) y agua (120 ml) se le añadió una solución preparada por medio de la disolución de 5-
 25

fluoropiridin-2-carbaldehído (10 g) en metanol (60 ml), a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min hasta que la suspensión se convirtió en una solución transparente. A la mezcla se le añadió ácido fórmico
5 (6,13 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El sólido precipitado se recogió por medio de filtración, se lavó con agua y éter diisopropílico y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (24,4 g).

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,10 a 1,28 (9H, m), 2,39 (3H, s), 6,09 (1H, d, $J = 10,5$ Hz), 7,44 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,67 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,81 a 7,97 (2H, m), 8,26 (1H, d, $J = 10,2$ Hz), 8,56 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

15 B) [1,2-bis(5-fluoropiridin-2-il)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo

Una mezcla de [(5-fluoropiridin-2-il)(4-metilbenceno-1-sulfonil)metil]carbamato de terc-butilo (12,7 g), 5-fluoropiridin-2-carbaldehído (4,18 g), bromuro de 3-etil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (1,68 g) y THF (134 ml) se
20 desgasificó y a la mezcla se le añadió trietilamina (69,6 ml) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. la mezcla se agitó hasta el día siguiente en una atmósfera de argón a 60°C. A la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0°C, y la mezcla se dividió entre agua y acetato
25

de etilo. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (7,68 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,13 a 1,58 (9H, m), 6,74 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,54 (1H, br d, $J = 8,7$ Hz), 7,58 a 7,67 (1H, m), 7,68 a 7,81 (1H, m), 7,91 (1H, td, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 8,12 (1H, dd, $J = 8,7, 4,9$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,63 (1H, d, $J = 3,0$ Hz).

MS: $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ 250,0.

C) [(1RS,2RS)-1,2-bis(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietil]carbamato de terc-butilo

A una mezcla de [1,2-bis(5-fluoropiridin-2-il)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (7,0 g) y THF (100 ml) se le añadió gota a gota borohidruro de tri(sec-butil)potasio (Solución de THF 1 M, 30,1 ml) en una atmósfera de argón a -78°C , y la mezcla se agitó a -78°C durante 2 hs. A la mezcla se le añadió agua (20 ml) a -78°C , y se le añadieron una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (100 ml) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (20,5 ml) mientras se mantenía la temperatura interna a 0°C o menos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hs. Se disolvió tiosulfato de

sodio pentahidratado (49,7 g) en agua (200 ml) y la solución obtenida se añadió a la mezcla a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hs. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (5,97 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,01 a 1,48 (9H, m), 4,84 a 4,95 (1H, m), 4,96-5,10 (1H, m), 5,67 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,05 (1H, br d, J = 9,0 Hz), 7,22 a 7,41 (2H, m), 7,62 (2H, td, J = 8,8, 2,8 Hz), 8,40 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,6 Hz).

MS: [M+H-Boc]⁺ 252,0.

D) 2-[(1RS,2RS)-1,2-bis(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

A una mezcla de [(1RS,2RS)-1,2-bis(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietil]carbamato de terc-butilo (4,34 g) y ácido acético (30,9 ml) se le añadió gota a gota bromuro de hidrógeno (solución de ácido acético al 30% (aprox. 5,1 M), 19,4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hs. La mezcla se concentró a presión

reducida y el residuo se sometió a azeotropía con tolueno. A una mezcla del residuo obtenido, 2-(bromometil)-5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoato de metilo (4,29 g) y DMF (50 ml) se le añadió gota a gota DIPEA (21,5 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en éter diisopropílico/acetato de etilo para dar el compuesto del título (3,68 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,69 (1H, d, $J = 18,8$ Hz), 4,95 (1H, d, $J = 18,8$ Hz), 5,49 (1H, dd, $J = 9,0, 5,3$ Hz), 5,75 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,05 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 7,33 a 7,79 (5H, m), 7,84 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 8,19 a 8,26 (1H, m), 8,26 a 8,31 (1H, m), 8,62 (1H, d, $J = 3,0$ Hz).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 486,1.

E) 2-[(1R,2R)-1,2-bis(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Compuesto del Ejemplo 5) y

2-[(1S,2S)-1,2-bis(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Compuesto del Ejemplo 6)

2-[(1RS,2RS)-1,2-Bis(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-
 etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il] Se
 resolvió de manera óptica -2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (3,52
 g) por medio de HPLC preparativa (columna: CHIRALCEL OD, 50
 5 mmID × 500 mmL, 20 µm, fase móvil: hexano/etanol = 700/300
 (v/v)).

La fracción del isómero óptico que tenía un tiempo de
 retención más largo se concentró a presión reducida, el residuo
 se disolvió en acetato de etilo y la solución se pasó a través
 10 de una columna corta de gel de sílice. El filtrado se concentró
 a presión reducida y el residuo se cristalizó en éter
 diisopropílico/acetato de etilo. El sólido obtenido se volvió
 a cristalizar en heptano/acetato de etilo. El sólido obtenido
 se volvió a cristalizar de manera adicional en heptano/acetato
 15 de isopropilo y se secó a presión reducida a 55 a 60°C para
 dar un sólido blanco (1,42 g). Se volvieron a cristalizar 593
 mg del sólido blanco en pentano/acetato de isopropilo para dar
 2-[(1R,2R)-1,2-bis(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-
 etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-
 20 isoindol-1-ona (506 mg, 99% ee, tiempo de retención: 7,77 min
 (condición de análisis, columna: CHIRALCEL OD-H, 4,6 mmID ×
 250 mmL, 5 µm, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina =
 700/300/1 (v/v/v)). La estereoquímica absoluta del compuesto
 se determinó por medio de cristalografía de rayos X.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,68 (1H, d, J = 18,4 Hz), 4,95 (1H, d, J = 18,8 Hz), 5,49 (1H, dd, J = 9,0, 5,6 Hz), 5,75 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,04 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,34 a 7,80 (5H, m), 7,84 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,05 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,23 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 8,27 (1H, t, J = 1,5 Hz), 8,61 (1H, d, J = 3,0 Hz).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 486,1

Anál. calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$: C, 56,70; H, 3,14; N, 14,37, Hallado: C, 56,57; H, 3,21; N, 14,32.

patrón de difracción de cristal de rayos X en polvo (ángulo de difracción 2θ): $6,1^\circ$, $9,0^\circ$, $15,7^\circ$, $16,4^\circ$, $18,1^\circ$, $19,9^\circ$, $21,7^\circ$, $22,5^\circ$, $24,8^\circ$, $25,3^\circ$

La fracción del isómero óptico que tenía un tiempo de retención más corto se concentró a presión reducida, el residuo se cristalizó en éter diisopropílico/acetato de etilo y el sólido obtenido se volvió a cristalizar de manera adicional en heptano/acetato de isopropilo y se secó a presión reducida para dar un sólido blanco (1,54 g). Se volvieron a cristalizar 100 mg del sólido blanco en pentano/acetato de isopropilo para dar 2-[(1S,2S)-1,2-bis(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (83 mg, 99% ee, tiempo de retención: 6,43 min (condición de análisis,

columna: CHIRALCEL OD-H, 4,6 mmID × 250 mmL, 5 µm, fase
móvil: hexano/etanol/dietilamina = 700/300/1 (v/v/v)).

MS: [M+H]⁺ 486,1.

Ejemplo 7 y Ejemplo 8

5

6-[5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R,2R)-2-(6-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Compuesto del Ejemplo 7)

10

6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1S,2S)-2-(6-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Compuesto del Ejemplo 8)

A) [2-(6-fluoropiridin-2-il)-2-oxo-1-(piridin-2-il)etil]carbamato de terc-butilo

15

A una mezcla de [(4-metilbenceno-1-sulfonil)(piridin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (11,9 g), bromuro de 3-etil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (2,48 g) y THF (230 ml) se añadió 6-fluoropiridin-2-carbaldehído (4,60 g) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó y se reemplazó con gas argón. A la mezcla se le añadió gota a gota trietilamina (68,5 ml) a 60°C, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente en una atmósfera de argón a 60°C la mezcla se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se

25

purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (11,4 g) como un producto crudo. El compuesto obtenido se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

5

MS: $[M+H]^+$ 332,1.

B) [(1RS,2RS)-2-(6-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]carbamato de terc-butilo

10

A una mezcla de [2-(6-fluoropiridin-2-il)-2-oxo-1-(piridin-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (11,4 g), metanol (100 ml) y THF (100 ml) mL) se añadió borohidruro de sodio (1,49 g) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 hs. A la mezcla se le añadió agua a 0°C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en tolueno, se recogió por medio de filtración y se lavó con éter diisopropílico. El sólido obtenido se volvió a cristalizar en hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (6,92 g).

15

20

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,16 a 1,32 (9H, m), 4,78 a 4,88 (1H, m), 4,90 a 5,01 (1H, m), 5,74 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 6,95 a 7,10 (2H, m), 7,16 a 7,30 (3H, m), 7,68 (1H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,82 a 7,96 (1H, m), 8,42 (1H, d, $J = 4,5$ Hz).

MS: $[M+H]^+$ 334,1.

25

C) 6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-
 [(1RS,2RS)-2-(6-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-
 il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

A una mezcla de [(1RS,2RS)-2-(6-fluoropiridin-2-il)-2-
 5 hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (4,55 g)
 y ácido acético (80 ml) se añadió bromuro de hidrógeno
 (solución de ácido acético al 30% (aprox. 5,1 M), 21,4 ml) a
 temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente
 durante 30 min, se concentró a presión reducida y se sometió a
 10 azeotropía con tolueno. A una mezcla del residuo obtenido y DMF
 (50 mL) se le añadió gota a gota DIPEA (13,6 mL) a 0°C, y luego
 se añadió una solución preparada por medio de la disolución de
 2-(bromometil)-5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-
 il)benzoato de metilo (4,51 g) en DMF (10 ml) a la mezcla a
 15 0°C. La mezcla se agitó a 0°C a temperatura ambiente durante 3
 días. La mezcla se concentró y al residuo se le añadió agua a
 temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de
 etilo. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera
 saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró
 20 a presión reducida. El residuo se purificó por medio de
 cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de
 etilo) y se cristalizó en hexano/acetato de etilo para dar el
 compuesto del título (4,29 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,68 (1H, d, J = 18,8 Hz), 4,98
 25

(1H, d, J = 18,8 Hz), 5,39 a 5,48 (1H, m), 5,71 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,11 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 8,1, 2,4 Hz), 7,32 a 7,73 (4H, m), 7,77 a 7,88 (2H, m), 7,89 a 8,01 (1H, m), 8,06 (1H, d, J = 0,9 Hz), 8,23 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz),
 5 8,58 a 8,67 (1H, m).

MS: [M+H]⁺ 468,1.

D) 6-[5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-
 [(1R,2R)-2-(6-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-
 10 il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Compuesto del Ejemplo
 7) y

6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1S,2S)-2-
 (6-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-
 dihidro-1H-isoindol-1-ona (Compuesto del Ejemplo 8)

6-[5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-
 15 [(1RS,2RS)-2-(6-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-
 il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (4,27 g) se resolvió de
 manera óptica por medio de HPLC preparativa (columna: CHIRALPAK
 IA, 50 mmID × 500 mmL, 20 μm, fase móvil: hexano/etanol =
 200/800 (v/v)).

20 La fracción del isómero óptico que tenía un tiempo de
 retención más corto se concentró a presión reducida y el
 residuo se volvió a cristalizar en heptano/acetato de
 isopropilo para dar 6-[5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-
 25 il]-2-[(1R,2R)-2-(6-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-

2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (1,72 g, >99% ee, tiempo de retención: 15,49 min (condición de análisis, columna: CHIRALPAK IA, 4,6 mmID × 250 mmL, 5 µm, fase móvil: hexano/etanol = 200/800 (v/v)). La estereoquímica absoluta del
 5 compuesto se determinó por medio de cristalografía de rayos X.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,68 (1H, d, J = 18,8 Hz), 4,98 (1H, d, J = 18,8 Hz), 5,43 (1H, dd, J = 8,8, 5,8 Hz), 5,71 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,10 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 7,9, 2,6 Hz), 7,32 a 7,73 (4H, m), 7,76 a 7,89 (2H, m), 7,89 a
 10 8,00 (1H, m), 8,07 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,23 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 8,56 a 8,66 (1H, m).

MS: [M+H]⁺ 468,1.

Anál. calculado para C₂₃H₁₆F₃N₅O₃·0,2H₂O: C, 58,65; H, 3,51; N, 14,87, Hallado: C, 58,78; H, 3,75; N, 15,00.

15 patrón de difracción de cristal de rayos X en polvo (ángulo de difracción 2θ): 5,7°, 12,1°, 13,0°, 16,7°, 19,0°, 20,2°, 21,8°, 24,2°

La fracción del isómero óptico que tenía un tiempo de retención más largo se concentró a presión reducida y el
 20 residuo se volvió a cristalizar en heptano/acetato de isopropilo para dar 6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-
 2-[(1S,2S)-2-(6-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (1,84 g, 99% ee, tiempo de retención: 19,48 min (condición de análisis,

25

columna: CHIRALPAK IA, 4,6 mmID × 250 mmL, 5 µm, fase móvil:
hexano/etanol = 200/800 (v/v)).

MS: [M+H]⁺ 468,1.

Ejemplo 9

5

2-[(1R,2S)-1-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-
etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-
dihidro-1H-isoindol-1-ona

A) { (1R)-1-ciclopropil-2-[metoxi(metil)amino]-2-
oxoetil}carbamato de terc-butilo

10

A una mezcla de ácido (2R)-((terc-butoxicarbonil)amino)(ciclopropil)acético (10,2 g) y THF (150 ml) se le añadió CDI (9,22 g) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Se disolvieron clorhidrato de N-metoximetanamina (5,55 g) y DIPEA (12,4 ml) en DMF (30 ml) y
15 se añadió la solución obtenida a la mezcla a 0°C. La mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/THF. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó
20 sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (12,1 g).

25

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,21 a 0,32 (1H, m), 0,33 a

0,49 (3H, m), 0,93 a 1,09 (1H, m), 1,36 (9H, s), 3,11 (3H, s)),
3,70 (3H, s), 3,90 a 4,09 (1H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,3 Hz).

MS: [M+H-Boc]⁺ 159,1.

5 B) [(1R)-1-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo

A una mezcla de {(1R)-1-ciclopropil-2-[metoxi(metil)amino]-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo (8,55 g) y THF (130 ml) se le añadió bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (2 M solución de éter dietílico, 42 mL) a 40°C. La mezcla se
10 agitó en una atmósfera de nitrógeno a 40°C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (solución de éter dietílico 2 M, 3 ml) a 40°C. La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 40°C durante 30 min. La
15 mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0°C. A la mezcla se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se
20 purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (7,80 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,19 a 0,56 (4H, m), 0,91 a 1,10 (1H, m), 1,13 a 1,50 (9H, m), 4,09 a 4,50 (1H, m), 7,35 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,46 (1H, br d, J = 7,2 Hz), 8,04 (2H,
25

dd, $J = 8,7, 5,6$ Hz).

MS: $[M+H-Boc]^+$ 194,1.

C) [(1R,2S)-1-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]carbamato de terc-butilo

5 A una mezcla de [(1R)-1-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (7,80 g), tolueno (22 ml) y 2-propanol (23 ml) se le añadió triisopropóxido de aluminio. (1,09 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70°C durante 3 hs. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de
10 ácido clorhídrico 0,5 M y acetato de etilo a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto
15 del título (7,79 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ -0,24 a -0,08 (1H, m), 0,09 a 0,37 (3H, m), 0,95 a 1,13 (1H, m), 1,26 (9H, s), 3,08 a 3,25 (1H, m), 4,50 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 5,37 (1H, d, $J = 4,5$ Hz),
20 6,45 (1H, br d, $J = 9,4$ Hz), 7,09 (2H, t, $J = 9,0$ Hz), 7,29 a 7,41 (2H, m).

D) Bromhidrato de (1S,2R)-2-amino-2-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)etan-1-ol

A una mezcla de [(1R,2S)-1-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]carbamato de terc-butilo (4,79 g) y
25

ácido acético (50 ml) se le añadió bromuro de hidrógeno (solución de ácido acético al 25%, 12,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se
 5 sometió tres veces a azeotropía con tolueno. El residuo se suspendió en acetato de etilo (10 ml) y éter diisopropílico (40 ml) y la suspensión obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido precipitado se recogió por medio de filtración, se lavó con éter diisopropílico/acetato
 10 de etilo (4:1) y se secó para dar el compuesto del título (4,29 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ -0,41 a -0,24 (1H, m), 0,12 a 0,34 (2H, m), 0,34 a 0,50 (1H, m), 0,77 a 0,97 (1H, m), 2,59 (1H, dd, $J = 10,5, 3,0$ Hz), 4,94 (1H, br s), 6,15 (1H, d, $J =$
 15 3,8 Hz), 7,09 a 7,29 (2H, m), 7,37 a 7,52 (2H, m), 7,89 (3H, br s).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 196,1.

E) 2-[(1R,2S)-1-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-
 20 dihidro-1H-isoindol-1-ona

A una mezcla de bromhidrato de (1S,2R)-2-amino-2-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)etan-1-ol (3,65 g), se añadió gota a gota DIPEA (10,5 ml) y DMF (30 ml) a una solución preparada por medio de la disolución de 2-(bromometil)-5-(5-

(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoato de metilo (4,17 g) en DMF (12 ml), a temperatura ambiente. La mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y la solución se filtró para eliminar la sustancia insoluble. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se volvió a cristalizar en heptano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (3,75 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ -0,24 a -0,11 (1H, m), -0,11 a -0,01 (1H, m), 0,28 a 0,51 (2H, m), 1,31 a 1,48 (1H, m), 3,51 (1H, dd, $J = 10,2, 4,1$ Hz), 4,78 (1H, d, $J = 19,2$ Hz), 4,88 (1H, d, $J = 19,2$ Hz), 5,00 (1H, t, $J = 4,5$ Hz), 5,74 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 7,05 a 7,21 (2H, m), 7,35 a 7,78 (3H, m), 7,90 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 8,29 (1H, dd, $J = 7,9, 1,9$ Hz).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430,1.

Anál. calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$: C, 61,28; H, 4,25; N, 9,75. Hallado: C, 61,28; H, 4,48; N, 9,77.

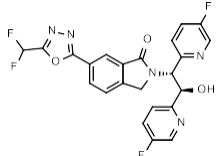
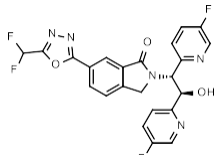
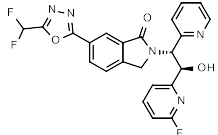
Patrón de difracción de cristal de rayos X en polvo (ángulo

de difracción 2 θ): 6,9°, 13,9°, 16,9°, 18,6°, 20,2°, 20,9°, 22,2°, 22,7°, 25,6°, 28,1°

Los compuestos de los Ejemplos se muestran en las siguientes tablas. MS en las tablas significa valor medido real. Los compuestos de los Ejemplos 10 a 150 en las siguientes tablas se produjeron de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos mencionados con anterioridad, o métodos análogos a los mismos.

[Tabla 1-1]

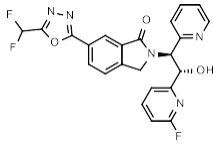
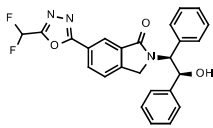
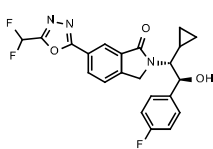
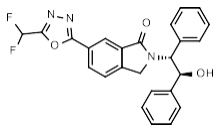
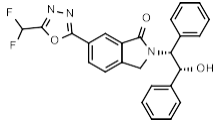
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
1	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R,2R)-2-hidroxi-1,2-di(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		450,2
2	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1S,2S)-2-hidroxi-1,2-di(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		450,2
3	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R,2R)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		468,1
4	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1S,2S)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-		468,2

		(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		
5	5	2-[(1R,2R)-1,2-bis(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		486,1
10	6	2-[(1S,2S)-1,2-bis(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		486,1
15	7	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R,2R)-2-(6-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		468,2

20

25

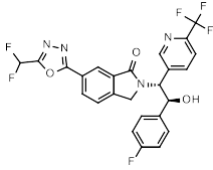
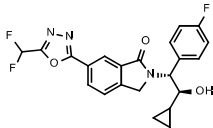
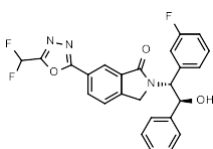
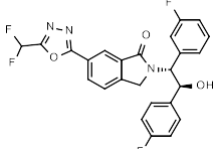
[Tabla 1-2]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
5	8		468, 2
10	9		430, 3
15	10		430, 1
20	11		446, 2
	12		448, 2

13	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1S,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		448,2
14	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1S,2R)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		448,2

[Tabla 1-3]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
15	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2RS)-2-hidroxi-2-(piridin-2-il)-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		503,1
16	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2SR)-2-(3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		484,2
17	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-{(1RS,2SR)-2-hidroxi-2-fenil-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		517,2

5	18	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-{(1RS,2SR)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		535, 1
10	19	2-[(1RS,2SR)-2-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		428, 2
15	20	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2SR)-1-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-2-feniletil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		466, 1
20	21	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2SR)-1-(3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		484, 1

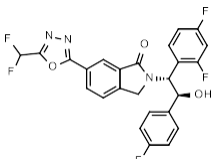
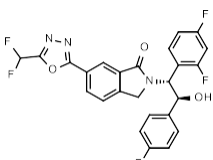
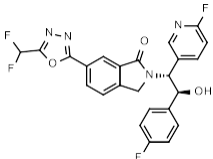
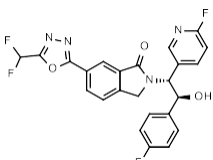
[Tabla 1-4]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
22	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2SR)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1-feniletil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		466, 1
23	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2SR)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-1-feniletil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		466, 1
24	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-{(1RS,2RS)-2-hidroxi-2-(piridin-2-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		517, 0
25	2-[(1RS,2SR)-2-(4,4-difluorociclohexil)-2-hidroxi-1-feniletil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		490, 1
26	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-{(1RS,2RS)-2-hidroxi-2-(piridin-2-il)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		517, 1

	dihidro-1H-isoindol-1-ona		
27	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2SR)-1-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-2-feniletil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		466,1
28	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2SR)-1-(2-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		484,1

[Tabla 1-5]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
29	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2SR)-2-(2-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		484,1
30	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2SR)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-(oxan-4-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		474,2
31	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2RS)-1-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-2-		485,1

		(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		
5	32	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-1-(2,4-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		500,1
10	33	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-1-(2,4-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		500,1
15	34	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-(4-fluorofenil)-1-(6-fluoropiridin-3-il)-2-hidroxietil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		485,1
20	35	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-(4-fluorofenil)-1-(6-fluoropiridin-3-il)-2-hidroxietil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		485,1

[Tabla 1-6]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
36	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		467, 1
37	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		467, 1
38	2-[(1R,2R)-1-ciclopropil-2-hidroxi-2-(piridin-2-il)etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		413, 2
39	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-{(1RS,2RS)-2-hidroxi-2-(piridin-2-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		517, 1
40	3-[(1RS,2SR)-1-{6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il}-2-hidroxi-2-feniletil]benzonitrilo		471, 2
41	4-[(1RS,2SR)-1-{6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il}-2-hidroxi-2-feniletil]benzonitrilo		471, 1
42	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2SR)-2-hidroxi-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-feniletil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		452, 1

5

10

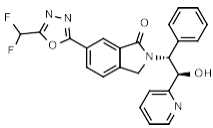
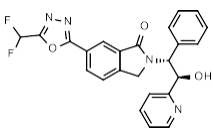
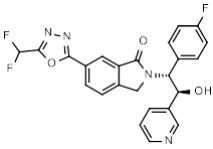
15

20

25

[Tabla 1-7]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
43	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2SR)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		468, 2
44	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2SR)-2-(6-etoxipiridin-3-il)-2-hidroxi-1-feniletíl]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		493, 1
45	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-feniletíl]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		464, 2
46	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-feniletíl]-2,3-dihidro-1H-		464, 2

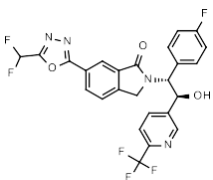
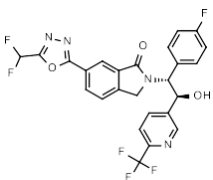
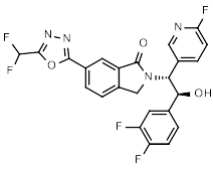
		isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		
5	47	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2R*)-2-hidroxi-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		449, 2
10	48	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2R*)-2-hidroxi-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		449, 2
15	49	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-(piridin-3-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		467, 1

20

25

[Tabla 1-8]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
50	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2R*)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxi-2-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		485, 1
51	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2R*)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxi-2-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		485, 1
52	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-(piridin-3-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		467, 1
53	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2SR)-2-(3,4-difluorofenil)-1-(6-(2-methoxyethyl)piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		529, 1

		etoxipiridin-3-il)-2-hidroxietil]-		
		2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		
5	54	6-[5-(difluorometil)-1,3,4- oxadiazol-2-il]-2-{(1R*,2S*)-1-(4- fluorofenil)-2-hidroxi-2-[6- (trifluorometil)piridin-3- il]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol- 1-ona (Enantiómero 1)		533, 1
10	55	6-[5-(difluorometil)-1,3,4- oxadiazol-2-il]-2-{(1R*,2S*)-1-(4- fluorofenil)-2-hidroxi-2-[6- (trifluorometil)piridin-3- il]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol- 1-ona (Enantiómero 2)		533, 2
15	56	6-[5-(difluorometil)-1,3,4- oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2SR)-2- (3,4-difluorofenil)-1-(6- fluoropiridin-3-il)-2- hidroxietil]-2,3-dihidro-1H- isoindol-1-ona		501, 2
20				
25				

5

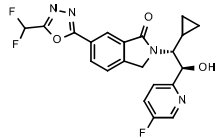
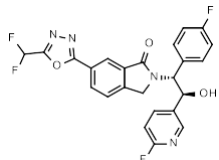
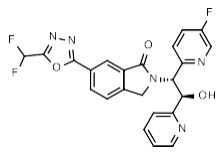
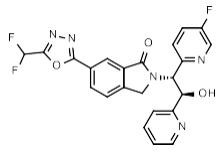
10

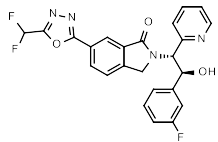
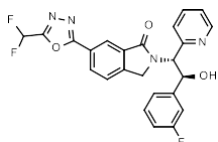
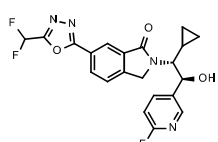
15

20

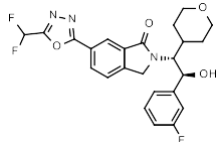
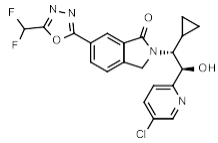
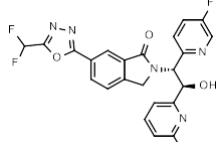
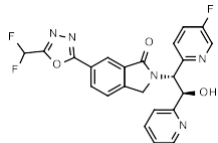
25

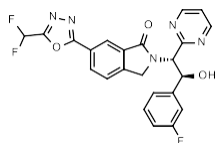
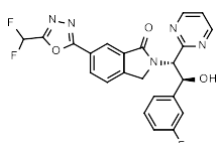
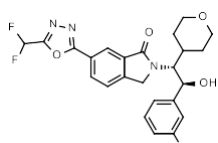
[Tabla 1-9]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
57	2-[(1R,2R)-1-ciclopropil-2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		431, 2
58	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2SR)-1-(4-fluorofenil)-2-(6-fluoropiridin-3-il)-2-hidroxietil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		483, 2
59	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2R*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-2-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		468, 2
60	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2R*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-2-		468, 2

		(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		
5	61	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		467, 1
10	62	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		467, 1
15	63	2-[(1R,2S)-1-ciclopropil-2-(6-fluoropiridin-3-il)-2-hidroxietil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		429, 2

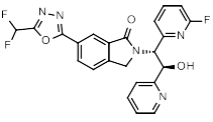
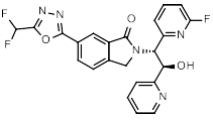
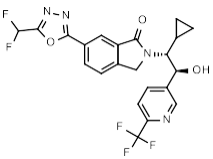
[Tabla 1-10]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
5 64	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-1-(oxan-4-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		472, 2
10 65	2-[(1RS,2RS)-2-(5-cloropiridin-2-il)-1-ciclopropil-2-hidroxietil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		447, 1
15 66	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2R*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(6-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		486, 1
20 67	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2R*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(6-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		486, 1

		fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-etil]- 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		
5	68	6-[5-(difluorometil)-1,3,4- oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-(3- fluorofenil)-2-hidroxi-1- (pirimidin-2-il)etil]-2,3-dihidro- 1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		468,1
10	69	6-[5-(difluorometil)-1,3,4- oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-(3- fluorofenil)-2-hidroxi-1- (pirimidin-2-il)etil]-2,3-dihidro- 1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		468,2
15	70	2-[(1R*,2S*)-2-(3-clorofenil)-2- hidroxi-1-(oxan-4-il)etil]-6-[5- (difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2- il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		488,1

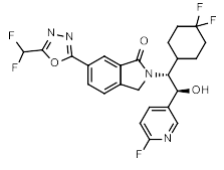
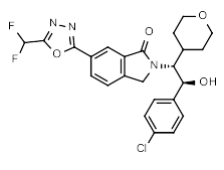
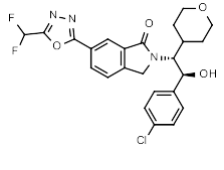
[Tabla 1-11]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
5 71	2-[(1R*,2S*)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-1-(oxan-4-il)etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		488, 1
10 72	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1-(oxan-4-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		472, 2
15 73	2-[(1R*,2R*)-1-ciclopropil-2-hidroxi-2-(pirimidin-2-il)etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		414, 2
20 74	2-[(1R*,2R*)-1-ciclopropil-2-hidroxi-2-(pirimidin-2-il)etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-		414, 2

		oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		
5	75	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2R*)-1-(6-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-2-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		468,2
10	76	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2R*)-1-(6-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-2-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		468,2
15	77	2-[(1R*,2S*)-1-ciclopropil-2-hidroxi-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		479,1

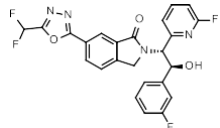
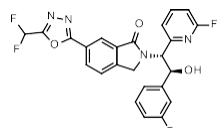
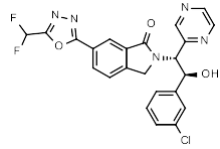
[Tabla 1-12]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
78	2-[(1R*,2S*)-1-ciclopropil-2-hidroxi-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		479, 1
79	2-[(1R*,2R*)-1-ciclopropil-2-(6-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		431, 2
80	2-[(1R*,2R*)-1-ciclopropil-2-(6-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		431, 2
81	2-[(1RS,2RS)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-hidroxi-2-		491, 1

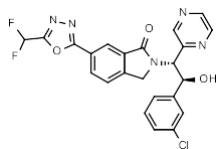
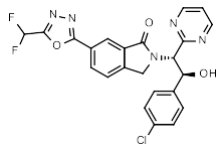
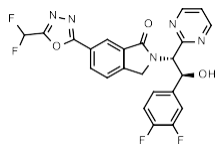
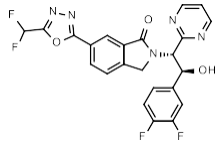
		(piridin-2-il)etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		
5	82	2-[(1R,2S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-(6-fluoropiridin-3-il)-2-hidroxietil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		507,2
10				
15	83	2-[(1R*,2S*)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1-(oxan-4-il)etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		488,1
20	84	2-[(1R*,2S*)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1-(oxan-4-il)etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		488,2

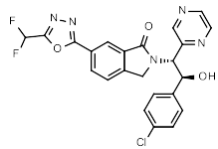
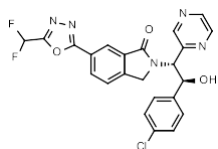
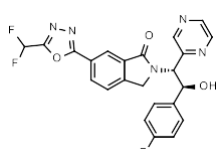
[Tabla 1-13]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
5 85	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-(pirazin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		486, 1
10 86	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-(pirazin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		486, 1
15 87	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-(oxan-4-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		490, 2
20 88	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-		490, 1

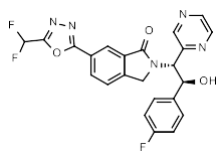
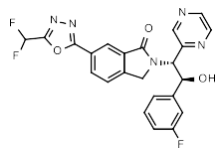
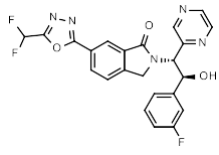
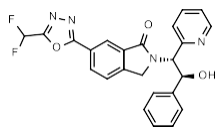
	(oxan-4-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)			
5	89	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-(3-fluorofenil)-1-(6-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		485,1
10	90	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-(3-fluorofenil)-1-(6-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		485,0
15	91	2-[(1R*,2S*)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-1-(pirazin-2-il)etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		484,1
20				

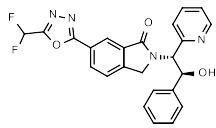
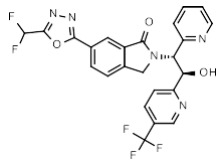
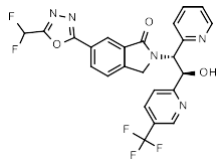
[Tabla 1-14]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
5 92	2-[(1R*,2S*)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-1-(pirazin-2-il)etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		484, 1
10 93	2-[(1RS,2SR)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		484, 1
15 94	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		486, 1
20 95	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)etil]-2,3-dihidro-		486, 1

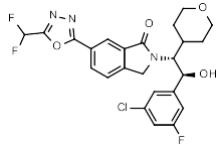
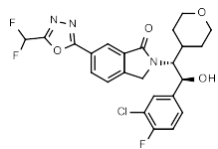
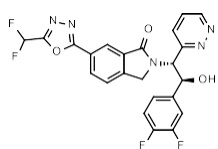
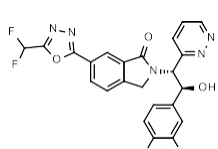
		1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		
5	96	2-[(1R*,2S*)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1-(pirazin-2-il)etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		484, 1
10	97	2-[(1R*,2S*)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1-(pirazin-2-il)etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		484, 1
15	98	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1-(pirazin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		468, 2
20				

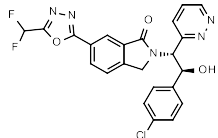
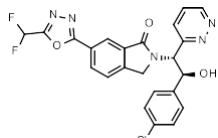
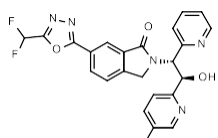
[Tabla 1-15]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
5 99	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1-(pirazin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		468,2
10 100	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-1-(pirazin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		468,2
15 101	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-1-(pirazin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		468,2
20 102	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-hidroxi-2-fenil-1-(piridin-2-		449,2

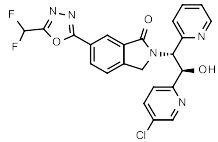
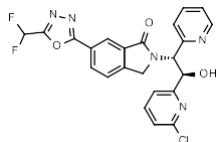
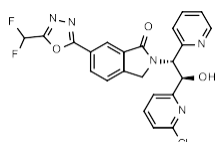
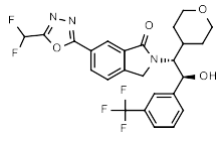
		il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		
5	103	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-hidroxi-2-fenil-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		449,2
10	104	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-{(1R*,2R*)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		518,2
15	105	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-{(1R*,2R*)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		518,2

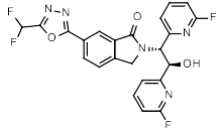
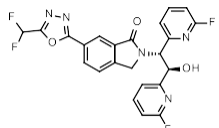
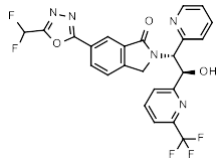
[Tabla 1-16]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
106	2-[(1RS,2SR)-2-(3-cloro-5-fluorofenil)-2-hidroxi-1-(oxan-4-il)etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		506,1
107	2-[(1RS,2SR)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxi-1-(oxan-4-il)etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		506,2
108	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-(piridazin-3-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		486,1
109	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-		486,1

	(piridazin-3-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		
5	110 2-[(1R*,2S*)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1-(piridazin-3-il)etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		484, 1
10	111 2-[(1R*,2S*)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1-(piridazin-3-il)etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		484, 1
15	112 2-[(1R*,2R*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		484, 1
20			

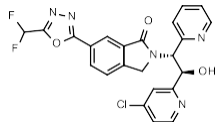
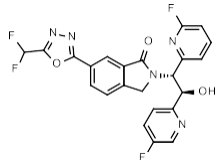
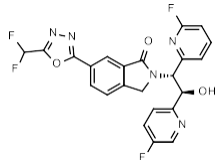
[Tabla 1-17]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
113	2-[(1R*,2R*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		484, 1
114	2-[(1R*,2R*)-2-(6-cloropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		484, 1
115	2-[(1R*,2R*)-2-(6-cloropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		484, 0
116	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-{(1RS,2SR)-2-hidroxi-1-(oxan-4-il)-2-[3-		522, 1

	(trifluorometil) fenil]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		
5	117 2-[(1R*,2R*)-1,2-bis(6-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		486, 1
10	118 2-[(1R*,2R*)-1,2-bis(6-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		486, 1
15	119 6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2R*)-2-hidrox-1-(piridin-2-il)-2-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		518, 1

[Tabla 1-18]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
120	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-{(1R*,2R*)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)-2-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		518, 1
121	2-[(1R*,2S*)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-1-(piridazin-3-il)etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		484, 1
122	2-[(1R*,2S*)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-1-(piridazin-3-il)etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		484, 1
123	2-[(1R*,2R*)-2-(4-cloropiridin-2-il)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)-2-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		484, 1

		il)etil]-6-[5-(difluorometil)- 1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro- 1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		
5	124	2-[(1R*,2R*)-2-(4-cloropiridin-2- il)-2-hidroxi-1-(piridin-2- il)etil]-6-[5-(difluorometil)- 1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro- 1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		484, 1
10	125	6-[5-(difluorometil)-1,3,4- oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2R*)-2-(5- fluoropiridin-2-il)-1-(6- fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietyl]- 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		486, 1
15	126	6-[5-(difluorometil)-1,3,4- oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2R*)-2-(5- fluoropiridin-2-il)-1-(6- fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietyl]- 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		486, 1

5

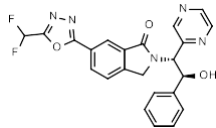
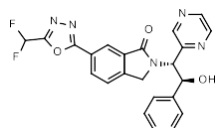
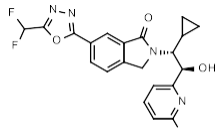
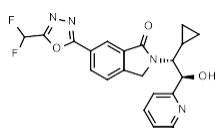
10

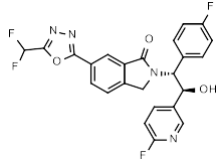
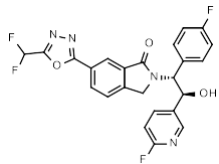
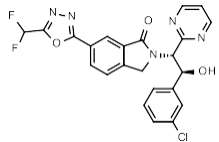
15

20

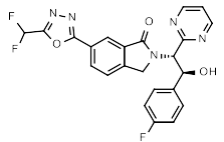
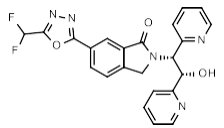
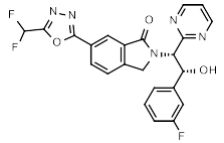
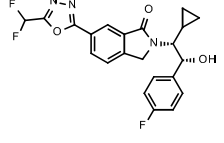
25

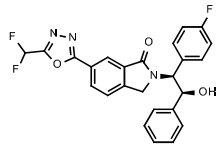
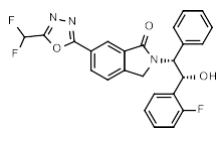
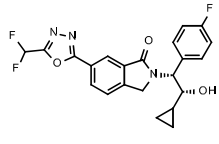
[Tabla 1-19]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
127	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-hidroxi-2-fenil-1-(pirazin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		450, 1
128	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-2-hidroxi-2-fenil-1-(pirazin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		450, 1
129	2-[(1R*,2R*)-2-(6-cloropiridin-2-il)-1-ciclopropil-2-hidroxietil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		447, 1
130	2-[(1R*,2R*)-2-(6-cloropiridin-2-il)-1-ciclopropil-2-hidroxietil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		447, 1

		2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		
5	131	6-[5-(difluorometil)-1,3,4- oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-1-(4- fluorofenil)-2-(6-fluoropiridin-3- il)-2-hidroxietil]-2,3-dihidro-1H- isoindol-1-ona (Enantiómero 1)		485, 1
10	132	6-[5-(difluorometil)-1,3,4- oxadiazol-2-il]-2-[(1R*,2S*)-1-(4- fluorofenil)-2-(6-fluoropiridin-3- il)-2-hidroxietil]-2,3-dihidro-1H- isoindol-1-ona (Enantiómero 2)		485, 1
15	133	2-[(1RS,2SR)-2-(3-clorofenil)-2- hidroxi-1-(pirimidin-2-il)etil]-6- [5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol- 2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		484, 1
20				

[Tabla 1-20]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
134	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2SR)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		468, 2
135	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2SR)-2-hidroxi-1,2-di(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		450, 1
136	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2RS)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		468, 2
137	2-[(1R,2R)-1-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		430, 2

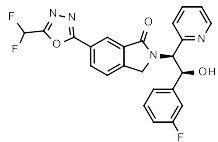
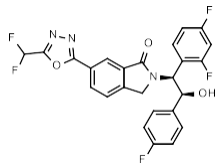
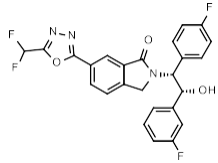
5	138	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1SR,2SR)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-feniletil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		446, 1
10	139	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2RS)-2-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-1-feniletil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		466, 1
15	140	2-[(1RS,2RS)-2-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		430, 2

20

25

[Tabla 1-21]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
5 141	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2RS)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		467, 1
10 142	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-{(1RS,2RS)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		533, 1
15 143	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2RS)-2-hidroxi-2-fenil-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		449, 2
20 144	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2SR)-1-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-2-		468, 2

	(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		
5	145 6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1SR,2SR)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		467, 1
10	146 6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1SR,2SR)-1-(2,4-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		500, 1
15			
20	147 6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1RS,2RS)-2-(3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		484, 1

[Tabla 1-22]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
5 148	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R,2R)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1-(oxan-4-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		472,2
10 149	6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1R,2R)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-1-(oxan-4-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		472,2
15 20 150	2-[(1R,2S)-1-ciclopropil-2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietil]-6-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		431,2

Ejemplo experimental 1: Ensayo inhibidor de la enzimaHDAC6

La enzima HDAC6 preparada por medio de la transducción

del gen HDAC6 de longitud completa dentro de células de insecto Sf-9s y la purificación por columna GSTaffinity fueron adquiridas de SignalChem. Por el uso de esta enzima, se evaluó la actividad inhibitoria de la enzima HDAC6 del compuesto de la presente invención. Las enzimas se usaron después de estar preservadas a -70°C . La actividad inhibitoria de la enzima HDAC6 del compuesto de la presente invención se midió por el uso del ensayo HDAC-Glo™ I/II equipo (Promega) de acuerdo con el siguiente método experimental. El compuesto de prueba diluido con amortiguador de ensayo (Tris-HCl 24 mM (pH 7,5), MgCl_2 1 mM, KCl 0,35 mM, NaCl 135 mM, glutatión 0,6 mM, Tween-20 al 0,01%) se añadió a una placa de 384 pocillos por cada 2 μL . Luego, la solución de enzima HDAC6 diluida con amortiguador de ensayo se añadió al mismo por cada 4 μL , y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 60 min. Después de la incubación, la solución de desarrollo de sustrato HDAC preparada de acuerdo con el protocolo Promega adjunto al kit de ensayo se añadió a la placa de 384 pocillos por cada 2 μL , y la reacción enzimática empezó. Después de reaccionar a temperatura ambiente durante 20 minutos, el nivel de luminiscencia se midió por el uso de un lector de placas Envision (PerkinElmer). La actividad inhibitoria y de cada compuesto de ejemplo se calculó como un valor de actividad relativa y cuando el nivel de luminiscencia en pocillos sin

enzima se considera como inhibición del 100%. Los resultados se muestran en la Tabla 2-1 y la Tabla 2-2.

[Tabla 2-1]

5	Ej. Núm.	Tasa de inhibición de HDAC6 (%) (10 μM)	Ej. Núm.	Tasa de inhibición de HDAC6 (%) (10 μM)	Ej. Núm.	Tasa de inhibición de HDAC6 (%) (10 μM)
	1	101	31	97	61	100
10	2	100	32	99	62	100
	3	101	33	100	63	100
	4	100	34	100	64	100
	5	99	35	100	65	98
15	6	100	36	101	66	100
	7	102	37	100	67	99
	8	99	38	100	68	101
	9	100	39	101	69	100
20	10	100	40	100	70	101
	11	99	41	100	71	101
	12	100	42	100	72	100
	13	99	43	100	73	100

14	100	44	100	74	96
15	99	45	100	75	99

5	16	99	46	100	76	100
	17	100	47	99	77	100
	18	99	48	100	78	99
	19	99	49	99	79	99
	20	100	50	99	80	100
10	21	100	51	99	81	100
	22	99	52	100	82	100
	23	100	53	100	83	101
	24	99	54	100	84	100
	25	100	55	98	85	100
15	26	99	56	100	86	100
	27	101	57	100	87	100
	28	99	58	100	88	99
	29	99	59	100	89	100
	30	99	60	99	90	100

[Tabla 2-2]

25	Ej.	Tasa de inhibición de	Ej.	Tasa de inhibición de
----	-----	-----------------------	-----	-----------------------

	Núm.	HDAC6 (%) (10 µM)	Núm.	HDAC6 (%) (10 µM)
5	91	100	121	101
	92	100	122	100
	93	100	123	101
	94	100	124	100
	95	99	125	101
10	96	100	126	101
	97	99	127	99
	98	100	128	99
	99	100	129	100
	100	100	130	98
15	101	100	131	99
	102	100	132	99
	103	100	133	100
	104	100	134	101
	105	99	135	99
20	106	100	136	99
	107	101	137	100
	108	100	138	99
	109	100	139	100
25				

5	110	100	140	98
	111	99	141	99
	112	99	142	100
	113	100	143	100
	114	99	144	100
10	115	100	145	99
	116	101	146	95
	117	101	147	99
	118	102	148	101
	119	101	149	100
	120	101	150	99

15 De acuerdo con lo que se desprende de la Tabla 2-1 y la Tabla 2-2, el compuesto de la presente invención tiene una excelente actividad inhibitoria de HDAC6.

Ejemplo experimental 2: Aumento de tubulina acetilada en el cerebro

20 Se suspendió un fármaco en metilcelulosa al 0,5% para preparar una suspensión para la administración, con una concentración que se muestra en la Tabla 3. La suspensión se administró por vía oral en ratones machos C57BL/6J de 8 a 10 semanas de edad, y transcurrido el tiempo indicado en la Tabla

3, se extrajo el cerebro, y se obtuvo el hipocampo. El hipocampo se homogeneizó bajo extracto de RIPA (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation) al que se le añadieron un inhibidor de proteasa (Thermo Fisher Scientific) y un inhibidor de fosfatasa (Thermo Fisher Scientific) y se centrifugó en 15.000 g durante 15 min para preparar un extracto de proteína. La tubulina acetilada y la tubulina total en el extracto se detectaron por medio del siguiente método ELISA. El anticuerpo de tubulina (Sigma) se inmovilizó en una placa de 96 pocillos (Microlite2+, Thermo Fisher Scientific) y la placa se almacenó a 4°C. Al día siguiente, la placa se lavó cuatro veces con PBS-T, y se añadió amortiguador de bloqueo (1% BSA/PBS-T) y la reacción se llevó a cabo a 37°C durante 2 hs. La placa se lavó cuatro veces con PBS-T y se añadió a la misma el extracto proteico mencionado con anterioridad para capturar la tubulina en el anticuerpo. La placa se almacenó a 37°C durante 2 hs y se lavó cuatro veces con PBS-T. Se añadió al mismo anticuerpo anti-tubulina acetilada o anticuerpo de tubulina total (tecnología de señalización celular), cada uno diluido con amortiguador de bloqueo, y la reacción se llevó a cabo a 37°C durante 1 hora. Luego, la placa se lavó cuatro veces con PBS-T, y la reacción se llevó a cabo por el uso de HRP anti-ratón (tecnología de señalización celular) a 37°C durante 30 min. Se lavó la placa, se añadió sustrato de HRP y se midió la luminiscencia por el

uso de un lector de placas. La tubulina acetilada y la tubulina total se cuantificaron a partir de la curva logística basada en una serie de diluciones por el uso del extracto de tejido de hipocampo de ratón, y se calculó la cantidad de tubulina acetilada en relación con la tubulina total y se evaluó como un nivel relativo de acetilación de tubulina. La prueba se llevó a cabo por el uso del sistema SAS 8. Después de la prueba F para el grupo de vehículo y el grupo de fármaco, la diferencia significativa entre los dos grupos se analizó por medio de la prueba t de Student o la prueba de Welch (indicada como * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, n.s.: no significativo).

El gráfico fue indicado por la media $\pm$ error estándar. Los resultados se muestran en las Figuras 1 a 3. En el ratón al que se le administró el compuesto del Ejemplo 1, 3 o 5, se observó un aumento significativo del nivel de acetilación de tubulina.

[Tabla 3]

Ej. Núm.	concentración (mg/mL)	dosis (mg/kg)	tiempo (h) después de la administración del compuesto de prueba	edad de C57BL/6J	número de C57BL/6J
1	0,01, 0,1, 1, 10	0,1, 1, 10, 100	4	9	6

3	0,01, 0,1, 1, 10	0,1, 1, 10, 100	4	8	6
5	0,03, 0,1	0,3, 1	4	10	6

5 Ejemplo experimental 3: Acción de mejora cognitiva en un
modelo de enfermedad neurodegenerativa de ratón

Se suspendió un fármaco en metilcelulosa al 0,5% para preparar una suspensión para su administración. La suspensión se administró de manera repetida a un ratón Tg tau (4R1N) humano mutante P301S macho de seis meses de edad una vez al día durante tres meses, y se llevó a cabo una prueba de reconocimiento de objetos nuevos por medio del siguiente método. La prueba consistió en una prueba de adquisición de memoria de un objeto el primer día y una prueba de retención de la memoria de un objeto familiar y un objeto nuevo el segundo día. El fármaco se administró al ratón 1 hora antes de los ensayos en ambos días. Para la prueba de adquisición, el ratón se colocó en una caja de prueba (30 cm x 30 cm x 25 cm) en la que se colocaron dos objetos idénticos, y la frecuencia de contacto y la duración del contacto con los objetos durante 5 min se midieron por debajo de 50 lux. En la presente descripción, el contacto significa que un comportamiento de olfatear un objeto (Olfateo). Al día siguiente, uno de los objetos fue reemplazado por un objeto nuevo y se midieron la

frecuencia de contacto y la duración del contacto con cada objeto durante 5 minutos. El índice de discriminación por novedad (NDI) como un índice de la función cognitiva se calculó por medio de la frecuencia del contacto con el objeto nuevo/(duración del contacto con el objeto nuevo + duración del contacto con el objeto familiar)%. La prueba se llevó a cabo por el uso del sistema SAS 8. Después de la prueba F para el grupo de administración de vehículo de tipo salvaje y el grupo de Tg de administración de vehículo, la diferencia significativa entre los dos grupos se analizó por medio de la prueba t de Student o la prueba de Welch (indicada como ** $p < 0,01$). Además, se llevó a cabo la prueba de Bartlett para la homogeneidad de varianza para la administración de vehículo o el grupo de Tg de administración de fármaco, y la diferencia significativa se analizó por medio de la prueba de Williams de una cola (indicada como ## $p < 0,005$). Cada grupo estaba formado por 14 o 15 ratones. El gráfico fue indicado por la media $\pm$ error estándar. Los resultados se muestran en la Figuras 4 y 5.

Ejemplo experimental 4: Ensayo de toxicidad en ratas

Se llevó a cabo una prueba de toxicidad de dos semanas en ratas por el uso del siguiente sistema de prueba.

Sistema de prueba:

Rata, Sprague-Dawley [Cr1:CD (SD)]

Método/periodo de administración:

La administración oral, que es la vía programada para la aplicación clínica, se selecciona como la vía de administración, y el periodo de administración es de 2 semanas. La frecuencia de administración es una vez al día (7 días/semana), que por lo general se usa en estudios de dosis repetidas. Para la administración oral a roedores, el método de administración es la sonda oral general. La dosis es de 5 ml/kg y se administra por sonda oral por medio de sonda gástrica flexible (entre las 08:00 y las 15:00). El vehículo se administra de manera similar al grupo de control del vehículo. La dosis de cada animal se calcula en función del peso corporal más reciente.

Vehículo y método de preparación:

Se pesa una solución de metilcelulosa al 0,5% p/v y la cantidad requerida de metilcelulosa (METOLOSE SM-100) y se añaden gradualmente a una cantidad apropiada de agua caliente para inyección con agitación para dispersar la metilcelulosa. Esto se enfría para disolver la metilcelulosa y se le añade más agua para inyección para dar una solución al 0,5%.

A continuación se describe un protocolo de hematología como ejemplo de evaluación de toxicidad.

Materiales:

En el momento de la autopsia planificada, todos los

animales del grupo de prueba que habían estado en ayunas hasta el día siguiente del día anterior (aproximadamente de 16 a 21 horas) se someten a una laparotomía bajo anestesia por inhalación de isoflurano, y la sangre (aproximadamente 1 ml) se extrae de la aorta abdominal en un frasco de muestras de sangre que contiene EDTA-2K. La sangre obtenida se analiza para los elementos y los métodos que se enumeran a continuación.

Equipo usado:

Contador automático de células sanguíneas (ADVIA2120i, Siemens Healthcare Diagnostics)

Elementos de prueba (método de medición):

- Recuento de glóbulos rojos (método de citometría de flujo con láser de 2 ángulos)

- Valor de hematocrito (calculado a partir del recuento de glóbulos rojos y MCV)

- Concentración de hemoglobina (método de cianometahemoglobina modificado)

- Cantidad promedio de hemoglobina de glóbulos rojos (calculada a partir de MCH, recuento de glóbulos rojos y concentración de hemoglobina)

- Concentración promedio de hemoglobina de glóbulos rojos (calculada a partir de MCHC, recuento de glóbulos rojos, MCV y concentración de hemoglobina)

- Volumen promedio de glóbulos rojos (MCV, método de

citometría de flujo láser de 2 ángulos)

- Ancho de distribución del volumen de glóbulos rojos (RDW, método de citometría de flujo láser de 2 ángulos)

5 • Recuento de reticulocitos (recuento absoluto, citometría de flujo con láser por medio de tinción de ARN)

- Recuento de plaquetas (método de citometría de flujo láser de 2 ángulos)

10 • Recuento de glóbulos blancos (método de citometría de flujo láser de 2 ángulos)

- Clasificación de glóbulos blancos (recuento absoluto, citometría de flujo por tinción con peroxidasa + citometría de flujo láser de 2 ángulos)

15 • Indicador de morfología de eritrocitos (MICRO: glóbulos rojos microcíticos, MACRO: glóbulos rojos macrocíticos, HYPO: glóbulos rojos hipocrómicos, HYPER: glóbulos rojos hiperocrómicos, ANISO: diferencia de tamaño de glóbulos rojos, HCVAR: diferencia de concentración de hemoglobina, RBCF: glóbulos rojos triturados)

20 Ejemplo experimental 5: Ensayo de reversión bacteriana

Materiales y Métodos

Prueba de cepas:

Salmonella typhimurium TA100 o TA98

Sistema de activación metabólica:

25 Mezcla S9 para la prueba de Ames preparada a partir de

hígados de ratas macho Sprague-Dawley de 7 semanas de edad tratadas con fenobarbital y 5,6-benzoflavona

Dosis:

78,1, 156,3, 312,5, 625, 1.250, 2.500 o 5.000 µg/placa

5

Método de prueba:

Después de que las células bacterianas se cultivan a 37°C durante 8 horas, se mide la densidad óptica (a 660 nm) de la suspensión celular con un espectrofotómetro para determinar si las bacterias crecen bien. Se confirma que los números de celda calculados a partir de la densidad óptica están dentro del intervalo aceptable (número de celda: $\geq 1 \times 10^9/\text{ml}$). Las células se exponen al artículo de prueba por el uso del método de preincubación (37°C, 20 minutos) en presencia o ausencia de la mezcla S9. Después de mezclar con agar superior, las células se superponen en placas. Las placas se incuban a 37°C durante 48 horas. El agar superior, el solvente y la solución del artículo de prueba se inspeccionan para detectar contaminación bacteriana.

10

15

Criterios de mutagenicidad:

20

Se determinó que el artículo de prueba era positivo si el artículo de prueba indujo un aumento dependiente de la dosis en el número de colonias revertidas a un nivel igual o superior a 2 veces el valor medio del control negativo en cualquier cepa de prueba, ya sea en presencia o ausencia de mezcla S9.

25

Ejemplo experimental 6: Ensayo de micronúcleos *in vitro*Materiales y Métodos

Sistema de prueba:

Células TK6 derivadas de células linfoblastoides humanas

Condición de cultivo:

Las células se cultivaron en una placa de plástico de 6 pocillos a 37°C y 5% de CO₂ con RPMI1640 complementado con suero de caballo inactivado por calor al 10% en volumen, mmol/L de piruvato de sodio 2, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina.

Sistema de activación metabólica:

Mezcla S9 de hígado de rata preparada a partir de hígados de ratas macho Sprague-Dawley de 7 semanas de edad tratadas con fenobarbital y 5,6-benzoflavona.

Condiciones de tratamiento:

(1) tratamiento de 3 horas con mezcla S9, seguida por cultivo de 21 horas, (2) tratamiento continuo de 24 horas sin mezcla S9

Dosis:

450,0 µg/mL a 12,6 µg/mL

Se preparan cultivos por duplicado para cada concentración.

Citotoxicidad:

Se cuentan los números de células y se calcula la

duplicación relativa de la población (RPD) como índice de evaluación citotóxica por el uso de la siguiente fórmula:

Duplicación de la = Log_{10} ([número de células al final del cultivo]/

población (PD) $\frac{[\text{número de células al inicio del cultivo}^*]}{\text{Log}_{10} 2}$

*: 1×10^5 células/mL

$$\text{RPD (\%)} = \frac{\text{PD para el grupo de artículo de prueba}}{\text{PD para el grupo de control negativo concurrente}} \times 100$$

Observación de micronúcleos:

Para cada condición de tratamiento, se selecciona la concentración más alta para el análisis de micronúcleos con base en la precipitación de los artículos de prueba y la citotoxicidad, y se examinan dos concentraciones consecutivas más bajas. El número de células micronucleadas entre 4.000 células mononucleares con citoplasma se cuenta con un microscopio.

Análisis estadístico:

La prueba exacta de Fisher se llevó a cabo a niveles de significancia de cola superior de 5% y 1% para comparar la incidencia de células micronucleadas en los grupos de artículos de prueba o el grupo de control positivo con la del grupo de control negativo para cada condición de tratamiento. Si la prueba exacta de Fisher mostraba significación estadística en los grupos de artículos de prueba, se llevaba a cabo la prueba

de tendencia exacta de Cochran-Armitage.

Criterios de juicio:

El artículo de prueba se consideraba positivo si la
incidencia de células micronucleadas entre cualquier grupo de
artículos de prueba satisfacía ambos criterios (1) y (2) que
se muestran a continuación.

(1) Se detecta una diferencia significativa en la
incidencia de células micronucleadas entre el grupo de control
negativo en el análisis estadístico y también se detecta un
aumento dependiente de la dosis en el análisis estadístico.

(2) La incidencia de células micronucleadas es mayor que
el intervalo de control histórico (media + 2DE). De lo
contrario, el artículo de prueba se considera negativo.

Ejemplo de Formulación 1 (producción de cápsula)

1) compuesto de Ejemplo 1	30 mg
2) celulosa en polvo fino	10 mg
3) lactosa	19 mg
4) estearato de magnesio	1 mg

Total	60 mg
-------	-------

1), 2), 3) y 4) se mezclan y se rellenan en una gelatina.

Ejemplo de Formulación 2 (producción de comprimido)

1) compuesto de Ejemplo 1	30 g
2) lactosa	50 g
3) maicena	15 g

4) carboximetilcelulosa de calcio	44 g
5) estearato de magnesio	1 g
1000 comprimidos en total	140 g

La cantidad total de 1), 2) y 3) y 4) (30 g) se amasa con agua, se seca al vacío y se tamiza. El polvo tamizado se mezcla con 4) (14 g) y 5) (1 g), y la mezcla es perforada por una máquina para hacer comprimidos, con lo que se obtienen 1000 comprimidos que contienen 30 mg del compuesto del Ejemplo 1 por comprimido.

Aplicabilidad industrial

El compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibitoria de HDAC, y puede ser útil para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, que incluyen enfermedades neurodegenerativas (la enfermedad de Alzheimer, la parálisis supranuclear progresiva, etc.) y similares.

Esta solicitud se basa en las solicitudes de patente Núm. 2019-177815 presentada el 27 de septiembre de 2019 en Japón, cuyo contenido está incluido en su totalidad en la presente descripción.