



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 924**

51 Int. Cl.:

C07D 217/24 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03814127 .1**

96 Fecha de presentación : **17.12.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1572660**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.09.2005**

54 Título: **Derivados de isoquinolinona y su uso como agentes terapéuticos.**

30 Prioridad: **20.12.2002 US 435851 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.06.2011

73 Titular/es: **X-Ceptor Therapeutics, Inc.**
4757 Nexus Centre Drive Suite 200
San Diego, California 92121, US
Sankyo Company, Limited

72 Inventor/es: **Johnson, Alan, T.;**
Kaneko, Satoru;
Mohan, Raju;
Oda, Kozo y
Schweiger, Edwin, J.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 361 924 T3

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

DESCRIPCIÓN

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a derivados de isoquinolinona y su uso como agentes terapéuticos. En particular, esta invención se refiere a derivados de isoquinolinona y su uso en la modulación de la actividad de receptores nucleares huérfanos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos derivados y el uso de dichos derivados en el tratamiento de patologías asociadas con la actividad de los receptores nucleares.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El americano promedio consume aproximadamente 450 mg de colesterol al día y produce de 500 a 1000 mg adicionales en el hígado y otros tejidos. Aunque el colesterol es esencial para la salud, el exceso de colesterol sérico se ha implicado en la aterosclerosis, el ataque cardíaco y la apoplejía, y es una causa principal de muerte en los Estados Unidos, que justifica aproximadamente 600.000 muertes al año.

Aunque los mamíferos pueden sintetizar grasas de forma endógena, incluyendo el colesterol, su fuente principal es la absorción directa de la dieta. El hígado es capaz de regular parcialmente los niveles de lípidos en circulación modulando las velocidades de captación de ácidos grasos, de esterificación en triglicéridos o de oxidación, procesos que están coordinados a nivel de transcripción por una pequeña cantidad de receptores nucleares.

Los niveles séricos de colesterol también están regulados por la velocidad de transporte de este lípido de las células a la sangre, un proceso que está mediado con la ayuda de vehículos proteicos llamados lipoproteínas. Dos clases importantes de estos vehículos proteicos son las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL). La LDL es responsable de transportar el colesterol desde el hígado hasta diversos tejidos y células corporales mientras que la HDL es en gran medida responsable del transporte del exceso de colesterol o el colesterol no usado de nuevo al hígado donde puede metabolizarse en ácidos biliares para su excreción.

Los niveles saludables de colesterol para LDL deben ser inferiores de 130 mg/dl mientras que para HDL deben ser de más de 50 mg/dl. Cuando el cuerpo tiene demasiada LDL, es decir, por encima de 160 mg/dl, el colesterol empieza a

acumularse a lo largo de las paredes interiores de las arterias lo que conduce a una acumulación de depósitos grasos en las arterias coronarias y otros vasos sanguíneos, lo que conduce a aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas.

5 Como la dieta de la mayoría de las sociedades occidentales es rica en productos animales, la capacidad de poder modular las concentraciones séricas de colesterol *in vivo* independientemente de la dieta sería particularmente útil para prevenir las cardiopatías coronarias y otros trastornos asociados con la elevada ingesta de grasas en la dieta. Por consiguiente, el desarrollo de agonistas,
10 antagonistas, agonistas inversos, agonistas y antagonistas parciales, así como pan-agonistas y pan-antagonistas, para los receptores nucleares implicados en la regulación de la transcripción de proteínas implicadas en el metabolismo y transporte de lípidos tendría aplicación inmediata en el tratamiento de trastornos asociados con alteraciones en el metabolismo, transporte o captación de las
15 grasas.

Dichos receptores nucleares incluyen los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR α , β/δ y γ), el receptor farnesoide (FXR), el receptor X de pregnano (PXR), receptor constitutivo de androstano (CAR) y los receptores X hepáticos (LXR α y LXR β). Los diversos nombres alternativos y los
20 números de acceso a GenBank representativos para estos receptores se muestran a continuación.

	Nombre y subtipo de receptor	Nombres alternativos	Nº de acceso
5	PPAR α (receptor activado por el proliferador de peroxisomas- α) NR1C1	PPAR α ,	NM_005036
	PPAR β (receptor activado por el proliferador de peroxisomas- β) NR1C2	PPAR- β PPAR- δ , NUC1, FAAR	XM_004285
10	PPAR γ , (receptor activado por el proliferador de peroxisomas- γ) NR1C3	PPAR γ ,	XM_003059
15	LXR- β , (receptor X hepático- β) NR1H2	LXR- β , UR, NER-1, RIP15, OR1	U07132
	LXR- α , (receptor X hepático- α) NR1H3	LXRA, XR2, RLD1	U22662
20	FXR (receptor X de farnesilo) NR1H4	FXR, RIP14, HRR1	NM_005123
	PXR (receptor X de pregnano) 2 Isoformas NR1I2	PXR.1, PXR.2, SXR, ONR1, xOR6, BXR	NM_003889 NM_022002 AF364606
25	CAR α (receptor constitutivo de androstano) NR1I3	CAR1, MB67	XM_042458
30	CAR β (receptor constitutivo de androstano) NR1I4	mCAR1 (ratón)	

Estos receptores se unen a elementos de respuesta a hormonas en forma de heterodímeros con un compañero común, el receptor receptores X retinoides (RXR) (véase, *por ejemplo*, Levin *et al.*, *Nature* (1992), Vol. 355, pág. 359-361 y

Heyman *et al.*, *Cell* (1992), Vol. 68, pág. 397-406). La siguiente tabla enumera dichos receptores RXR.

5	Nombre y subtipo de receptor	Nombres alternativos	Nº de acceso
	RXR α , (receptor X retinoide- α) NR2B1	RXR α	NM_002957
	RXR β (receptor X retinoide- β) NR2B2	RXR β , H2RIIBP	XM_042579
10	RXR γ (receptor X retinoide- γ) NR2B3	RXR γ	XM_053680

Las tres proteínas codificadas por los genes RXR son todas capaces de heterodimerizar con cualquiera de los anteriores receptores, y estos heterodímeros pueden activarse tanto por ligandos de RXR (es decir, retinoides) como por ligandos para el receptor nuclear compañero.

Papel en el metabolismo de lípidos

Aunque todos los receptores nucleares anteriores desempeñan una tarea en el control del metabolismo global de lípidos, distintas clases de receptores desempeñan tareas específicas de tipo celular definidas en el proceso completo.

Los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) por ejemplo, son receptores nucleares inducibles por ácidos grasos y eicosanoides, que están regulados por derivados de ácidos grasos. Las tres isoformas de PPAR tienen distintos patrones de expresión y distintas funciones dentro del cuerpo.

PPAR α se expresa principalmente en el tejido adiposo marrón, el hígado, el riñón, el duodeno, el corazón y el músculo esquelético. La expresión de PPAR γ , en contraste, se encuentra principalmente en el tejido adiposo marrón y blanco y, en menor medida, en el intestino grueso, la retina y en algunas partes del sistema inmune. PPAR β es el isotipo expresado de forma más ubicua y se encuentra en cantidades mayores que α y γ en casi todos los tejidos examinados, excepto en el tejido adiposo.

PPAR α participa en el control del transporte y la captación de ácidos grasos

estimulando la transcripción de genes que codifican la proteína de transporte de ácidos grasos (FATP), la translocasa de ácidos grasos (FAT/CD36) y la proteína hepática de unión a ácidos grasos citosólicos (L-FABP). El metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos está modulado por la estimulación dependiente

5 de PPAR α del gen de la lipoproteína lipasa, que facilita la liberación de ácidos grasos a partir de las partículas lipoproteicas, y por la regulación negativa de la apolipoproteína C-III. Además, PPAR α regula positivamente las apolipoproteínas A-I y A-II en seres humanos, que conduce a un aumento en el colesterol plasmático de la lipoproteína de alta densidad (HDL). Genes diana de PPAR α

10 adicionales participan en el metabolismo mitocondrial de los ácidos grasos, en la β -oxidación y en la ω -hidroxilación de ácidos grasos en los microsomas por las ω -hidroxilasas del citocromo P450 que pertenecen a la familia CYP4A.

Por comparación, PPAR γ desempeña una tarea principal en la regulación de la diferenciación del tejido adiposo y el almacenamiento de grasas, que es un

15 sitio importante para el control global de la homeostasis lipídica en el cuerpo.

El receptor X farnesoide (FXR) es un receptor huérfano inicialmente identificado a partir de una biblioteca de ADNc hepático de rata (Forman, BM, *et al.*, *Cell* 81: 81 687-693 (1995)) que desempeña una tarea principal en la homeostasis del colesterol en el cuerpo. FXR se expresa de forma más abundante

20 en el hígado, el intestino, el riñón y las glándulas suprarrenales adrenal, y se activa por varios ácidos biliares de origen natural incluyendo el ácido quenodesoxicólico (CDCA), el ácido desoxicólico (DCA), el ácido litocólico (LCA), y los conjugados con taurina y glicina de estos ácidos biliares.

Ahora se sabe que FXR funciona como un detector de ácidos biliares que

25 participa en la regulación de la homeostasis del colesterol controlando la conversión del colesterol en ácidos biliares. Elevados niveles de ácidos biliares suprimen la conversión del colesterol en ácidos biliares activando FXR que actúa suprimiendo la expresión del gen de la colesterol 7 α -hidrolasa (Cyp7A) y otras enzimas implicadas en la síntesis de los ácidos biliares. Cyp7A es responsable de

30 la primera etapa enzimática en la conversión del colesterol en ácidos biliares y representa la etapa enzimática limitante de la velocidad clave en síntesis de los ácidos biliares. Cyp7A pertenece a la familia de enzimas del citocromo P-450, y se

encuentra exclusivamente en el hígado. FXR también está implicado en el control de la síntesis de derivados isoprenoides (incluyendo el colesterol). En el íleo, FXR media la expresión de la proteína de unión a ácido biliar (IBABP) que está implicada en la captación y el tráfico celular de los ácidos biliares.

5 Elevados niveles de colesterol también conducen a la acumulación de derivados oxidados de colesterol, tales como 24(S),25-epoxicolesterol, 22(R)-hidroxicolesterol, y 24(S)-hidroxicolesterol que son activadores de los receptores X hepáticos (LXR).

10 Estos compuestos tienden a acumularse en la célula en condiciones de elevados niveles de colesterol en la célula y actúan sobre LXR para coordinar un aumento en la transcripción de genes implicados en el transporte de colesterol desde la célula, la síntesis de enzimas implicadas en la conversión metabólica del colesterol en ácidos biliares, y un aumento en la expresión de genes implicados en la síntesis de ácidos grasos. Promoviendo la conversión metabólica del colesterol
15 en ácidos biliares, estos agonistas de LXR también promueven la transferencia de colesterol desde la periferia al hígado para su catabolismo y excreción.

En mamíferos, existen dos formas de LXR (α y β) con diferentes patrones de expresión. LXR α se expresa predominantemente en el hígado, con niveles inferiores hallados en el riñón, el intestino, el bazo y el tejido suprarrenal (véase,
20 por ejemplo, Willy, *et al.* (1995) *Gene Dev.* 9(9):1033-1045), mientras que LXR β se expresa de forma ubicua.

Los LXR también están regulados por los ácidos grasos, y estos metabolitos tienen efectos opuestos (antagónicos) sobre la actividad transcripcional de LXR. Por tanto, los antagonistas de LXR, incluyendo los ácidos
25 grasos y sus derivados, actúan disminuyendo el transporte de colesterol desde la célula, disminuyendo la síntesis de ácidos grasos y la conversión de colesterol en ácidos biliares mediante la supresión de la transcripción de genes implicados en estas vías.

Los genes diana regulados por LXR, que realizan estos cambios, son
30 enzimas importantes implicadas en el metabolismo y transporte del esteroide y en enfermedades metabólicas. Los genes implicados en el transporte de esteroide, por ejemplo, incluyendo los transportadores de casete de unión a ATP ABCA1,

ABCG1, ABCG5 y ABCG8 así como la proteína de transporte del colesterol apolipoproteína apoE (un componente de la LDL), han demostrado tener relación directa con diversos síndromes patológicos.

5 Mutaciones en el transportado de esterol ABCA1 dan lugar a la enfermedad de Tangier, y provocan una ausencia casi completa de colesterol HDL y promueven la acumulación de colesterol dentro de tejidos periféricos. Tanto el gen ABCG5 como el gen ABCG8 están ambos relacionados con síndromes genéticos humanos incluyendo sitosterolemia, caracterizada por un transporte alterado del colesterol.

10 Como componente de todas las fracciones lipoproteicas, ApoE desempeña una tarea importante en el transporte del colesterol. En ratones knockout para ApoE, los animales desarrollan rápidamente hipercolesterolemia y aterosclerosis, incluso cuando se mantienen con una dieta baja en grasas. En seres humanos, las mutaciones en apoE están asociadas a hiperlipidemia y la rápida aparición de
15 aterosclerosis (véase, *Atherosclerosis* (1995), Vol. 112, pág. 19-28).

Los LXR también regulan el metabolismo de ácidos grasos controlando la expresión de la proteína de unión al elemento de respuesta a esterol 1c (SREBP1c), el regulador transcripcional maestro de la síntesis de ácidos grasos, y las enzimas que participan en esta vía metabólica. La capacidad de los LXR de
20 regular estas enzimas tiene importantes consecuencias para la homeostasis de carbohidratos y lípidos en todo el cuerpo.

La regulación del transporte y metabolismo del colesterol y la expresión de SREBP1c sugiere que los moduladores de LXR (solos o en combinación) tienen el potencial de ser útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con defectos
25 en el transporte del colesterol, el metabolismo de los ácidos grasos y el metabolismo del colesterol.

Por tanto, existe una necesidad de compuestos y composiciones para su uso en la modulación selectiva de la actividad de receptores nucleares, incluyendo LXR, FXR, PPAR, PXR, CAR y receptores nucleares huérfanos para su uso en el
30 tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de numerosas patologías.

DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA RELACIONADA

La preparación de ciertos derivados de isoquinolinona se describe en Davis,

S.E. *et al.*, *Synthetic Communications* (1997), Vol. 27, Nº 17, pág. 2961-2969.

La preparación y uso de derivados de hidroxilamina sustituidos con isoquinolilo y su uso para inhibir la actividad 5-lipooxigenasa se describe en la patente de Estados Unidos Nº 5.260.316.

5 La solicitud de patente publicada PCT Nº WO 00/66611 describe derivados esteroides para el tratamiento de diversos trastornos.

La solicitud de patente publicada PCT Nº WO 01/77607 describe métodos para sintetizar ligandos de LXR en un soporte sólido, y bibliotecas combinatorias que comprenden dichos compuestos.

10 La solicitud de patente publicada PCT Nº WO 01/60818 describe compuestos y métodos para modular la función de LXR.

La solicitud de patente publicada PCT Nº WO 02/11708 describe métodos para aumentar la expresión de Apo E.

15 La solicitud de patente publicada PCT Nº WO 01/15676 describe métodos para modular el colesterol HDL.

La solicitud de patente publicada PCT Nº WO 00/78972 describe métodos para aumentar la secreción de colesterol.

La patente de Estados Unidos Nº 6.184.215 describe métodos para tratar la disfunción de la barrera epidérmica.

20 La patente de Estados Unidos Nº 5.607.967 describe ácido 5-(tetradeciloxi)-2-furano carboxílico (TOFA) y su uso para tratar la enfermedad de Alzheimer.

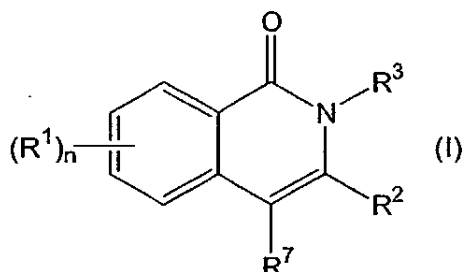
La patente de Estados Unidos Nº 6.316.503 describe composiciones para modular la función de LXR en una célula.

25 La solicitud de patente europea 0 424 929 describe la preparación de ciertos derivados de isoquinolona útiles para inhibir la HMG-CoA reductasa.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de isoquinolinona y su uso para tratar patologías asociadas con la actividad de los receptores nucleares.

30 Por consiguiente, en un aspecto, esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



10 en la que:

n es de 0 a 4;

15 cada R^1 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, ciano, nitro, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

R^2 es alquinilo opcionalmente sustituido con $-Si(R^4)_3$, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo opcionalmente sustituido,

20 o R^2 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

30 o R^2 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente

sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

R^3 es alquilo o cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

o R^3 es aralquilo donde el grupo arilo del sustituyente aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

o R^3 es heteroarilalquilo donde el grupo heteroarilo del sustituyente heteroaralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por

hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

5 cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, y aralquilo;

cada R^6 es un enlace directo o una cadena alqueno lineal o ramificada; y R^7 es hidrógeno o aralquilo;

10 en forma de un estereoisómero individual, una mezcla de estereoisómeros, o en forma de una mezcla racémica de estereoisómeros; o en forma de un solvato o polimorfo; o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

con las siguientes condiciones:

(a) cuando n es 0, R^7 es hidrógeno y R^3 es bencilo o 4-metilbencilo, R^2 no puede ser 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, o 3-clorofenilo;

(b) cuando R^7 es hidrógeno, n es 0 ó 1, R^1 es cloro, metilo, trifluorometilo o metoxi, y R^3 es metilo, R^2 no puede ser furanilo no sustituido o tiofenilo opcionalmente sustituido con metilo;

(c) cuando R^7 es hidrógeno, n es 0, 1 ó 2, cada R^1 es independientemente halo, trifluorometilo, un grupo alquilo de 1 a 3 carbonos o $-R^6-OR^4$ donde R^6 es un enlace directo y R^4 es un grupo alquilo de 1 a 3 carbonos, y R^3 es un grupo alquilo de 1 a 3 carbonos, R^2 no puede ser fenilo opcionalmente sustituido con halo, un grupo alquilo de 1 a 3 carbonos o $-R^6-OR^4$ donde R^6 es un enlace directo y R^4 es un grupo alquilo de 1 a 4 carbonos;

25 (d) cuando R^7 es hidrógeno, n es 0 ó 1, R^1 es halo, metilo o metoxi, y R^3 es metilo, R^2 no puede ser oxazol.

Los siguientes compuestos de fórmula (I) también pueden excluirse del alcance de esta invención:

compuestos de fórmula (I) donde n es 0, R^2 es 4-fluorofenilo, R^7 es hidrógeno y R^3 se selecciona entre el grupo compuesto por metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-heptilo, n-nonilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, ciclopropilo, ciclohexilo, $-(\text{CH}_2)_2\text{-F}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C(O)N}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-SCH}_3$, 4-fluorofenilo, $-(\text{CH}_2)_2\text{-fenilo}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-(4-fluoro)fenilo}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-(3-fluoro)fenilo}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-}$

(2-fluoro)fenilo, $-(\text{CH}_2)_2$ -(4-metil)fenilo, $-(\text{CH}_2)_2$ -(4-metoxi)fenilo, $-(\text{CH}_2)_2$ -(2-metoxi)fenilo, $-(\text{CH}_2)_2$ -(4-cloro)fenilo, $-(\text{CH}_2)_2$ -(3-trifluorometil)fenilo, y $-(\text{CH}_2)_3$ -fenilo;

compuestos de fórmula (I) donde n es 0, R^3 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ o n -propilo, R^7 es
 5 hidrógeno y R^2 se selecciona entre el grupo compuesto por 4-metilfenilo, 2-metoxi-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 2-metoxi-5-fluorofenilo, 2-metil-4-fluorofenilo, y 2,4-difluorofenilo; o

compuestos de fórmula (I) donde n es 1 ó 2, cada R^1 es
 independientemente metilo, fluoro, cloro o metoxi; R^2 es 4-fluorofenilo o 2,4-
 10 difluorofenilo; R^7 es hidrógeno y R^3 se selecciona entre $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ o n -propilo.

En otro aspecto, esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente. Dichas composiciones son útiles para tratar una patología en un mamífero, donde la patología se alivia por la
 15 modulación de la actividad de un receptor nuclear.

En otro aspecto, esta invención se refiere al uso en el tratamiento de una patología en un mamífero, donde la patología se alivia por la modulación de la actividad de un receptor nuclear y donde el uso comprende administrar al mamífero que tiene la patología una cantidad terapéuticamente eficaz de un
 20 compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente. En un aspecto de este tratamiento, el receptor nuclear es $\text{LXR}\alpha$ o $\text{LXR}\beta$.

En otro aspecto, esta invención se refiere al uso en la regulación de la actividad $\text{LXR}\alpha$ o $\text{LXR}\beta$ en todo un organismo o en un tejido particular donde el tratamiento comprende administrar al organismo un compuesto de fórmula (I)
 25 como se ha descrito anteriormente. En este contexto, un compuesto selectivo típicamente muestra al menos una diferencia de 10 veces en la EC_{50} o IC_{50} para $\text{LXR}\alpha$ en comparación con $\text{LXR}\beta$ en al menos un ensayo *in vitro* o *in vivo* descrito en este documento.

En otro aspecto, esta invención se refiere al uso en el tratamiento,
 30 prevención, o mejora de uno o más síntomas o causas de la aterosclerosis, donde los métodos comprenden administrar al organismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente.

En otro aspecto, esta invención se refiere al uso en el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas o causas de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, donde el tratamiento comprende administrar al organismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente.

En otro aspecto, esta invención se refiere al uso en el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas o causas de la hiperlipidemia, donde el tratamiento comprende administrar al organismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente.

En otro aspecto, esta invención se refiere al uso en la modulación del metabolismo, catabolismo, síntesis, absorción, re-absorción, transporte, transporte inverso, secreción o excreción del colesterol donde el tratamiento comprende administrar al organismo un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente.

En otro aspecto, esta invención se refiere al uso de un compuesto de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos, agentes anti-hiperlipidémicos, agentes que elevan los niveles plasmáticos de HDL, agentes anti-hipercolesterolémicos, inhibidores de la biosíntesis del colesterol (tales como inhibidores de la HMG CoA reductasa, tales como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y rivastatina), inhibidores de la acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa (ACAT), probucol, raloxifeno, ácido nicotínico, niacinamida, inhibidores de la absorción del colesterol, secuestrantes de los ácidos biliares (tales como resinas de intercambio aniónico, o aminas cuaternarias (por ejemplo, colestiramina o colestipol)), inductores del receptor de lipoproteína de baja densidad, clofibrato, fenofibrato, benzofibrato, ciprofibrato, gemfibrozil, vitamina B₆, vitamina B₁₂, vitamina C, vitamina E, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID) (tales como inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (por ejemplo, salicilato de colina y magnesio, ácido salicílico)), inhibidores de COX-1 o COX-2, corticosteroides, (tales como metilprednisona, prednisona, o cortisona), β -bloqueantes, moduladores de angiotensina II, moduladores de la enzima convertidora de angiotensina,

inhibidores de la agregación plaquetaria, moduladores del receptor de fibrinógeno, aspirina o derivados de ácido fólico, sulfonilureas (tales como clorpropamida, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, gliburida, gliclazida, glinasa, glimepirida, y glipizida), biguanidas (tales como metformina), tiazolidinodionas (tales como
 5 ciglitazona, pioglitazona, troglitazona, y rosiglitazona), moduladores de PPAR α , PPAR β y PPAR γ ; deshidroepiandrosterona (también mencionada como DHEA o su éster de sulfato conjugado, DHEA-SO₄), antiglucocorticoides, inhibidores de TNF α , inhibidores de α -glucosidasa (tales como acarbosa, miglitol, y voglibosa), amilina, pramlintida, otros secretagogos de insulina (tales como repaglinida,
 10 gliquidona, y nateglinida), insulina, fenilpropanolamina, fentermina, dietilpropión, mazindol, fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, moduladores del adreno-receptor β_3 ; sibutramina, moduladores del receptor de dopamina D₂, inhibidores de la lipasa gastrointestinal (tales como orlistat), leptina, neuropéptido Y, enterostatina, colecitoquinina, bombesina, moduladores del receptores de
 15 histamina H₃, hormona estimuladora de melanocitos, factor de liberación de corticotropina, galanina y ácido gamma aminobutírico (GABA).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A. Definiciones

Como se usa en este documento las formas singulares "un/una", "y", y
 20 "el/la" incluyen referentes plurales salvo que el contexto indique claramente otra cosa. Por ejemplo, "un compuesto" se refiere a uno o más de dichos compuestos, mientras que "la enzima" incluye una enzima particular así como otros miembros de la familia y equivalentes de la misma como saben los especialistas en la técnica.

25 Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, salvo que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consta únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que no
 30 contienen insaturaciones, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, o 1,1-dimetiletilo (t-butilo).

Salvo que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por ciano, nitro, $-OR^4$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(O)OR^5$, $-N(R^4)C(O)R^4$, $-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-S(O)_pOR^4$ (donde p es de 1 a 2), $-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es de 1 a 2) donde cada R^4 y R^5 es como se ha definido anteriormente en el sumario de la invención. Salvo que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, se entiende que para radicales, como se define a continuación, que contienen un grupo alquilo sustituido, esa sustitución puede existir en cualquier carbono del grupo alquilo.

"Alquenilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consta únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, que tiene de dos a ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo o un doble enlace, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo o penta-1,4-dienilo. Salvo que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el radical alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por ciano, nitro, $-OR^4$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(O)OR^5$, $-N(R^4)C(O)R^4$, $-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-S(O)_pOR^4$ (donde p es de 1 a 2), $-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es de 1 a 2) donde cada R^4 y R^5 es como se ha definido anteriormente en el sumario de la invención. Salvo que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, se entiende que para radicales, como se define a continuación, que contienen un grupo alquenilo sustituido, esa sustitución puede existir en cualquier carbono del grupo alquenilo.

"Ariilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico o multicíclico aromático que contiene de 6 a 19 átomos de carbono, donde el sistema de anillos puede estar parcial o completamente saturado. Los grupos ariilo incluyen, aunque sin limitación, grupos tales como fluorenilo, fenilo y naftilo. Salvo que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, se entiende que el término "ariilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") incluye radicales ariilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el

grupo compuesto por alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_pOR^4$ (donde p es de 1 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es de 1 a 2) donde cada R^4 , R^6 y R^5 es como se ha definido anteriormente en el sumario de la invención.

"Aralquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_aR_b$ donde R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente y R_b es uno o más radicales arilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, bencilo o difenilmetilo. El o los radicales arilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha descrito anteriormente.

"Alquilenos" y "cadena de alquilenos" se refieren a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que consta únicamente de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a ocho átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno o n-butileno. La cadena de alquilenos puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, $-OR^4$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(O)OR^5$, $-N(R^4)C(O)R^4$, $-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-S(O)_pOR^4$ (donde p es de 1 a 2), $-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es de 1 a 2) donde cada R^4 y R^5 es como se ha definido anteriormente en el sumario de la invención. La cadena de alquilenos puede estar unida al resto de la molécula a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monocíclico o bicíclico monovalente estable que consta únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de tres a diez átomos de carbono, y que está saturado y unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o decalinilo. Salvo que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, se entiende que el término "cicloalquilo" incluye radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo,

aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_pOR^4$ (donde p es de 1 a 2), y $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2),
 5 $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es de 1 a 2) donde cada R^4 , R^6 y R^5 es como se ha definido anteriormente en el sumario de la invención.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_aR_d$ donde R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente y R_d es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. El radical alquilo y el radical cicloalquilo puede
 10 estar opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

"Halo" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo,
 15 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo o 1-bromometil-2-bromoetilo.

"Haloalquenilo" se refiere a un radical alquenilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radical halo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, 2-bromoetenilo, o 3-bromoprop-1-enilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo de 3 a 18 miembros estable que consta de átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los propósitos de esta invención, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados
 25 o unidos; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado. Para los propósitos de esta invención, el término "heterociclilo" se refiere a un radical de anillo que no es aromático. Los ejemplos
 30 de dichos radicales heterociclilo incluyen, aunque sin limitación, dioxolanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-

piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, y tiamorfolinil sulfona. Salvo que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, se entiende que el término "heterociclilo" incluye radicales heterociclilo, como se ha definido

5 anteriormente, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es

10 de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_pOR^4$ (donde p es de 1 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es de 1 a 2) donde cada R^4 , R^6 y R^5 es como se ha definido anteriormente en el sumario de la invención.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_aR_e$ donde R_a es un

15 radical alquilo como se ha definido anteriormente y R_e es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. El radical heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

20 "Heteroarilo" se refiere a un radical de anillo de 3 a 18 miembros que consta de átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los propósitos de esta invención, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados

25 o unidos; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Para los propósitos de esta invención, los radicales de anillo "heteroarilo" son aromáticos. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo,

30 benzotiadiazolilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopirano, benzopirano, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, furano, furano, isotiazolilo, imidazolilo,

indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, indolizinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, 5 quinuclidinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo. Salvo que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, se entiende que el término "heteroarilo" incluye radicales heteroarilo como se ha definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, 10 halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_pOR^4$ (donde p es de 1 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es de 1 a 2) donde cada R^4 , R^6 y R^5 es como se ha definido 15 anteriormente en el sumario de la invención.

Como se usa en este documento, los compuestos que están "disponibles en el mercado" pueden obtenerse de fuentes comerciales convencionales incluyendo Acros Organics (Pittsburgh PA), Aldrich Chemical (Milwaukee WI, 20 incluyendo Sigma Chemical y Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park R.U.), Avocado Research (Lancashire R.U.), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, R.U.), Chemservice Inc. (West Chester PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh PA), Fisons Chemicals 25 (Leicestershire R.U.), Frontier Scientific (Logan UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa CA), Key Organics (Cornwall R.U.) Lancaster Synthesis (Windham NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall R.U.), Parish Chemical Co. (Orem UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury CN), Polyorganix (Houston TX), Pierce Chemical Co. (Rockford IL), Riedel de Haen AG (Hannover, Alemania), Spectrum Quality 30 Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville MD), y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond VA).

Como se usa en este documento, las "condiciones adecuadas" para realizar una etapa sintética se proporcionan explícitamente en este documento o pueden

discernirse por referencia a publicaciones referidas a métodos usados en química orgánica sintética. Los libros de referencia o tratados expuestos anteriormente que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de compuestos de la presente invención también proporcionarán condiciones adecuadas para realizar una etapa sintética de acuerdo con la presente invención.

Como se usa en este documento, los "métodos conocidos para los especialistas en la técnica" pueden identificarse a través de diversos libros de referencia y bases de datos. Los libros de referencia y tratados adecuados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de compuestos de la presente invención, o proporcionan referencias a artículos que describen su preparación, incluyen por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York; S. R. Sandler *et al.*, "Organic Functional Group Preparations," 2ª Ed., Academic Press, Nueva York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2ª Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4ª Ed., Wiley-Interscience, Nuevo York, 1992. Los reactivos específicos y análogos también pueden identificarse a través de los índices de agentes químicos conocidos preparados por el Chemical Abstract Service of the American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos on-line (puede entrarse en contacto con la American Chemical Society, Washington, D.C. para más detalles). Los agentes químicos que son conocidos pero no están disponibles en el mercado en catálogos pueden prepararse por casas de síntesis química a petición, donde muchas de las casas de suministro de agentes químicos convencionales (por ejemplo, las enumeradas anteriormente) proporcionan servicios de síntesis a petición del cliente.

Se entiende que "profármacos" indica un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o por solvólisis en un compuesto biológicamente activo de la invención. Por tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto que lo necesita, pero se convierte in vivo en un compuesto activo de la invención. Los

profármacos típicamente se transforman rápidamente in vivo para producir el compuesto parental de la invención, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre. El compuesto de profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad en tejidos o liberación retardada en un mamífero (véase, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pág. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)).

Se proporciona un análisis de profármacos en Higuchi, T., *et al.*, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos cuales se incorporan en su totalidad por referencia en este documento.

También se entiende que término "profármaco" incluye cualquier vehículo unido covalentemente que libera el compuesto activo de la invención in vivo cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la invención pueden prepararse modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de tal modo que las modificaciones se escindan, en manipulación rutinaria o in vivo, en el compuesto parental de la invención. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto de la invención se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, aunque sin limitación, derivados acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol y amina de los compuestos de la invención.

Se entiende que "compuesto estable" y "estructura estable" indican un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

Las expresiones "mamífero", "sujeto mamífero" y "organismo" se usan en este documento de forma intercambiable e incluyen seres humanos y animales domésticos, tales como gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos o conejos.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento o circunstancias posteriormente descritas pueden suceder o no, y que la descripción

incluye casos en los que dicho acontecimiento o circunstancia sucede y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituido como se define en este documento como radicales arilo que no tienen sustitución.

"Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, emoliente, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente, o emulsionante que se ha aprobado por la Food y Drug Administration de Estados Unidos como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición tanto de ácidos como de bases.

"Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas de las bases libres, que no son biológicamente indeseables o indeseables de otro modo, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido salicílico.

"Sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas de los ácidos libres, que no son biológicamente indeseables o indeseables de otro modo. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, aunque sin limitación, las sales sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso o aluminio. Las sales inorgánicas preferidas son las sales amonio, sodio, potasio, calcio, y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, aunque sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias

y terciarias, aminos sustituidas incluyendo aminos sustituidas de origen natural, aminos cíclicos y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromo, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina o poliamina. Las bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

10 "Derivado farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables como se define en este documento y también incluye ésteres, profármacos, solvatos y polimorfos de los compuestos de la invención.

15 "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a esa cantidad de un compuesto de fórmula (I) que, cuando se administra a un mamífero, preferiblemente un ser humano, es suficiente para realizar el tratamiento, como se define a continuación, de una patología asociada con la actividad de los receptores nucleares. La cantidad de un compuesto de fórmula (I) que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la afección y su gravedad, y la edad del mamífero a tratar, pero pueden determinarla de forma rutinaria los especialistas en la técnica teniendo en consideración su propio conocimiento y esta descripción.

20 "Modulación" o "modular" se refieren al tratamiento, prevención, supresión, potenciación o inducción de una función o condición. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden modular la hiperlipidemia disminuyendo los niveles de colesterol en un ser humano, suprimiendo de este modo la hiperlipidemia.

30 "Tratar" o "tratamiento" como se usan en este documento cubren el tratamiento de una patología asociada con la actividad de los receptores nucleares como se describe en este documento, en un mamífero, preferiblemente un ser humano, es incluye:

(i) prevenir la aparición de una patología asociada con la actividad de los receptores nucleares en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está

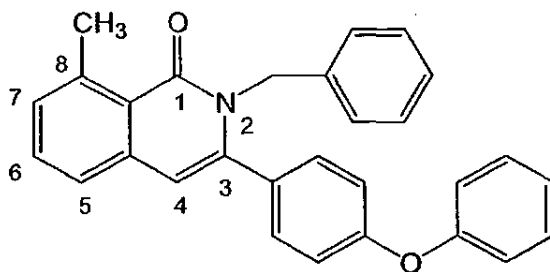
predisuesto a la afección pero aún no se ha diagnosticado que la tiene;

(ii) inhibir una patología asociada con la actividad de los receptores nucleares, es decir, detener su desarrollo; o

(iii) aliviar una patología asociada con la actividad de los receptores nucleares, es decir, causar la regresión de la afección.

Los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-, o como (*D*)- o (*L*)- para aminoácidos. Se entiende que la presente invención incluye todos estos posibles isómeros, así como sus formas recémica y ópticamente puras. Los isómeros (+) y (-) ópticamente activos, (*R*)- y (*S*)-, o (*D*)- y (*L*)- pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, tales como HPLC de fase inversa. Cuando los compuestos descritos en este documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y salvo que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos *E* y *Z*. Asimismo, también se pretende que estén incluidas todas las formas tautoméricas.

La nomenclatura usada en este documento para los compuestos de fórmula (I) es una forma modificada del sistema de nomenclatura I.U.P.A.C. donde los compuestos se nombran este documento como derivados del resto central de isoquinolinona. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) en la que *n* es 1 y *R*¹ es metilo en la posición 8, *R*² es 4-fenoxifenilo, y *R*³ es bencilo, es decir, el compuesto de la siguiente fórmula:



se nombra en este documento como 2-bencil-8-metil-3-(4-fenoxifenil)-2*H*-

isoquinolin-1-ona.

El término "aterosclerosis" se refiere a un proceso por el cual se forman placas ateroscleróticas dentro del revestimiento interno de la pared arterial, lo que conduce a enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas. Las enfermedades
5 cardiovasculares ateroscleróticas las pueden reconocer y entender los médicos de los campos pertinentes de la medicina, e incluyen sin limitación, reestenosis, cardiopatía coronaria (también conocida como arteriopatía cardíaca coronaria o cardiopatía isquémica), enfermedad cerebrovascular incluyendo apoplejía isquémica, demencia multi-infarto, y enfermedad de los vasos periféricos,
10 incluyendo claudicación intermitente, y disfunción eréctil.

El término "dislipidemia" se refiere a niveles anormales de lipoproteínas en el plasma sanguíneo incluyendo niveles deprimidos y/o elevados de lipoproteínas (por ejemplo, niveles elevados de lipoproteína de baja densidad, (LDL), lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y niveles deprimidos de lipoproteína de
15 alta densidad (HDL) (menos de 40 mg/dl).

Como se usa en este documento, "EC₅₀" se refiere a una dosificación, concentración o cantidad de un compuesto de ensayo particular que provoca una respuesta dependiente de la dosis al 50% de la expresión máxima de una respuesta particular que se induce, provoca o potencia por el compuesto de
20 ensayo particular.

El término "hiperlipidemia" se refiere a la presencia de un nivel anormalmente elevado de lípidos en la sangre. La hiperlipidemia puede aparecer en al menos tres formas: (1) hipercolesterolemia, es decir, un nivel elevado de colesterol LDL (120 mg/dl y superior); (2) hipertrigliceridemia, es decir, un nivel
25 elevado de triglicéridos; (150 mg/dl y superior) y (3) hiperlipidemia combinada, es decir, una combinación de hipercolesterolemia y hipertrigliceridemia.

Como se usa en este documento, "IC₅₀" se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto de ensayo particular que consigue una inhibición del 50% de una respuesta máxima, tal como la modulación de un
30 receptor nuclear, incluyendo la actividad LXR α o LXR β , en un ensayo que mide dicha respuesta.

Como se usa en este documento, "LXR α " se refiere a todas las formas en

mamíferos de dicho receptor incluyendo, por ejemplo, isoformas de corte y empalme alternativo e isoformas de origen natural. Las especies de LXR α representativas incluyen, sin limitación, las formas de rata (nº de acceso a GenBank NM_031627), ratón (nº de acceso a GenBank BC012646), y ser humano (nº de acceso a GenBank U22662) del receptor.

Como se usa en este documento, "LXR β " se refiere a todas las formas en mamífero de dicho receptor incluyendo, por ejemplo, isoformas de corte y empalme alternativo e isoformas de origen natural. Las especies de LXR β representativas incluyen, sin limitación, las formas de rata (nº de acceso a GenBank NM_031626), ratón (nº de acceso a GenBank NM_009473), y ser humano (nº de acceso a GenBank U07132) del receptor.

Como se usa en este documento "LXR" se refiere tanto a LXR α como a LXR β .

Las expresiones "obeso" y "obesidad" se refiere a un índice de masa corporal (IMC) mayor de 27,8 kg/m² para hombres y 27,3 kg/m² para mujeres (IMC igual a peso (kg)/altura (m²)).

B. Utilidad de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención muestran valiosas propiedades farmacológicas en mamíferos, y son particularmente útiles como agonistas, antagonistas, agonistas inversos, agonistas y antagonistas parciales selectivos de LXR, para el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con, o síntomas que surgen de las complicaciones de la alteración del transporte del colesterol, el transporte inverso del colesterol, el metabolismo de ácidos grasos, la absorción del colesterol, la re-absorción del colesterol, la secreción del colesterol, la excreción del colesterol, o el metabolismo del colesterol.

Estas enfermedades incluyen, por ejemplo, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, hiperlipoproteinemia, (véanse, por ejemplo, las publicaciones de solicitud de patente Nº WO 00/57915 y WO 00/37077), hiperglucemia, resistencia a la insulina, diabetes, lipodistrofia, obesidad, síndrome X (solicitud de patente de Estados Unidos Nº 20030073614, publicación de solicitud de patente internacional Nº WO 01/82917), exceso de deposición de lípidos en tejidos periféricos tales

como la piel (xantomas) (véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N° 6.184.215 y 6.187.814), apoplejía, enfermedad oclusiva periférica, pérdida de memoria (*Brain Research* (1997), Vol. 752, pág. 189-196), patologías del nervio óptico y la retina (es decir, degeneración macular, retinitis pigmentosa), reparación
5 de daños traumáticos al sistema nervioso central o periférico (*Trends in Neurosciences* (1994), Vol. 17, pág. 525-530), prevención del proceso degenerativo debido a la edad (*American Journal of Pathology* (1997), Vol. 151, pág. 1371-1377), enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer (véase, por ejemplo, publicación de solicitud de patente internacional N° WO 00/17334;
10 *Trends in Neurosciences* (1994), Vol. 17, pág. 525-530), prevención de neuropatías degenerativas que suceden en enfermedades tales como neuropatías diabéticas (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional N° WO 01/82917), esclerosis múltiple (*Annals of Clinical Biochem.* (1996), Vol. 33, N° 2, pág. 148-150), y enfermedades autoinmunes (*J. Lipid Res.* (1998), Vol. 39,
15 pág. 1740-1743).

También se proporciona el uso en el aumento de la expresión del casete de unión a ATP (ABCA1), (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional N° WO 00/78972) para aumentar de este modo el transporte inverso del colesterol en células de mamífero usando los compuestos y composiciones
20 reivindicados.

Por consiguiente, en otro aspecto, la invención también incluye el uso en el tratamiento para eliminar el colesterol de depósitos tisulares tales como placas ateroscleróticas o xantomas en un paciente con aterosclerosis o enfermedad cardiovascular aterosclerótica manifiesta por los signos clínicos de dicha
25 enfermedad, donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la presente invención.

Además, la presente invención también proporciona un uso en la prevención o reducción del riesgo de una primera o posterior aparición de un caso de enfermedad cardiovascular aterosclerótica incluyendo insuficiencia cardíaca
30 isquémica, apoplejía isquémica, demencia multi-infarto, y claudicación intermitente que comprende la administración de una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto o composición de la presente invención a un paciente en riesgo de dicho caso. El paciente puede que ya tenga enfermedad cardiovascular

aterosclerótica en el momento de la administración, o puede estar en riesgo de desarrollarla. Los factores de riesgo para desarrollar casos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica incluyen edad creciente (65 y más), género masculino, una historia familiar de casos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, elevado nivel sanguíneo de colesterol (especialmente LDL o colesterol "mal" sobre 100 mg/dl), consumo de tabaco y exposición al humo del tabaco, alta presión sanguínea, diabetes, obesidad e inactividad física.

En este documento también se contempla el uso de un compuesto de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos para tratar la aterosclerosis: agentes anti-hiperlipidémicos, agentes que elevan los niveles plasmáticos de HDL, agentes anti-hipercolesterolémicos, inhibidores de la biosíntesis del colesterol (tal como inhibidores de la HMG CoA reductasa, tales como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y rivastatina), inhibidores de la acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa (ACAT), probucol, raloxifeno, ácido nicotínico, niacinamida, inhibidores de la absorción del colesterol, secuestrantes de los ácidos biliares (tales como resinas de intercambio aniónico, o aminas cuaternarias (por ejemplo, colestiramina o colestipol)), inductores del receptor de lipoproteína de baja densidad, clofibrato, fenofibrato, benzofibrato, cipofibrato, gemfibrizol, vitamina B₆, vitamina B₁₂, vitaminas anti-oxidantes, β -bloqueantes, agentes anti-diabetes, antagonistas de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de la agregación plaquetaria, antagonistas del receptor de fibrinógeno, aspirina o derivados de ácido fólico.

En una realización, los compuestos de la invención se usan en combinación con un inhibidor de la biosíntesis del colesterol, particularmente un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. La expresión inhibidor de la HMG-CoA reductasa pretende incluir todas las sales, ésteres, ácidos libres y formas de lactona farmacéuticamente aceptables de compuestos que tienen actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa y, por lo tanto, el uso de dichas sales, ésteres, ácidos libres y formas de lactona se incluye dentro del alcance de esta invención. Los compuestos que tienen actividad inhibidora para la HMG-CoA reductasa pueden identificarse fácilmente usando ensayos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo,

se describen o revelan ensayos adecuados en la patente de Estados Unidos N° 4.231.938 y WO 84/02131. Los ejemplos de inhibidores de la HMG-CoA reductasa adecuados incluyen, aunque sin limitación, lovastatina (MEVACOR®; véase la patente de Estados Unidos N° 4.231.938); simvastatina (ZOCOR®; véase la
 5 patente de Estados Unidos N° 4.444.784); pravastatina sódica (PRAVACHOL®; véase la patente de Estados Unidos N° 4.346.227); fluvastatina sódica (LESCOL®; véase la patente de Estados Unidos N° 5.354.772); atorvastatina cálcica (LIPITOR®, véase la patente de Estados Unidos N° 5.273.995) y rivastatina (también conocida como cerivastatina; véase la patente de Estados Unidos N°
 10 5.177.080). Las formulas estructurales de estos y de inhibidores adicionales de la HMG-CoA reductasa que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención se describe en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs," *Chemistry & Industry*, pág. 85-89 (5 de febrero de 1996). En las realizaciones actualmente preferidas, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se
 15 selecciona entre lovastatina y simvastatina.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse para disminuir la hiperglucemia y la resistencia a la insulina, es decir, para tratar la diabetes (publicación de solicitud de patente internacional N° WO 01/82917), y en el tratamiento, prevención, o mejora de trastornos relacionados con, o que surgen
 20 como complicaciones de la diabetes, la hiperglucemia o la resistencia a la insulina incluyendo el grupo de patologías, afecciones o trastornos que componente el "síndrome X" (véase la solicitud de patente de Estados Unidos 20030073614) que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la presente invención a un paciente que necesita
 25 dicho tratamiento.

Además, la presente invención también proporciona el uso en la prevención o reducción del riesgo de desarrollar hiperglucemia, resistencia a la insulina, diabetes o síndrome X en un paciente, que comprende la administración de una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto o composición de la presente
 30 invención a un paciente en riesgo de dicho acontecimiento.

La diabetes mellitus, habitualmente llamada diabetes, se refiere a una enfermedad derivada de múltiples factores causantes y caracterizada por elevados niveles de glucosa en plasma, conocido como hiperglucemia. Véase, por ejemplo,

LeRoith, D. *et al.*, (eds.), DIABETES MELLITUS (Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa. EE.UU. 1996). De acuerdo con la American Diabetes Association, se estima que la diabetes mellitus afecta a aproximadamente el 6% de la población mundial. La hiperglucemia no controlada está asociada con una mortalidad aumentada y prematura debido a un riesgo aumentado de enfermedades macrovasculares y microvasculares, incluyendo nefropatía, neuropatía, retinopatía, hipertensión, enfermedad cerebrovascular y cardiopatía coronaria. Por lo tanto, el control de la homeostasis de la glucosa es un enfoque críticamente importante para el tratamiento de la diabetes.

- 10 Hay dos formas principales de diabetes: diabetes tipo 1 (antiguamente conocida como diabetes insulino-dependiente o IDDM); y diabetes tipo 2 (antiguamente conocida como diabetes no insulina-dependiente o NIDDM).

- La diabetes tipo 2 es una enfermedad caracterizada por resistencia a la insulina acompañada por una deficiencia relativa, en vez de absoluta, de insulina.
- 15 La diabetes tipo 2 puede variar desde resistencia predominante a la insulina con deficiencia relativa de insulina a deficiencia predominante de insulina con alguna resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina es la capacidad disminuida de la insulina de ejercer su acción biológica sobre un amplio intervalo de concentraciones. En individuos resistentes a la insulina, el cuerpo secreta cantidades anormalmente elevadas de insulina para compensar este defecto.
- 20 Cuando hay cantidades inadecuadas de insulina presentes para compensar la resistencia a la insulina y un control adecuado de la glucosa, se desarrolla un estado de tolerancia alterada a la glucosa. En una cantidad significativa de individuos, la secreción de insulina disminuye adicionalmente y sube el nivel plasmático de glucosa, provocando el estado clínico de la diabetes. La diabetes tipo 2 puede deberse a una profunda resistencia a la insulina que estimula los efectos reguladores sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos en los principales tejidos sensibles a la insulina: el músculo, el hígado y el tejido adiposo. Esta resistencia a la sensibilidad a la insulina provoca una activación insuficiente por la insulina de la captación, oxidación y almacenamiento de glucosa en el músculo y una represión inadecuada por la insulina de la lipólisis en el tejido adiposo y de la producción y secreción de glucosa en el hígado. En la diabetes tipo 2, los niveles de ácidos grasos libres a menudo están elevados en pacientes
- 30

obesos y algunos no obesos y está aumentada la oxidación lipídica.

El desarrollo prematuro de aterosclerosis y la tasa aumentada de enfermedades cardiovasculares y vasculares periféricas son rasgos característicos de pacientes con diabetes. La hiperlipidemia es un importante factor precipitante para estas enfermedades. La hiperlipidemia es una afección generalmente
 5 caracterizada por un aumento anormal en los niveles séricos de lípidos, por ejemplo, colesterol y triglicéridos, en el torrente sanguíneo y es un factor de riesgo importante en el desarrollo de aterosclerosis y cardiopatía. Para una revisión de los trastornos de metabolismo lipídico véase, por ejemplo, Wilson, J. *et al.*, (ed.),
 10 Disorders of Lipid Metabolism, Capítulo 23, *Textbook of Endocrinology*, 9ª Edición (W. B. Sanders Company, Philadelphia, Pa. EE.UU. 1998). La hiperlipidemia habitualmente se clasifica como hiperlipidemia primaria o secundaria. La hiperlipidemia primaria está generalmente causada por defectos genéticos, mientras que la hiperlipidemia secundaria está generalmente causada por otros
 15 factores, tales como diversas patologías, fármacos, y factores de la dieta. Como alternativa, la hiperlipidemia puede ser el resultado de una combinación de causas tanto primarias como secundarias de hiperlipidemia. Los elevados niveles de colesterol están asociados con varias patologías, incluyendo arteriopatía coronaria, angina pectoral, arteriopatía de la carótida, apoplejías, arteriosclerosis
 20 cerebral, y xantoma.

La dislipidemia, o niveles de anormales de lipoproteínas en el plasma sanguíneo, es un caso frecuente entre los diabéticos, y se ha demostrado que es una de las principales contribuciones a la incidencia aumentada de acontecimientos coronarios y muertes entre los sujetos diabéticos (véase, por
 25 ejemplo, Joslin, E. *Ann. Chim. Med.* (1927), Vol. 5, pág. 1061-1079). Los estudios epidemiológicos desde entonces han confirmado la asociación y han demostrado un aumento de varias veces en las muertes coronarias entre sujetos diabéticos en comparación con sujetos no diabéticos (véase, por ejemplo, Garcia, M. J. *et al.*, *Diabetes* (1974), Vol. 23, pág. 105-11 (1974); y Laakso, M. y Lehto, S., *Diabetes*
 30 *Reviews* (1997), Vol. 5, Nº 4, pág. 294-315). Se han descrito varias anomalías lipoproteicas entre los sujetos diabéticos (Howard B., *et al.*, *Arteriosclerosis* (1978), Vol. 30, pág. 153-162).

Los compuestos de la invención también pueden usarse de forma eficaz en

combinación con uno o más agentes activos contra la diabetes adicionales dependiendo de la terapia diana deseada (véase, por ejemplo, Turner, N. *et al.*, *Prog. Drug Res.* (1998), Vol. 51, pág. 33-94; Haffner, S., *Diabetes Care* (1998), Vol. 21, pág. 160-178; y DeFronzo, R. *et al.* (eds.), *Diabetes Reviews* (1997), Vol. 5, Nº 4). Varios estudios han investigado los beneficios de las terapias de combinación con agentes orales (véase, por ejemplo, Mahler, R., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1999), Vol. 84, pág. 1165-71; United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 28, *Diabetes Care* (1998), Vol. 21, pág. 87-92; Bardin, C. W. (ed.), *CURRENT THERAPY IN ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM*, 6ª Edición (Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, Mo. 1997); Chiasson, J. *et al.*, *Ann. Intern. Med.* (1994), Vol. 121, pág. 928-935; Coniff, R. *et al.*, *Clin. Ther.* (1997), Vol. 19, pág. 16-26; Coniff, R. *et al.*, *Am. J. Med.* (1995), Vol. 98, pág. 443-451; Iwamoto, Y. *et al.*, *Diabet. Med.* (1996), Vol. 13, pág. 365-370; Kwiterovich, P., *Am. J. Cardiol* (1998), Vol. 82 (12A), pág. 3U-17U). Estos estudios indican que la diabetes y la modulación de la hiperlipidemia pueden mejorarse adicionalmente por la adición de un segundo agente al régimen terapéutico.

Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos para tratar la diabetes: sulfonilureas (tales como clorpropamida, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, gliburida, gliclazida, glinasa, glimepirida, y glipizida), biguanidas (tales como metformina), tiazolidinadionas (tales como ciglitazona, pioglitazona, troglitazona, y rosiglitazona), y sensibilizantes a la insulina relacionados, tales como activadores selectivos y no selectivos de PPAR α , PPAR β y PPAR γ ; deshidroepiandrosterona (también mencionada como DHEA o su éster de sulfato conjugado, DHEA-SO₄); antiglucocorticoides; inhibidores de TNF α ; inhibidores de α -glucosidasa (tales como acarbosa, miglitol, y voglibosa), pramlintida (un análogo sintético de la hormona humana amilina), otros secretagogos de insulina (tales como repaglinida, gliquidona, y nateglinida), insulina, así como los agentes terapéuticos analizados anteriormente para tratar la aterosclerosis.

Esta invención proporciona adicionalmente el uso de los compuestos de la invención para tratar la obesidad, así como las complicaciones de la obesidad. La obesidad está ligada a una diversidad de afecciones médicas incluyendo la

diabetes y la hiperlipidemia. La obesidad también es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de diabetes tipo 2 (véase, por ejemplo, Barrett-Conner, E., *Epidemol. Rev.* (1989), Vol. 11, pág. 172-181; y Knowler, *et al.*, *Am. J Clin. Nutr.* (1991), Vol. 53, pág. 1543-1551).

5 Además, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con agentes usados en el tratamiento de la obesidad o trastornos relacionados con la obesidad. Dichos agentes incluyen, aunque sin limitación, fenilpropanolamina, fentermina, dietilpropión, mazindol, fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, agentes agonistas del adreno-receptor β_3 ;
10 sibutramina, inhibidores de la lipasa gastrointestinal (tales como orlistat), y leptinas. Otros agentes usados para tratar la obesidad o trastornos relacionados con la obesidad incluyen neuropéptido Y, enterostatina, colecitoquinina, bombesina, amilina, receptores de histamina H_3 , modulares del receptor de dopamina D_2 , hormona estimuladora de melanocitos, factor de liberación de
15 corticotropina, galanina y ácido gamma aminobutírico (GABA).

C. Evaluación de la utilidad de los compuestos de la invención

Están disponibles procedimientos fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos convencionales para ensayar los compuestos para identificar aquellos que tienen actividades biológicas que modulan la actividad de los receptores nucleares,
20 incluyendo los LXR ($LXR\alpha$ y $LXR\beta$). Dichos ensayos incluyen, por ejemplo, ensayos bioquímicos tales como ensayos de unión, ensayos de polarización de la fluorescencia, ensayos de reclutamiento de co-activadores basados en FRET (véase, en líneas generales, Glickman *et al.*, *J. Biomolecular Screening* (2002), Vol. 7, Nº 1, pág. 3-10), así como ensayos basados en células incluyendo el
25 ensayo de co-transfección, el uso de quimeras LBD-Gal 4 y ensayos de interacción proteína-proteína (véase, Lehmann. *et al.*, *J. Biol Chem.* (1997), Vol. 272, Nº 6, pág. 3137-3140).

Están disponibles en el mercado sistemas de exploración de alto rendimiento (véase, por ejemplo, Zymark Corp., Hopkinton, MA; Air Technical
30 Industries, Mentor, OH; Beckman Instruments Inc., Fullerton, CA; Precision Systems, Inc., Natick, MA) que posibilitan realizar estos ensayos en un modo de alto rendimiento. Estos sistemas típicamente automatizan procedimientos

completos, incluyendo todo el pipeteado de muestras y reactivos, la dosificación de líquidos, las incubaciones temporizadas, y las lecturas finales de la microplaca en el o los detectores apropiados para el ensayo. Estos sistemas configurables proporcionan alto rendimiento y un rápido inicio así como un elevado grado de flexibilidad y adecuación. Los fabricantes de dichos sistemas proporcionan protocolos detallados para diversos sistemas de alto rendimiento. Por tanto, por ejemplo, Zymark Corp. proporciona boletines técnicos que describen sistemas de exploración para detectar la modulación de la transcripción génica o la unión de ligando.

Se prefieren ensayos que no requieren etapas de lavado o de separación de líquidos para dichos sistemas de exploración de alto rendimiento e incluyen ensayos bioquímicos tales como ensayos de polarización de la fluorescencia (véase, por ejemplo, Owicki, J., *Biomol. Screen* (octubre de 2000), Vol. 5, Nº 5, pág. 297), ensayos de proximidad de centelleo (SPA) (véase, por ejemplo, Carpenter *et al.*, *Methods Mol. Biol.* (2002), Vol 190, pág. 31-49) y transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) o ensayos de reclutamiento de co-activadores basados en FRET resuelta en el tiempo (Mukherjee *et al.*, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* (julio de 2002); Vol. 81, Nº 3, pág. 217-25; Zhou *et al.*, *Mol. Endocrinol.* (octubre de 1998), Vol. 12, Nº 10, pág. 1594-604). Generalmente dichos ensayos pueden realizarse usando el receptor de longitud completa, o el dominio de unión a ligando (LBD) aislado. En el caso de LXR α el LBD comprende los aminoácidos 188-447, para LXR β el LBD comprende los aminoácidos 198-461, y para FXR, el LBD comprende los aminoácidos 244 a 472 de la secuencia de longitud completa.

Si está disponible un ligando marcado de forma fluorescente, los ensayos de polarización de la fluorescencia proporcionan un modo para detectar la unión de compuestos al receptor nuclear de interés midiendo los cambios en la polarización de la fluorescencia que sucede como resultado del desplazamiento de un cantidad traza del ligando marcador por el compuesto. Además, este enfoque también puede usarse para controlar la asociación dependiente de ligando de un péptido co-activador marcado de forma fluorescente con el receptor nuclear de interés para detectar la unión de ligando al receptor nuclear de interés.

La capacidad de un compuesto de unirse a un receptor, o un complejo heterodimérico con RXR, también puede medirse en un formato de ensayo homogéneo evaluando el grado al que el compuesto puede competir con un ligando radiomarcado con afinidad conocida por el receptor usando un ensayo de proximidad de centelleo (SPA). En este enfoque, la radiactividad emitida por un compuesto radiomarcado (por ejemplo, [^3H] 24,25 epoxicolesterol) genera una señal óptica cuando se pone en cercana proximidad a un agente de centelleo tal como una perla que contiene cobre YSI, al que está unido el receptor nuclear. Si el compuesto radiomarcado se desplaza del receptor nuclear, la cantidad de luz emitida desde el agente de centelleo unido al receptor nuclear disminuye, y esto puede detectarse fácilmente usando lectores de placas de centelleo líquido en microplacas convencionales tales como, por ejemplo, un lector Wallac MicroBeta.

La heterodimerización de LXR con RXR α también puede medirse por transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET), o FRET resuelta en el tiempo, para controlar la capacidad de los compuestos proporcionados en este documento de unirse a LXR u otros receptores nucleares. Ambos enfoques dependen del hecho de que la transferencia de energía desde una molécula donante hasta una molécula receptora solamente sucede cuando el donante y el aceptor están en cercana proximidad. Típicamente el LBD purificado del receptor nuclear de interés se marca con biotina, después se mezcla con cantidades estequiométricas de estreptavidina marcada con europio (Wallac Inc.), y el LBD purificado de RXR α se marca con un fluoróforo adecuado tal como CY5TM. Se mezclan juntas cantidades equimolares de cada LBD modificado y se deja que se equilibre durante al menos 1 hora antes de la adición de concentraciones variables o constantes de la muestra para la que tiene que determinarse la afinidad. Después del equilibrado, se cuantifica la señal fluorescente resuelta en el tiempo usando un lector de placa fluorescente. Después puede estimarse la afinidad del compuesto a partir de una representación de la fluorescencia frente a la concentración de compuesto añadida.

Este enfoque también puede explotarse para medir la interacción dependiente de ligando de un péptido co-activador con un receptor nuclear para caracterizar la actividad agonista o antagonista de los compuestos descritos en

este documento. Típicamente, el ensayo en este caso implica el uso de una proteína de fusión recombinante de glutatión-S-transferasa (GST)-dominio de unión a ligando (LBD) del receptor nuclear y un péptido biotinilado sintético secuenciado derivado del dominio de interacción con el receptor de un péptido co-activador tal como el co-activador del receptor de esteroides 1 (SRC-1). Típicamente GST-LBD se marca con un quelato de europio (donante) mediante un anticuerpo anti-GST marcado con europio, y el péptido co-activador se marca con alofocianina mediante un enlace estreptavidina-biotina.

En presencia de un agonista para el receptor nuclear, el péptido se recluta al GST-LBD poniendo europio y alofocianina en cercana proximidad para posibilitar la transferencia de energía desde el quelato de europio a la alofocianina. Después de la excitación del complejo con luz a 340 nm, la energía de excitación absorbida por el quelato de europio se transmite al resto de alofocianina provocando la emisión a 665 nm. Si el quelato de europio no se pone en cercana proximidad al resto de alofocianina, hay poca o ninguna transferencia de energía y la excitación del quelato de europio provoca emisión a 615 nm. Por tanto, la intensidad de la luz emitida a 665 nm da una indicación de la fuerza de la interacción proteína-proteína. La actividad de un antagonista de un receptor nuclear puede medirse determinando la capacidad de un compuesto de inhibir de forma competitiva (es decir, IC_{50}) la actividad de un agonista para el receptor nuclear.

Además, puede usarse de forma satisfactoria una diversidad de metodologías de ensayo basadas en células en ensayos de exploración para identificar y formar un perfil de la especificidad de los compuestos de la presente invención. Estos enfoques incluyen el ensayo de co-transfección, ensayos de translocación, ensayos de complementación y el uso de tecnologías de activación de genes para sobre-expresar receptores nucleares endógenos.

Existen tres variantes básicas de la estrategia de ensayo de co-transfección, ensayos de co-transfección usando un receptor nuclear de longitud completa, ensayos de co-transfección usando receptores nucleares quiméricos que comprenden el dominio de unión a ligando del receptor nuclear de interés fusionado a un dominio de unión a ADN heterólogo, y ensayos basados en el uso del sistema de ensayo doble híbrido de mamíferos.

El ensayo de co-transfección básico se basa en la co-transfección en la célula de un plásmido de expresión para que exprese el receptor nuclear de interés en la célula con un plásmido informador que comprende un gen informador cuya expresión está bajo el control de una secuencia de ADN que es capaz de interaccionar con ese receptor nuclear (véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N° 5.071.773; 5.298.429 y 6.416.957). El tratamiento de las células transfectadas con un agonista para el receptor nuclear aumenta la actividad transcripcional de ese receptor que se refleja por un aumento en la expresión del gen informador que puede medirse por una diversidad de procedimientos convencionales.

Para aquellos receptores que funcionan como heterodímeros con RXR, tales como los LXR, el ensayo de co-transfección típicamente incluye el uso de plásmidos de expresión tanto para el receptor nuclear de interés como para RXR. Los ensayos de co-transfección típicos requieren acceso al receptor nuclear de longitud completa y a elementos de respuesta adecuados que proporcionan suficiente sensibilidad y especificidad de exploración para el receptor nuclear de interés.

Típicamente, el plásmido de expresión comprende: (1) un promotor, tal como un promotor de la región temprana de SV40, el promotor de tk o el promotor de la fosfoglicerato quinasa (pgk) de HSV, el promotor de CMV, el promotor de $Sr\alpha$ u otros elementos de control adecuados conocidos en la técnica, (2) una secuencia polinucleotídica clonada, tal como un ADNc que codifica un receptor, co-factor, o fragmento del mismo, ligado al promotor en orientación con sentido de modo que la transcripción a partir del promotor produzca un ARN que codifique una proteína funcional, y (3) una secuencia de poliadenilación. Por ejemplo y sin limitación, un casete de expresión de la invención puede comprender los vectores de clonación de expresión de ADNc, u otros vectores de expresión preferidos conocidos y disponibles en el mercado de proveedores tales como Invitrogen, (CA), Stratagene, (CA) o Clontech, (CA). Como alternativa también pueden usarse vectores de expresión desarrollador por grupos académicos tales como los vectores pCMX originalmente desarrollador en el Evans lab (Willey et al. Genes & Development 9 1033-1045 (1995)).

Las secuencias reguladoras de la transcripción en un casete de expresión las selecciona el facultativo en base a la aplicación pretendida; dependiendo del uso específico, la regulación de la transcripción puede emplear un promotor o secuencia de control inducible, represivo, constitutivo, específico de tipo celular, específico de la fase de desarrollo, específico de sexo, o u otro tipo deseado de promotor o secuencia de control.

Como alternativa, el plásmido de expresión puede comprender una secuencia de activación para activar o aumentar la expresión de una secuencia cromosómica endógena. Dichas secuencias de activación incluyen, por ejemplo, un motivo de dedos de zinc sintético (por ejemplo, véanse las patentes de Estados Unidos 6.534.261 y 6.503.7171) o un promotor fuerte o secuencia potenciadora junto con una secuencia de dirección para posibilitar la recombinación homóloga o no homóloga de la secuencia de activación cadena arriba del gen de interés.

Los genes que codifican las siguientes proteínas descritas previamente de longitud completa, que son adecuados para su uso en los estudios de co-transfección y la formación de perfiles de los compuestos descritos en este documento, incluyen LXR α humano (nº de acceso U22662), LXR β humano (nº de acceso U07132), FXR de rata (nº de acceso U18374), FXR humano (nº de acceso NM_005123), RXR α humano (nº de acceso NM_002957), RXR β humano (nº de acceso XM_042579), RXR γ humano (nº de acceso XM_053680), PPAR α humano (nº de acceso X57638) y PPAR δ humano (nº de acceso U10375). Todos los números de acceso en esta solicitud se refieren a números de acceso a GenBank.

Los plásmidos informadores pueden construirse usando técnicas de biología molecular convencionales colocando ADNc que codifica el gen informador cadena abajo de un promotor mínimo adecuado. Por ejemplo, pueden construirse plásmidos informadores de luciferasa colocando ADNc que codifica la luciferasa de luciérnaga (típicamente con el intrón t pequeño y la cola poli-A de de SV40, (de Wet et al., (1987) Mol. Cell. Biol. 7 725-735)) cadena abajo del promotor de la timidina quinasa de herpes virus (localizado en los restos nucleotídicos -105 a +51 de la secuencia de nucleótidos de la timidina quinasa, obtenido, por ejemplo, del plásmido pBLCAT2 (Luckow y Schutz (1987) Nucl. Acid. Res. 15 5490-5494)) que está unido a su vez al elemento de respuesta (RE) apropiado.

La elección del elemento de respuesta a hormonas depende del tipo de ensayo a usar. En el caso del uso del LXR α o LXR β de longitud completa, típicamente se usaría un plásmido informado que comprende un RE de LXR conocido tal como, por ejemplo, en un plásmido informador tal como LXREx1-tk-
 5 luciferasa (véase la patente de Estados Unidos Nº 5.747.661, que se incorpora por la presente por referencia). En el caso de una fusión LXR α o LXR β -LBD-Gal4, se usarían secuencias de activación cadena arriba (UAS) de GAL4. Típicamente la UAS de GAL4 comprendería la secuencia 5'CGGRNNRCYNYNCNCCG-3', donde Y = C o T, R =A o G, y N = A, C, T o G, y estaría presente en forma de una
 10 repetición en tándem de 4 copias.

Los especialistas en la técnica conocen numerosos métodos para co-transfectar los plásmidos de expresión e informados y pueden usarse para el ensayo de co-transfección para introducir los plásmidos en un tipo celular adecuado. Típicamente dicha célula no expresará de forma endógena receptores
 15 nucleares que interaccionen con los elementos de respuesta usados en el plásmido informador.

En la técnica se conocen numerosos sistemas de genes informadores e incluyen, por ejemplo, la fosfatasa alcalina (véase, Berger, J., *et al.*, Gene (1988), Vol. 66, pág. 1-10; y Kain, S.R., *Methods. Mol. Biol.* (1997), Vol. 63, pág. 49-60), la
 20 β -galactosidasa (véase la patente de Estados Unidos Nº 5.070.012, expedida el 3 de diciembre de 1991 de Nolan *et al.*, y Bronstein, I., *et al.*, *J. Chemilum. Biolum.* (1989), Vol. 4, pág. 99-111), la cloranfenicol acetiltransferasa (véase Gorman *et al.*, *Mol. Cell Biol.* (1982), Vol. 2, pág. 1044-51), la β -glucuronidasa, la peroxidasa, la β -lactamasa (patentes de Estados Unidos Nº 5.741.657 y 5.955.604),
 25 anticuerpos catalíticos, luciferasas (patentes de Estados Unidos 5.221.623; 5.683.888; 5.674.713; 5.650.289; y 5.843.746) y proteínas fluorescentes de forma natural (Tsien, R.Y., *Annu. Rev. Biochem.* (1998), Vol. 67, pág. 509-44).

El uso de quimeras que comprenden el dominio de unión a ligando (LBD) del receptor nuclear de interés con un dominio de unión a ADN (DBD) heterólogo
 30 aumenta la versatilidad de los ensayos basados en células dirigiendo la activación del receptor nuclear en cuestión a elementos de unión a ADN definidos reconocidos por un dominio de unión a ADN definido (véase el documento

W095/18380). Este ensayo aumenta la utilidad de los ensayos de co-transfección basados en células en casos en los que la respuesta biológica o la ventana de exploración usando el dominio de unión a ADN nativo no es satisfactoria.

En general, la metodología es similar a la usada con el ensayo de co-transfección básico, excepto en que se usa la construcción quimérica en lugar del receptor nuclear de longitud completa. Como con el receptor nuclear de longitud completa, el tratamiento de las células transfectadas con un agonista para el LBD del receptor nuclear aumenta la actividad transcripcional del dominio de unión a ADN heterólogo, que se refleja por un aumento en la expresión del gen informador como se ha descrito anteriormente. Típicamente, para dichas construcciones quiméricas, se usan dominios de unión a ADN de receptores nucleares definidos, o de reguladores de la transcripción derivados de levaduras o bacterias tales como los miembros de las superfamilias GAL 4 y Lex A / UmuD.

Un tercer ensayo basado en células de utilidad para explorar compuestos de la presente invención es un ensayo doble híbrido de mamíferos que mide la capacidad del receptor nuclear de hormonas de interaccionar con un cofactor en presencia de un ligando (véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos Nº US 5.667.973, 5.283.173 y 5.468.614). El enfoque básico es crear tres construcciones plasmídicas que posibiliten la interacción del receptor nuclear con la proteína de interacción a acoplar a un producto de lectura transcripcional dentro de una célula viva. La primera construcción es un plásmido de expresión para expresar una proteína de fusión que comprende la proteína de interacción, o una parte de esa proteína que contiene el dominio de interacción, fusionada a un dominio de unión a ADN de GAL4. El segundo plásmido de expresión comprende ADN que codifica el receptor nuclear de interés fusionado a un fuerte dominio de activación de la transcripción tal como VP16, y la tercera construcción comprende el plásmido informador que comprende un gen informador con un promotor mínimo y las secuencia de activación cadena arriba de GAL4.

Una vez se han introducido los tres plásmidos en una célula, el dominio de unión a ADN de GAL4 codificado en la primera construcción permite la unión específica de la proteína de fusión a sitios de GAL4 cadena arriba de un promotor mínimo. Sin embargo, como el dominio de unión a ADN de GAL4 típicamente no tiene propiedades de una fuerte activación de la transcripción en aislamiento, la

expresión del gen informador sucede solamente a un nivel bajo. En presencia de un ligando, la proteína de fusión de receptor nuclear-VP16 puede unirse a la proteína de fusión de GAL4-proteína de interacción poniendo el fuerte activador de la transcripción VP16 en cercana proximidad a los sitios de unión de GAL4 y la
 5 región promotor mínima del gen informador. Esta interacción potencia significativamente la transcripción del gen informador que puede medirse para diversos genes informadores como se ha descrito anteriormente. La transcripción del gen informador por tanto está dirigida por la interacción de la proteína de interacción y el receptor nuclear de interés en un modo dependiente de ligando.

10 Cualquier compuesto que sea un candidato para la activación de LXR α o LXR β puede ensayarse por estos métodos. Generalmente, los compuestos se ensayan a varias concentraciones diferentes para optimizar las oportunidades de que se detecte y reconozca la activación del receptor si está presente. Típicamente los ensayos se realizan por triplicado y varían dentro de un error
 15 experimental en menos del 15%. Cada experimento se repite típicamente tres o más veces con resultados similares.

La actividad del gen informador puede normalizarse convenientemente al control interno y representarse los datos como el factor de activación en relación a las células no tratadas. Puede incluirse un compuesto de control positivo
 20 (agonista) junto con DMSO como los controles alto y bajo para la normalización de los datos de ensayo. Asimismo, la actividad antagonista puede medirse determinando la capacidad de un compuesto de inhibir completamente la actividad de un agonista.

Además, los compuestos y composiciones pueden evaluarse para su
 25 capacidad de aumentar o disminuir la expresión de genes conocidos a modular por LXR α o β y otros receptores nucleares *in vivo*, usando transferencia de Northern, RT-PCR o análisis de microseries de oligonucleótidos para analizar los niveles de ARN. Puede usarse análisis de transferencia de Western para medir la expresión de las proteínas codificadas por genes diana de LXR. Los genes que se
 30 sabe que están regulados por los LXR incluyen los transportadores de casete de unión a ATP ABCA1, ABCG1, ABCG5, ABCG8, el gen de la proteína de unión al elemento de respuesta a esterol 1c (SREBP1c), la estearoil CoA desaturasa 1

(SCD-1) y el gen de la apolipoproteína apoE (ApoE).

Existen modelos animales establecidos para varias enfermedades de relevancia directa para los compuestos reivindicados y estos pueden usarse para perfilar y caracterizar adicionalmente los compuestos reivindicados. Estos sistemas modelo incluyen la dislipidemia diabética usando ratas Zucker (fa/fa) o ratones (db/db), la hiperlipidemia espontánea usando ratones deficientes en apolipoproteína E (ApoE^{-/-}), la hiperlipidemia inducida por la diente, usando ratones deficientes en el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDR^{-/-}) y la aterosclerosis usando ratones tanto Apo E^{-/-} como LDL^{-/-} alimentados con una dieta occidental (21% de grasa, 0,05% de colesterol). Además pueden usarse modelos animales de LXR o FXR (por ejemplo, ratones knockout) para evaluar adicionalmente los compuestos y composiciones presentes *in vivo* (véase, por ejemplo, Peet, *et al.*, *Cell* (1998), Vol. 93, pág. 693-704, y Sinai, *et al.*, *Cell* (2000), Vol. 102, pág. 731-744).

15 D. Administración de los compuestos de la invención

La administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede realizarse mediante cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes para que sirvan para utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse combinando un compuesto de la invención con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y pueden formularse en preparaciones en forma sólida, semi-sólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas, y aerosoles. Las vías típicas para administrar dichas composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, por inhalación, parenteral, sublingual, rectal, vaginal, e intranasal. El término parenteral como se usa en este documento incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan de tal modo que permitan que los ingredientes activos contenidos en las mismas estén biodisponibles después de la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente adoptan la forma de

una o más unidades de dosificación donde, por ejemplo, un comprimido puede ser una unidad de dosificación sencilla, y un recipiente de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede albergar una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos existentes para preparar dichas formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes para los especialistas en esta técnica; por ejemplo, véase *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a Ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990). La composición a administrarse contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una patología asociada con la actividad de un receptor nuclear de acuerdo con los contenidos de esta invención.

Una composición farmacéutica de la invención puede estar en forma de un sólido o un líquido. En un aspecto, el o los vehículos son particulados, de modo que las composiciones están, por ejemplo, en forma de comprimido o polvo. El o los vehículos pueden ser líquidos, siendo las composiciones, por ejemplo, un jarabe oral, un líquido inyectable o un aerosol, que es útil en, por ejemplo, administración por inhalación.

Cuando se pretende para administración oral, la composición farmacéutica está preferiblemente en forma sólida o líquida, donde se incluyen formas semi-sólidas, semi-líquidas, en suspensión y gel dentro de las formas consideradas en este documento como sólidas o líquidas.

Como composición sólida para administración oral, la composición farmacéutica puede formularse en un polvo, gránulo, comprimido, píldora, cápsula, chicle u oblea. Dicha composición sólida típicamente contendrá uno o más diluyentes inertes o vehículos comestibles. Además, puede estar presente uno o más de los siguientes: aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes disgregantes tales como ácido algínico, alginato sódico, Primogel, o almidón de maíz; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; emolientes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja; y un agente colorante.

Cuando la composición farmacéutica está en forma de una cápsula, por

ejemplo, una cápsula de gelatina, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o aceite.

La composición farmacéutica puede estar en forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser para administración oral o para suministro por inyección, como dos ejemplos. Cuando se pretende para administración oral, la composición preferida contiene, además de los presentes compuestos, uno o más de un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y potenciador del sabor. En una composición pretendida para administrarse por inyección, puede incluirse uno o más de un tensioactivo, conservante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, tampón, estabilizador y agente isotónico.

Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención, sean soluciones o suspensiones, pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, preferiblemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro sódico isotónico, aceites fijados tales como mono o diglicéridos sintéticos que pueden servir como disolvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminatetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales multi-dosis hechas de vidrio o plástico. La solución salina fisiológica es un adyuvante preferido. Una composición farmacéutica inyectables es preferiblemente estéril.

Una composición farmacéutica líquida de la invención pretendida para administración parenteral u oral debe contener una cantidad de un compuesto de la invención tal que se obtenga una dosificación adecuada. Típicamente, esta cantidad de al menos el 0,01% de un compuesto de la invención en la composición. Cuando se pretende para administración oral, esta cantidad puede variarse para que esté entre el 0,1 y aproximadamente el 70% del peso de la composición. Las composiciones farmacéuticas orales preferidas contienen entre aproximadamente el 4% y aproximadamente el 50% del compuesto de la

invención. Las composiciones y preparaciones farmacéuticas preferidas de acuerdo con la presente invención se preparan de tal modo que una unidad de dosificación parenteral contenga entre el 0,01 y el 1% en peso del compuesto de la invención.

5 La composición farmacéutica de la invención puede pretenderse para administración tópica, en cuyo caso el vehículo puede comprender adecuadamente una base de solución, emulsión, pomada o gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abejas, aceite mineral, diluyentes tales como agua y
10 alcohol, y emulsionantes y estabilizadores. Puede haber agentes espesantes presentes en una composición farmacéutica para administración tópica. Si se pretende para administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o un dispositivo de iontoforesis. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración del compuesto de la invención de
15 aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10% p/v (peso por unidad de volumen).

 La composición farmacéutica de la invención puede pretenderse para administración rectal, en forma de, por ejemplo, un supositorio, que se fundirá en el recto y liberará el fármaco. La composición para administración rectal puede
20 contener una base oleaginosa como excipiente no irritante adecuado. Dichas bases incluyen, sin limitación, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.

 La composición farmacéutica de la invención puede incluir diversos materiales, que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que formar una
25 cubierta de recubrimiento alrededor de los ingredientes activos. Los materiales que forman la cubierta de recubrimiento son típicamente inertes, y pueden seleccionarse entre, por ejemplo, azúcar, goma laca, y otros agentes de recubrimiento entérico. Como alternativa, los ingredientes activos pueden encerrarse en una cápsula de gelatina.

30 La composición farmacéutica de la invención en forma sólida o líquida puede incluir un agente que se una al compuesto de la invención y ayude de este modo en el suministro del compuesto. Los agentes adecuados que pueden actuar en este sentido incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína o un

liposoma.

La composición farmacéutica de la invención puede constar de unidades de dosificación que pueden administrar en forma de un aerosol. El término aerosol se usa para indicar una diversidad de sistemas que varían desde aquellos de naturaleza coloidal hasta los sistemas que constan de envase presurizados. El suministro puede ser por un gas licuado o comprimido o por un sistema de bomba adecuado que dosifica los ingredientes activos. Los aerosoles de compuestos de la invención pueden suministrarse en sistemas de una fase, bi-fásicos, o tri-fásicos para suministrar el o los ingredientes activos. El suministro del aerosol incluye el recipiente necesario, activadores, válvulas o sub-recipientes, que juntos pueden formar un kit. Un especialista en la técnica, sin experimentación excesiva puede determinar los aerosoles preferidos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse por metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica pretendida para administrarse por inyección puede prepararse combinando un compuesto de la invención con agua destilada estéril de modo que se forme una solución. Puede añadirse un tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interaccionan de forma no covalente con el compuesto de la invención para facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de suministro acuoso.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variará dependiendo de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y duración de acción del compuesto; la edad, peso corporal, salud general, sexo, y dieta del paciente; el modo y tiempo de administración; la velocidad de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o afección particular; y la terapia a la que está sometido el sujeto. Generalmente, una dosis diaria terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; preferiblemente, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día; y mucho más preferiblemente, de

aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 7,5 mg/kg de peso corporal por día.

Los compuestos de la invención, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden administrarse simultáneamente con, antes de, o después de la administración de uno o más de los agentes terapéuticos descritos anteriormente en la utilidad de los compuestos de la invención. Dicha terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de la invención y uno o más agentes activos adicionales, así como la administración del compuesto de la invención y cada agente activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica diferente. Por ejemplo, un compuesto de la invención y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa pueden administrarse juntos al paciente en una única composición de dosificación oral tal como un comprimido o cápsula, o cada agente puede administrar en formulaciones de dosificación oral diferentes. Cuando se usan formulaciones de dosificación diferentes, los compuestos de la invención y uno o más agentes activos adicionales pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo, es decir, de forma concurrente, o en momentos escalonados por separado, es decir, secuencialmente; se entiende que la terapia de combinación incluye todos estos regímenes.

La información de dosificación para inhibidores de la HMG-CoA reductasa es bien conocida en la técnica, ya que varios inhibidores de la HMG-CoA reductasa están comercializados en los Estados Unidos. En particular, las cantidades diarias de dosificación del inhibidor de la HMG-CoA reductasa pueden ser iguales o similares a las cantidades que se emplean para el tratamiento anti-hipercolesterolémico y que se describen en la *Physicians' Desk Reference* (PDR). Por ejemplo, véase la 50^a Ed. de la PDR, 1996 (Medical Economics Co); en particular, véase en la página 216 el encabezado "Hypolipidemics", sub-encabezado "HMG-CoA Reductase Inhibitors", y las páginas de referencia citadas en el mismo. Preferiblemente, la cantidad de dosificación oral del inhibidor de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 1 a 200 mg/día y, más preferiblemente, de aproximadamente 5 a 160 mg/día. Sin embargo, las cantidades de dosificación variarán dependiendo de la potencia del inhibidor específico de la HMG-CoA reductasa usado así como de otros factores indicados anteriormente. Un inhibidor de la HMG-CoA reductasa que tiene potencia

suficientemente mayor puede darse en dosificaciones diarias por debajo de los miligramos.

Como ejemplos, la cantidad de dosificación diaria para simvastatina puede seleccionarse entre 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg y 160 mg; para lovastatina, 5 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg; para fluvastatina sódica, 20 mg, 40 mg y 80 mg; y para pravastatina sódica, 10 mg, 20 mg, y 40 mg. La cantidad de dosificación diaria para atorvastatina cálcica puede estar en el intervalo de 1 mg a 160 mg y, más particularmente, de 5 mg a 80 mg. La administración oral puede ser en una 10 única dosis o en dosis divididas de dos, tres, o cuatro veces al día, aunque se prefiere una única dosis diaria del inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

E. Realizaciones preferidas de los compuestos de la invención

De los compuestos de la invención, expuestos anteriormente en el sumario de la invención, un grupo preferido de compuestos es aquellos compuestos en los que:

15 n es de 0 a 4;

cada R^1 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, ciano, nitro, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-$ 20 $N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

R^2 es alquinilo opcionalmente sustituido con $-Si(R^4)_3$, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo opcionalmente sustituido,

R^3 es alquilo o cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con uno o más 25 sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

30 o R^3 es aralquilo donde el grupo arilo del sustituyente aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo

opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

o R^3 es heteroarilalquilo donde el grupo heteroarilo del sustituyente heteroalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, y aralquilo;

cada R^6 es un enlace directo o una cadena alquileo lineal o ramificada; y R^7 es hidrógeno o aralquilo.

De este grupo preferido de compuestos, un subgrupo preferido de compuestos es aquellos compuestos en los que:

n es de 0 a 4;

cada R^1 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, halo, haloalquilo o hidroxil;

R^2 es alquínilo opcionalmente sustituido con $-Si(R^4)_3$, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo opcionalmente sustituido,

R^3 es bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

10 cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

15 R^5 se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, y aralquilo;

cada R^6 es un enlace directo o una cadena alquilenos lineal o ramificada; y R^7 es hidrógeno.

De este subgrupo preferido de compuestos, una clase preferida de compuestos es aquellos compuestos en los que:

n es 0;

R^2 es etinilo opcionalmente sustituido con $-Si(R^4)_3$, hidroxialquilo, fenilo o ciclohexilo opcionalmente sustituido con hidroxilo,

25 R^3 es bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo y arilo; y

cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, metilo, fenilo y bencilo.

De esta clase preferida de compuestos, los compuestos preferidos se seleccionan entre el grupo compuesto por los siguientes:

30 2-bifenil-4-ilmetil-3-trimetilsilaniletinil-2H-isoquinolin-1-ona;
2-(2,4-dimetilbencil)-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-2H-isoquinolin-1-ona;
2-(2,4-dimetilbencil)-3-trimetilsilaniletinil-2H-isoquinolin-1-ona;
2-bencil-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-2H-isoquinolin-1-ona;

- 3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-2-(4-metilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-3-trimetilsilaniletinil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(4-metilbencil)-3-trimetilsilaniletinil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-3-feniletinil-2H-isoquinolin-1-ona; y
 5 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(1-hidrox ciclohexiletinil)-2H-isoquinolin-1-ona.

De los compuestos de la invención expuestos anteriormente en el sumario de la invención, otro grupo preferido de compuestos es aquellos en los que:

n es de 0 a 4;

- 10 cada R^1 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, ciano, nitro, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

- 15 R^2 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

- 25 R^3 es alquilo o cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y
 30 $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

o R^3 es aralquilo donde el grupo arilo del sustituyente aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, ciano, nitro, halo,

haloalquilo, haloalquenilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

o R^3 es heteroarilalquilo donde el grupo heteroarilo del sustituyente heteroalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, y aralquilo;

cada R^6 es un enlace directo o una cadena alquilenos lineal o ramificada; y R^7 es hidrógeno o aralquilo.

De este grupo preferido de compuestos, un subgrupo preferido de compuestos es aquellos compuestos en los que:

n es de 0 a 4;

cada R^1 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, ciano, nitro, $-R^6-$

OR^4 , $-\text{R}^6\text{-N(R}^4)_2$, $-\text{R}^6\text{-C(O)OR}^4$, $-\text{R}^6\text{-C(O)N(R}^4)_2$, $-\text{R}^6\text{-N(R}^4)\text{C(O)R}^4$, $-\text{R}^6\text{-N(R}^4)\text{C(O)OR}^5$, $-\text{R}^6\text{-S(O)}_t\text{R}^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-\text{R}^6\text{-S(O)}_p\text{N(R}^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

R^2 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-\text{R}^6\text{-OR}^4$, $-\text{R}^6\text{-N(R}^4)_2$, $-\text{R}^6\text{-C(O)OR}^4$, $-\text{R}^6\text{-C(O)N(R}^4)_2$, $-\text{R}^6\text{-N(R}^4)\text{C(O)R}^4$, $-\text{R}^6\text{-N(R}^4)\text{C(O)OR}^5$, $-\text{R}^6\text{-N[S(O)}_t\text{R}^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-\text{R}^6\text{-N(R}^4)\text{(S(O)}_t\text{R}^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-\text{R}^6\text{-S(O)}_t\text{R}^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-\text{R}^6\text{-S(O)}_p\text{N(R}^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

R^3 es aralquilo donde el grupo arilo del sustituyente aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-\text{R}^6\text{-OR}^4$, $-\text{R}^6\text{-N(R}^4)_2$, $-\text{R}^6\text{-C(O)OR}^4$, $-\text{R}^6\text{-C(O)N(R}^4)_2$, $-\text{R}^6\text{-N(R}^4)\text{C(O)R}^4$, $-\text{R}^6\text{-N(R}^4)\text{C(O)OR}^5$, $-\text{R}^6\text{-N[S(O)}_t\text{R}^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-\text{R}^6\text{-N(R}^4)\text{(S(O)}_t\text{R}^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-\text{R}^6\text{-S(O)}_t\text{R}^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-\text{R}^6\text{-S(O)}_p\text{N(R}^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, y aralquilo;

cada R^6 es un enlace directo o una cadena alquileo lineal o ramificada; y R^7 es hidrógeno o aralquilo.

De este subgrupo preferido de compuestos, una clase preferida de compuestos es aquellos compuestos en los que:

n es de 0 a 4;

5 cada R^1 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, ciano, nitro, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

10 R^2 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

20 R^3 es bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, arilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, y $-R^6-C(O)N(R^4)_2$;

25 cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^5 se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, y aralquilo;

30 cada R^6 es un enlace directo o una cadena alquileo lineal o ramificada; y R^7 es hidrógeno.

De esta clase de compuestos, una subclase preferida es aquellos compuestos en los que:

n es de 0 a 4;

cada R^1 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, y $-R^6-C(O)N(R^4)_2$;

5 R^2 es tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo o benzofuranilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, y $-R^6-C(O)N(R^4)_2$;

R^3 es bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, arilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, y $-R^6-C(O)N(R^4)_2$;

15 cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^6 es un enlace directo o una cadena alqueno lineal o ramificada; y

20 R^7 es hidrógeno.

De esta subclase de compuestos, un conjunto preferido de compuestos es aquellos compuestos en los que:

n es de 0 a 4;

25 cada R^1 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, y $-R^6-C(O)N(R^4)_2$;

R^2 es tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo o benzofuranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo compuesto por halo, $-R^6-OR^4$, fenilo opcionalmente sustituido y piridinilo opcionalmente sustituido;

30 R^3 es bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, arilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, y $-R^6-C(O)N(R^4)_2$;

cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, y aralquilo;

cada R^6 es un enlace directo o una cadena alquileo lineal o ramificada; y R^7 es hidrógeno.

5 De este conjunto preferido de compuestos, un subconjunto preferido de compuestos es aquellos compuestos en los que:

n es de 0 a 4;

10 cada R^1 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, y $-R^6-C(O)N(R^4)_2$;

R^2 es tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo o benzofuranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo y $-R^6-OR^4$;

15 R^3 es bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, arilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, y $-R^6-C(O)N(R^4)_2$;

cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, y aralquilo;

20 cada R^6 es un enlace directo o una cadena alquileo lineal o ramificada; y R^7 es hidrógeno.

De este subconjunto preferido de compuestos, los compuestos preferidos se seleccionan entre el grupo compuesto por los siguientes:

2-bencil-3-tiofen-2-il-2H-isoquinolin-1-ona;

2-bencil-3-furan-3-il-2H-isoquinolin-1-ona;

25 2-(2,4-dimetilbencil)-3-tiofen-3-il-2H-isoquinolin-1-ona;

2-(2,4-dimetilbencil)-3-furan-2-il-2H-isoquinolin-1-ona;

2-bencil-3-tiofen-3-il-2H-isoquinolin-1-ona;

2-(2,4-dimetilbencil)-3-tiofen-2-il-2H-isoquinolin-1-ona;

3-benzo[b]tiofen-2-il-2-(4-metilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona;

30 3-benzofuran-2-il-2-(4-metilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona;

3-benzofuran-2-il-2-(2,4-dimetilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona;

3-benzo[b]tiofen-2-il-2-(2,4-dimetilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona; y

3-(5-bromotiofen-2-il)-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona.

Del conjunto preferido de compuestos descrito anteriormente, otro subconjunto preferido de compuestos es aquellos compuestos en los que:

n es de 0 a 4;

5 cada R^1 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, y $-R^6-C(O)N(R^4)_2$;

10 R^2 es tiofenilo o furanilo, cada uno de los cuales está sustituido con fenilo o piridinilo, donde el fenilo y el piridinilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es de 1 a 2);

15 R^3 es bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, arilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, y $-R^6-C(O)N(R^4)_2$;

cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, y aralquilo;

cada R^6 es un enlace directo o una cadena alquileo lineal o ramificada; y

R^7 es hidrógeno.

20 De este subconjunto preferido de compuestos, los compuestos preferidos se seleccionan entre el grupo compuesto por los siguientes:

8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(3,4-dimetoxifenil)tiofen-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona;

25 3-[5-(3,5-bis-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;

8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(4-metanosulfonilfenil)tiofen-il]-2H-isoquinolin-1-ona;

8-cloro-3-[5-(3-cloro-4-etoxifenil)tiofen-2-il]-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;

30 8-cloro-3-[5-(3-cloro-4-etoxifenil)furan-2-il]-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;

3-[5-(3,5-bis-trifluorometilfenil)furan-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;

- 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(4-metanosulfonilfenil)furan-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona;
- 8-cloro-3-[4-(3-cloro-4-etoxifenil)tiofen-2-il]-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
- 5 3-[4-(3,5-bis-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
- 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[4-(4-metanosulfonilfenil)tiofen-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona;
- 3-[4-(4-amino-3-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-
- 10 isoquinolin-1-ona;
- 3-[4-(4-amino-3-cloro-fenil)tiofen-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
- 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[4-(4-etoxi-3-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona;
- 15 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(4-etoxi-3-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona;
- 3-[5-(4-amino-3-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
- 3-[5-(4-amino-3-cloro-fenil)tiofen-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-
- 20 1-ona;
- 8-cloro-3-[4-(3-cloro-4-dietilamino-fenil)tiofen-2-il]-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
- 8-cloro-3-[4-(3-cloro-4-etilamino-fenil)tiofen-2-il]-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
- 25 8-cloro-3-[4-(3-cloro-4-etoxifenil)furan-2-il]-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
- 3-[4-(3,5-bis-trifluorometilfenil)furan-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
- 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(4-etilamino-3-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-2H-
- 30 isoquinolin-1-ona;
- 8-cloro-3-[5-(3-trifluorometil-4-(bis-metanosulfonilamino)-fenil)tiofen-2-il]-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
- 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[4-(4-metanosulfonilfenil)furan-2-il]-2H-isoquinolin-

- 1-ona;
 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(3-etanosulfonil-5-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-
 2H-isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[4-(3-etanosulfonil-5-trifluorometilfenil)furan-2-il]-2H-
 5 isoquinolin-1-ona;
 3-[4-(4-amino-3-trifluorometilfenil)furan-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-
 isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(3-etilsulfanil-5-trifluorometilfenil)furan-2-il]-2H-
 isoquinolin-1-ona;
 10 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(3-etanosulfonil-5-trifluorometilfenil)furan-2-il]-2H-
 isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[4-(4-etilamino-3-trifluorometilfenil)furan-2-il]-2H-
 isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(6-etoxipiridin-3-il)-tiofen-2-il]-2H-isoquinolin-1-
 15 ona; y
 5-{5-[8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il]-tiofen-2-il}-2-
 etoxi-nicotinonitrilo.

De los compuestos de la invención expuestos anteriormente en el sumario de la invención, otro grupo preferido de compuestos es aquellos en los que:

- 20 n es de 0 a 4;
 cada R¹ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, ciano, nitro, -R⁶-OR⁴, -R⁶-N(R⁴)₂, -R⁶-C(O)OR⁴, -R⁶-C(O)N(R⁴)₂, -R⁶-N(R⁴)C(O)R⁴, -R⁶-
 25 N(R⁴)C(O)OR⁵, -R⁶-S(O)_tR⁴ (donde t es de 0 a 2), y -R⁶-S(O)_pN(R⁴)₂ (donde p es 1 ó 2);

- R² es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R⁶-OR⁴, -R⁶-N(R⁴)₂, -R⁶-C(O)OR⁴, -R⁶-C(O)N(R⁴)₂, -R⁶-N(R⁴)C(O)R⁴, -
- 30

$R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

- R^3 es alquilo o cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);
- o R^3 es aralquilo donde el grupo arilo del sustituyente aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);
- o R^3 es heteroarilalquilo donde el grupo heteroarilo del sustituyente heteroalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);
- cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente

sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, y aralquilo;

- 5 cada R^6 es un enlace directo o una cadena alquileo lineal o ramificada; y R^7 es hidrógeno o aralquilo.

De este grupo preferido de compuestos, un subgrupo preferido de compuesto es aquellos compuestos en los que:

n es de 0 a 4;

- 10 cada R^1 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, ciano, nitro, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

- 15 R^2 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

- 25 R^3 es aralquilo donde el grupo arilo del sustituyente aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

$N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

5 cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

10 cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, y aralquilo;

cada R^6 es un enlace directo o una cadena alquileo lineal o ramificada; y R^7 es hidrógeno o aralquilo.

De este subgrupo preferido de compuestos, una clase preferida de compuestos es aquellos compuestos en los que:

15 n es de 0 a 4;

cada R^1 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, y $-R^6-C(O)N(R^4)_2$;

20 R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, y $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$;

25 R^3 es bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, arilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, y $-R^6-C(O)N(R^4)_2$;

cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, y aralquilo;

30 cada R^6 es un enlace directo o una cadena alquileo lineal o ramificada; y R^7 es hidrógeno.

De esta clase de compuestos, una subclase preferida de compuestos es aquellos compuestos en los que:

n es 0 ó 1;

R¹ es alquilo o halo;

R² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, arilo opcionalmente sustituido
5 y aralquilo opcionalmente sustituido; y

R³ es bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, halo y arilo.

De esta subclase preferida de compuestos, los compuestos preferidos se seleccionan entre el grupo compuesto por los siguientes:

- 10 2-bifenil-4-ilmetil-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
2-(2,4-dimetilbencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
2-bencil-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
2-(2,4-dimetilbencil)-3-(3,5-dimetilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
2-(2,4-dimetilbencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
- 15 5-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
5-cloro-2-(4-metilbencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
5-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
5-cloro-2-(4-metilbencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
8-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
- 20 8-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
2-bencil-8-cloro-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
2-bencil-8-cloro-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
2-bencil-8-metil-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
8-metil-2-(4-metilbencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
- 25 2-(2,4-dimetilbencil)-8-metil-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
2-bencil-8-metil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
8-metil-2-(4-metilbencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
2-(2,4-dimetilbencil)-8-metil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
2-(2,4-dimetilbencil)-7-metil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
- 30 2-(2,4-dimetilbencil)-7-metil-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
7-metil-2-(4-metilbencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
7-metil-2-(4-metilbencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
7-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;

- 2-bencil-7-metil-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-7-metil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-6-metil-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-6-metil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
 5 2-(2,4-dimetilbencil)-6-metil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
 6-metil-2-(4-metilbencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
 6-metil-2-(4-metilbencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
 7-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(4-metilbencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
 10 2-bencil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
 3-(4-bencilfenil)-2-(2,4-dimetilbencil)-8-metil-2H-isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-(4'-metanosulfonilbifenil-3-il)-2H-isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-(3'-etanosulfonil-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-2H-isoquinolin-1-ona;
 15 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[3-(6-etoxipiridin-3-il)-fenil]-2H-isoquinolin-1-ona;
 5-{3-[8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il]-fenil}-2-etoxi-nicotinonitrilo;
 3-(3',5'-bis-trifluorometilbifenil-3-il)-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 20 8-cloro-3-(3'-cloro-4'-etoxibifenil-3-il)-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona.

Del subgrupo preferido de compuestos descrito anteriormente, otra clase preferida de compuestos es aquellos compuestos en los que:

n es de 0 a 4;

- 25 cada R¹ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, -R⁶-OR⁴, -R⁶-N(R⁴)₂, -R⁶-C(O)OR⁴, y -R⁶-C(O)N(R⁴)₂;

R² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, -R⁶-OR⁴, y -R⁶-S(O)_tR⁴ (donde t es de 0 a 2);

- 30 R³ es bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, arilo, aralquilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, -R⁶-OR⁴, -R⁶-N(R⁴)₂, -R⁶-C(O)OR⁴, -R⁶-C(O)N(R⁴)₂, -R⁶-N(R⁴)C(O)R⁴, -R⁶-N(R⁴)C(O)OR⁵, -R⁶-S(O)_tR⁴ (donde t es de 0 a

2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

5 cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, y aralquilo;

10 cada R^6 es un enlace directo o una cadena alquileo lineal o ramificada; y R^7 es hidrógeno o aralquilo.

De esta clase preferida de compuestos, una subclase preferida de compuestos es aquellos compuestos en los que:

n es de 0 a 4;

15 cada R^1 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, y $-R^6-C(O)N(R^4)_2$;

20 R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, $-R^6-OR^4$, y $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2);

R^3 es bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, halo, y haloalquilo;

25 cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^6 es un enlace directo; y

R^7 es hidrógeno o aralquilo.

30 De esta subclase preferida de compuestos, los compuestos preferidos son aquellos compuestos seleccionados entre el grupo compuesto por los siguientes:

2-bencil-3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona;

2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona;

2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-metoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;

- 2-bencil-3-(4-hidroxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-hidroxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-3-[3-metil-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)fenil]-2H-isoquinolin-1-ona;
 5 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-hidroxi-3-metilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(4-metilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-metilsulfanilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(4-metil-bencil)-3-(4-metilsulfanilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 10 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(3-metil-4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 5-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 5-cloro-2-(4-metilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-5-fluoro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 15 2-bencil-5-fluoro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-8-cloro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-8-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 8-metil-2-(4-metilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 20 2-(2,4-dimetilbencil)-8-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-7-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 7-metil-2-(4-metilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-7-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-6-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 25 2-(2,4-dimetilbencil)-6-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 6-metil-2-(4-metilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 7-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-7-cloro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-6-cloro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 30 6-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-6,8-dimetil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-6,8-dimetil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-5-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;

- 2-bencil-5,6,7,8-tetrametil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-5-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-8-metoxi-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-8-fluoro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 5 8-cloro-2-(2,4-dicloro-bencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-8-fluoro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-8-trifluorometil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-8-metoxi-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 10 7,8-dicloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-5-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 6,7-dicloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-2-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 5,6-dicloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 15 2-{4-[8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il]-fenoxi}-
 nicotinonitrilo;
 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-(4-hidroxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[4-(pirazin-2-iloxi)fenil]-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-{4-[2-(2,4-difluorobencil)-7-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il]-fenoxi}-
 20 nicotinonitrilo;
 2-(2,4-difluorobencil)-7-fluoro-3-[4-(pirazin-2-iloxi)fenil]-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-difluorobencil)-7-fluoro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-difluorobencil)-5-fluoro-3-[4-(pirazin-2-iloxi)fenil]-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-{4-[2-(2,4-difluorobencil)-5-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il]-fenoxi}-
 25 nicotinonitrilo; y
 2-(2,4-difluorobencil)-5-fluoro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona.

Del subgrupo preferido de compuestos descrito anteriormente, otra clase preferida de compuestos es aquellos compuestos en los que:

- n es 0 ó 1;
 30 R^1 es alquilo o halo;
 R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por ciano, halo, haloalquilo, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, y $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$;

R^3 es bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, arilo, aralquilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, y aralquilo;

cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, y aralquilo;

cada R^6 es un enlace directo o una cadena alquileo lineal o ramificada; y R^7 es hidrógeno o aralquilo.

De esta clase preferida de compuestos, una subclase preferida de compuestos es aquellos compuestos en los que:

n es 0 ó 1;

R^1 es alquilo o halo;

R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por ciano, halo, haloalquilo, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, y $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$;

R^3 es bencilo donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo;

cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, arilo, y aralquilo; y

cada R^6 es un enlace directo.

De esta subclase preferida de compuestos, los compuestos preferidos se seleccionan entre el grupo compuesto por los siguientes:

N-[4-(2-bencil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)fenil]acetamida;

3-(4-aminofenil)-2-(2,4-dimetilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona;

3-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-2-(2,4-dimetilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona;

éster metílico del ácido 4-[2-(2,4-dimetilbencil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il]benzoico;

2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-metoxi-3-trifluorometilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona;

- N-{4-[2-(2,4-dimetilbencil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il]fenil}-acetamida;
 4-[2-(2,4-dimetilbencil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il]benzonitrilo;
 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(3-trifluorometilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(4-metilbencil)-3-(3-trifluorometilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 5 2-bencil-3-(3-trifluorometilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 3-(4-bromofenil)-2-(2,4-dimetilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona; y
 3-(4-bromofenil)-2-(4-metilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona.

De los compuestos de la invención expuestos anteriormente en el sumario de la invención, otro grupo preferido de compuestos es aquellos compuestos en
 10 los que:

n es de 0 a 4;

cada R^1 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, ciano, nitro, $-R^6-$
 15 OR^4 , $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

R^2 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$
 25 (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

R^3 es alquilo o cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);
 30

o R^3 es heteroarilalquilo donde el grupo heteroarilo del sustituyente heteroalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, y aralquilo;

cada R^6 es un enlace directo o una cadena alquileo lineal o ramificada; y R^7 es hidrógeno o aralquilo.

De este grupo preferido de compuestos, un subgrupo preferido de compuestos es aquellos compuestos en los que:

n es de 0 a 4;

cada R^1 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, y $-R^6-C(O)N(R^4)_2$;

R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, y $-R^6-C(O)N(R^4)_2$;

R^3 es alquilo o cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, ciano, nitro,

halo, haloalquilo, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, y $-R^6-C(O)N(R^4)_2$;

5 cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^6 es un enlace directo o una cadena alquilenos lineal o ramificada; y R^7 es hidrógeno o aralquilo.

De este subgrupo preferido de compuestos, los compuestos preferidos se seleccionan entre el grupo compuesto por los siguientes:

10 8-cloro-2-ciclohexilmetil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; y

8-cloro-2-(2,2-dimetil-propil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona.

Del grupo preferido de compuestos descrito anteriormente, otro subgrupo preferido de compuestos es aquellos compuestos en los que:

n es de 0 a 4;

15 cada R^1 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, y $-R^6-C(O)N(R^4)_2$;

20 R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, y $-R^6-C(O)N(R^4)_2$;

25 o R^3 es heteroarilalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, halo, haloalquilo, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, y $-R^6-C(O)N(R^4)_2$;

cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

30 cada R^6 es un enlace directo o una cadena alquilenos lineal o ramificada; y R^7 es hidrógeno o aralquilo.

De este subgrupo preferido de compuestos, los compuestos preferidos son aquellos compuestos seleccionados entre el grupo compuesto por los siguientes:

8-cloro-3-(4-fenoxifenil)-2-piridin-3-ilmetil-2H-isoquinolin-1-ona-sal del ácido trifluoroacético;

8-cloro-2-(5-metil-furan-2-ilmetil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; y

8-cloro-3-(4-fenoxifenil)-2-tiofen-2-ilmetil-2H-isoquinolin-1-ona.

5 F. Preparación de los compuestos de la invención

Se entiende que en la siguiente descripción, las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas son permisibles solamente si dichas contribuciones producen compuestos estables.

Los especialistas en la técnica también apreciarán que en los procesos
10 descritos a continuación puede ser necesario proteger los grupos funcionales de compuestos intermedios por grupos protectores adecuados. Dichos grupos funcionales incluyen hidroxil, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxil incluyen trialkilsililo o dialkylalkilsililo (por ejemplo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranol o
15 bencilo. Los grupos protectores adecuados para 1,2-dihidroxil incluyen grupos formadores de cetil y acetal. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R (donde R es alquilo, arilo o aralquilo), p-metoxibencilo o tritilo. Los grupos protectores adecuados para ácido
20 carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o aralquilo.

Los grupos protectores pueden añadirse o retirarse de acuerdo con técnicas convencionales, que son bien conocidas para los especialistas en la técnica y como se describe en este documento.

El uso de grupos protectores se describe con detalle en Green, T.W. y
25 P.G.M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1991), 2ª Ed., Wiley-Interscience. El grupo protector también puede ser una resina polimérica tal como una resina de Wang o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

Los especialistas en la técnica también apreciarán que, aunque dichos derivados protegidos de compuestos de fórmula (I), como se ha descrito
30 anteriormente en el sumario de la invención, pueden no tener actividad farmacológica como tales, pueden administrarse a un mamífero que tiene una enfermedad asociada con defectos en el transporte del colesterol, el metabolismo de la glucosa, el metabolismo de los ácidos grasos y el metabolismo del colesterol,

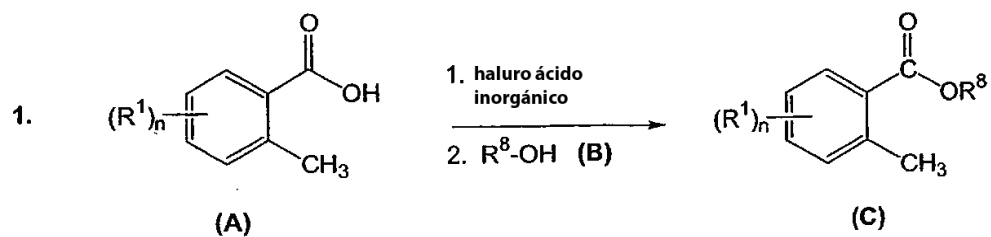
y después de ello metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Dichos derivados, por lo tanto, pueden describirse como "profármacos". Todos los profármacos de compuestos de fórmula (I) se incluyen dentro del alcance de la invención.

- 5 Se entiende que un especialista en la técnica sería capaz de preparar los compuestos de la invención no preparados específicamente en este documento a la luz de la siguiente descripción, incluyendo las Preparaciones y Ejemplos, y la información conocida para los especialistas en el campo de la síntesis química.

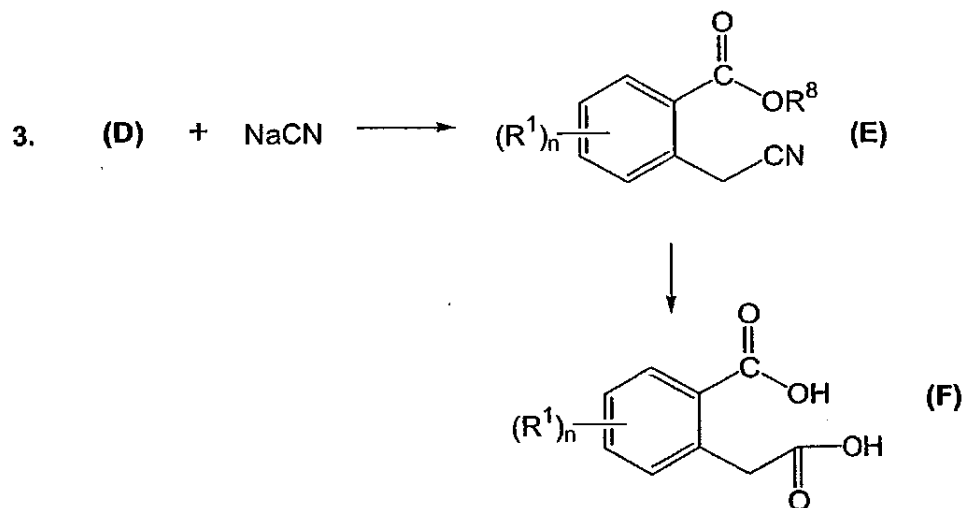
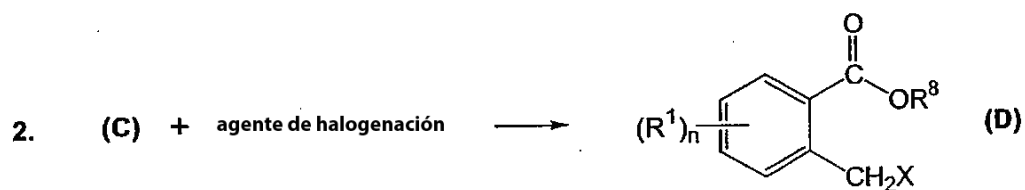
1. Preparación de compuestos de fórmula (Ia)

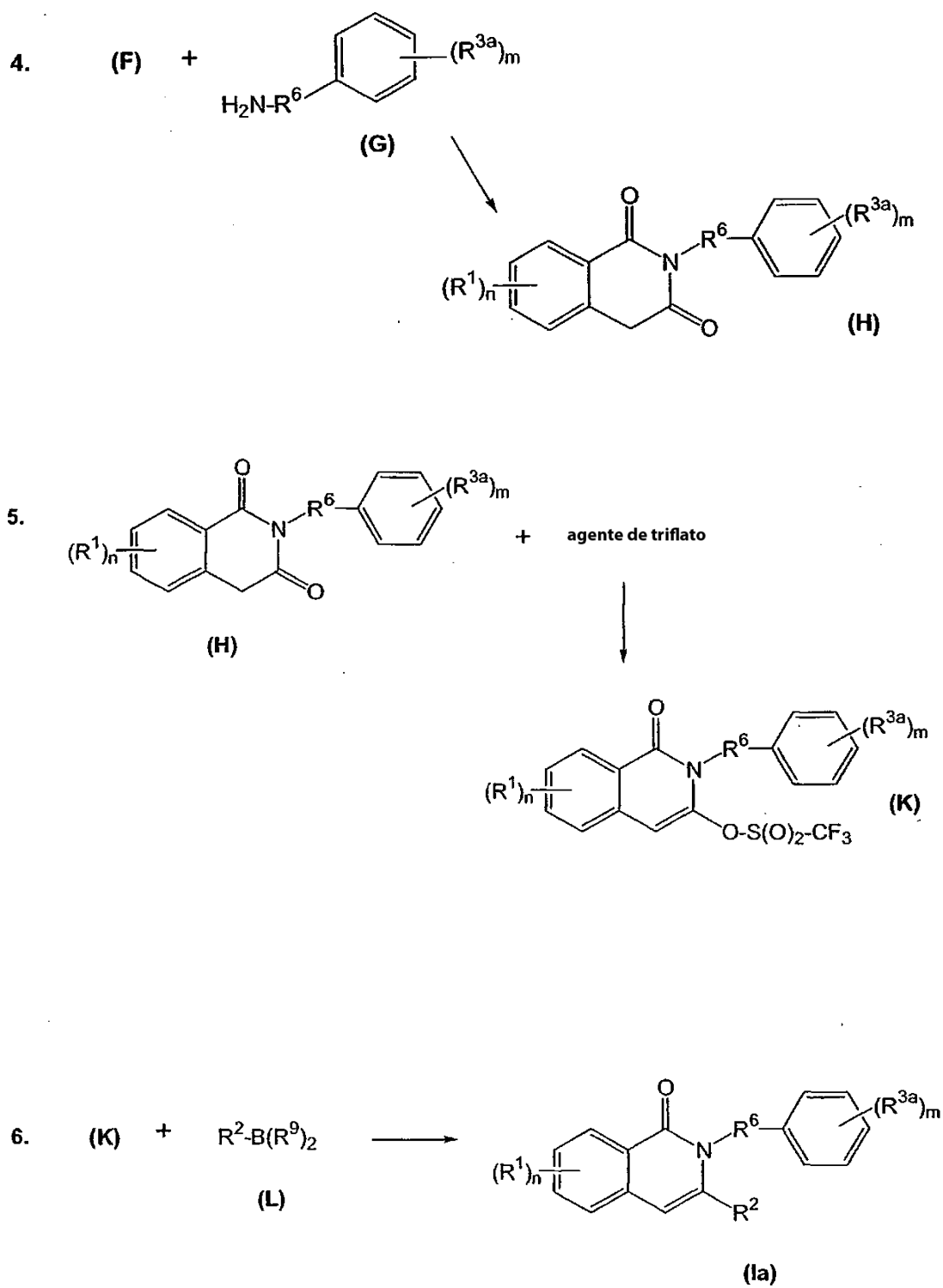
- 10 Los compuestos de fórmula (Ia) son compuestos de fórmula (I) como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención y se preparan como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 1 donde X es halo; n es de 1 a 4; m es de 1 a 5; cada R^{3a} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, arilo, aralquilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$,
 15 $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2); cada R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y R^6 es como se ha descrito anteriormente en el sumario de la invención; R^8 es alquilo o aralquilo; y R^9 es hidrógeno, alquilo o $-OR^{10}$ donde R^{10} es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo:

20



ESQUEMA DE REACCIÓN 1





Los compuestos de fórmulas (A), (B), (G), y (L) están disponibles en el mercado, o pueden prepararse por métodos conocidos por un especialista en la técnica o por métodos descritos en este documento. En particular, los compuestos de fórmula (A) pueden prepararse por métodos similares a los descritos en *J. Org. Chem.* (1984), pág. 1078; las patentes de Estados Unidos N° 5.607.898 y 5.945.380; y *J. Med. Chem.* (1997), pág. 2017. Los agentes de halogenación, tales como N-bromosuccinimida, están disponibles en el mercado, así como los agentes de triflato, tales como 2-(5-cloropiridil) bis-trifluorometano-sulfonimida.

En general, los compuestos de fórmula (Ia) se preparan tratando primero un compuesto de fórmula (A) con un haluro de ácido inorgánico, tal como cloruro de tionilo, en condiciones convencionales para formar el haluro de ácido correspondiente. El haluro de ácido después se disuelve en un disolvente aprótico, tal como cloruro de metileno, y la solución resultante se enfría a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 5°C. Después se añade una cantidad molar en exceso de un compuesto de fórmula (B) a la solución, y la mezcla de reacción resultante se deja calentar a temperatura ambiente. Se añade una base orgánica, tal como trietilamina, a la mezcla de reacción para promover que la reacción se complete. El compuesto de fórmula (C) se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como extracción orgánica, filtración, concentración y cromatografía ultrarrápida.

Como alternativa, a una suspensión de un compuesto de fórmula (A) en un disolvente prótico, tal como metanol, se añade una cantidad equimolar de ortoformiato de trimetilo. La mezcla de reacción se trata con ácido, tal como cloruro de hidrógeno gaseoso, y la solución resultante se calienta a una temperatura entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 60°C, preferiblemente a aproximadamente 60°C, y se agita a esa temperatura durante un periodo entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 16 horas, preferiblemente durante aproximadamente 16 horas. El compuesto de fórmula (C) después se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como concentración a presión reducida.

Un compuesto de fórmula (C), en un disolvente no polar, tal como tetracloruro de carbono, se trata después con una cantidad molar ligeramente en

exceso de un agente de halogenación, preferiblemente N-bromosuccinimida, en presencia de un catalizador, tal como peróxido de benzoílo. La mezcla de reacción resultante después se calienta a una temperatura entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 90°C, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 85°C, y se ilumina mientras se agita durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 16 horas, preferiblemente durante aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción después se deja calentar a temperatura ambiente y después se aísla el compuesto de fórmula (D) de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales.

Un compuesto de fórmula (D) en un disolvente aprótico, tal como dimetilformamida, después se trata con una cantidad molar en exceso de cianuro sódico. La mezcla de reacción resultante después se calienta a una temperatura entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 60°C, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 55°C y se agita durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 2 horas, preferiblemente durante aproximadamente 1,5 horas. La mezcla de reacción después se deja calentar a temperatura ambiente y se agita a esa temperatura durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 16 horas, preferiblemente durante aproximadamente 16 horas. Después se aísla el compuesto de fórmula (E) de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como extracción orgánica, filtración, concentración y cromatografía ultrarrápida.

Después se trata un compuesto de fórmula (E) en condiciones de hidrólisis básica, tal como tratando el compuesto con una solución acuosa de hidróxido sódico a temperatura ambiente mientras se agita durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 16 horas, preferiblemente durante aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción después se calienta a temperatura de reflujo durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 3 horas, preferiblemente durante aproximadamente 2,5 horas. La mezcla de reacción después se enfría a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 5°C y se acidifica lentamente por la adición de un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico. Después se aísla el compuesto de fórmula (F) de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento

convencionales, tales como extracción orgánica, filtración y concentración.

Después se trata un compuesto de fórmula (F) con una cantidad molar ligeramente en exceso de un compuesto de fórmula (G) y la mezcla de reacción resultante se calienta a una temperatura entre aproximadamente 170°C y aproximadamente 180°C, preferiblemente a aproximadamente 180°C, durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 60 horas y aproximadamente 70 horas, preferiblemente durante aproximadamente 64 horas. La mezcla de reacción después se deja llegar a temperatura ambiente. Después se aísla el compuesto de fórmula (H) de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como extracción orgánica, concentración y cromatografía en columna sobre gel de sílice.

A una solución de una base amida de metal alcalino, tal como hexametildisilazida de litio, en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura entre aproximadamente -80°C y aproximadamente -30°C, preferiblemente a aproximadamente -78°C, se añade una cantidad molar en exceso de un compuesto de fórmula (H) en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano. La mezcla de reacción resultante se agita durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 1 hora, preferiblemente durante aproximadamente 30 minutos, a una temperatura entre aproximadamente -80°C y aproximadamente -30°C, preferiblemente a aproximadamente -78°C, para formar el ión enolato correspondiente del compuesto de fórmula (H). Después se añade un agente de triflato, tal como 2-(5-cloropiridil) bis-trifluorometanosulfonimida, a la solución durante un periodo de tiempo, preferiblemente durante 20 minutos, a una temperatura entre aproximadamente -80°C y aproximadamente -30°C, preferiblemente a aproximadamente -78°C. La mezcla de reacción resultante se agita durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 2 horas, preferiblemente durante aproximadamente 75 minutos. La reacción se interrumpe por la adición de una solución acuosa, y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente. Después se aísla el compuesto de fórmula (K) de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como filtración y purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

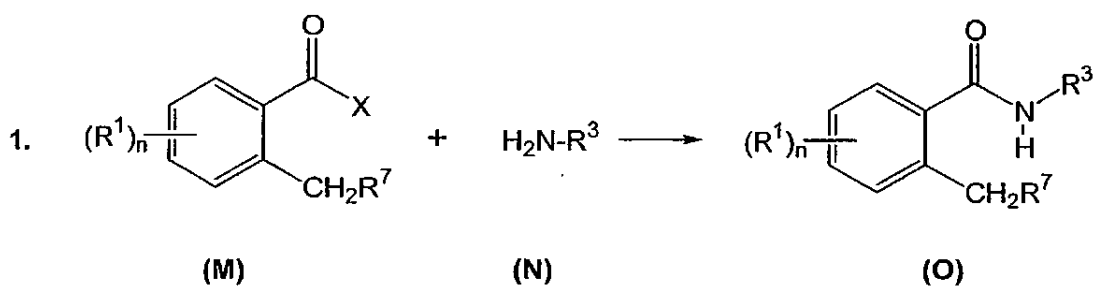
Después se trata una mezcla de un compuesto de fórmula (K) y un

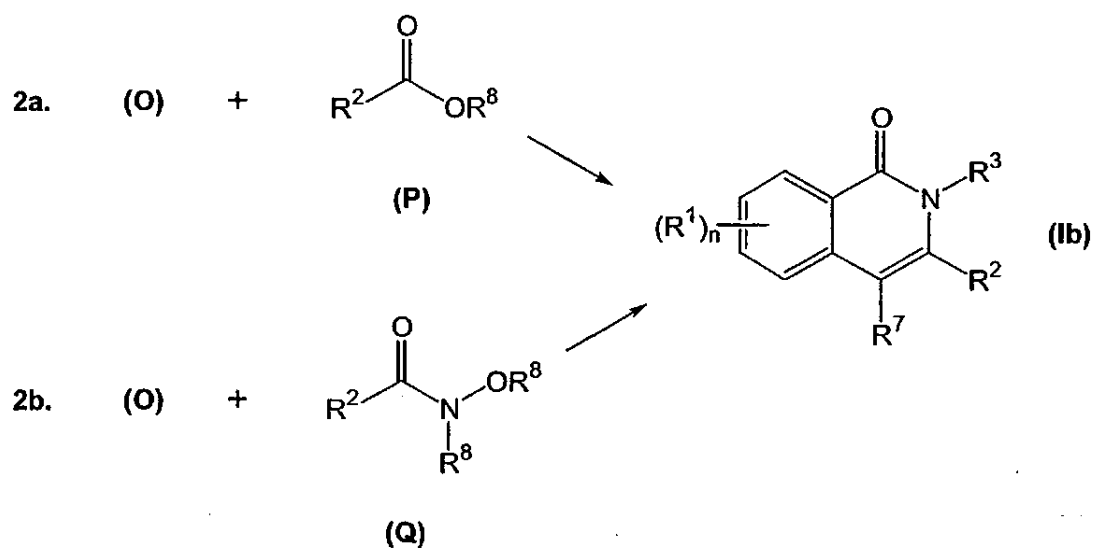
compuesto de fórmula (L) en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano, en presencia de un ligando estabilizador, tal como trifenilarsina, con un catalizador de reacción de acoplamiento, tal como cloruro de bis(acetonitrilo) paladio (II) en presencia de una base, tal como carbonato sódico acuoso. La mezcla de reacción
 5 resultante se agita a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 2 horas, preferiblemente durante aproximadamente 90 minutos. Después se anisala el compuesto de fórmula (Ia) de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como extracción orgánica, filtración, concentración y purificación por cromatografía en
 10 columna sobre gel de sílice.

2. Preparación de compuestos de fórmula (Ib)

Los compuestos de fórmula (Ib) son compuestos de fórmula (I) como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención y se preparan como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 2 donde n es de 1 a 4; R¹, R²,
 15 R³ y R⁷ son como se han descrito anteriormente en el sumario de la invención; X es halo y cada R⁸ es independientemente alquilo o aralquilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 2





Los compuestos de fórmulas (M), (N), (P), y (Q) están disponibles en el mercado, o pueden prepararse por métodos conocidos por un especialista en la técnica o por métodos descritos en este documento.

- 5 En general, los compuestos de fórmula (Ib) se preparan disolviendo primero un compuesto de fórmula (N) en un disolvente aprótico, tal como cloruro de metileno y enfriando la solución resultante a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 5°C, preferiblemente a aproximadamente 0°C. A esta solución enfriada, se añade una cantidad molar
- 10 ligeramente en exceso de un compuesto de fórmula (M). La mezcla de reacción resultante después se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante un periodo entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 16 horas, preferiblemente durante aproximadamente 14 horas. Después se aísla el
- 15 compuesto de fórmula (O) de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como extracción orgánica, filtración, concentración y recrystalización.

- Después se prepara una solución de diisopropilamida de litio con un exceso molar usando técnicas convencionales (por ejemplo, el tratamiento de diisopropilamina en un disolvente polar, tal como tetrahidrofurano con n-butillitio).
- 20 A esta solución se añade un compuesto de fórmula (O) en un disolvente polar, tal

como tetrahidrofurano. La mezcla de reacción resultante después se agita a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 5°C durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 60 minutos, preferiblemente durante aproximadamente 55 minutos, para formar un

5 intermedio diluido. Después se añade un compuesto de fórmula (P) en un disolvente polar aprótico, tal como tetrahidrofurano, a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción resultante se agita a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 5°C, preferiblemente a aproximadamente 0°C, durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 1

10 horas, preferiblemente durante aproximadamente 1 hora. La reacción de condensación se interrumpe por la adición de un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico. La mezcla resultante después se calienta a temperatura de reflujo con agitación vigorosa durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 60 minutos y aproximadamente 80 minutos, preferiblemente durante

15 aproximadamente 75 minutos para promover la ciclación deseada. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se neutraliza y se aísla el compuesto de fórmula (Ib) de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como evaporación de disolventes, extracción orgánica, filtración, concentración y cromatografía en columna.

20 Como alternativa, a la solución en exceso molar de diisopropilamida de litio se añade un compuesto de fórmula (O) en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano. La mezcla de reacción resultante después se agita a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 5°C durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 2

25 horas, preferiblemente durante aproximadamente 75 minutos, para formar un intermedio diluido. Después se añade una cantidad molar ligeramente en exceso de un compuesto de fórmula (Q) en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano, a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción resultante se deja calentar a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo entre

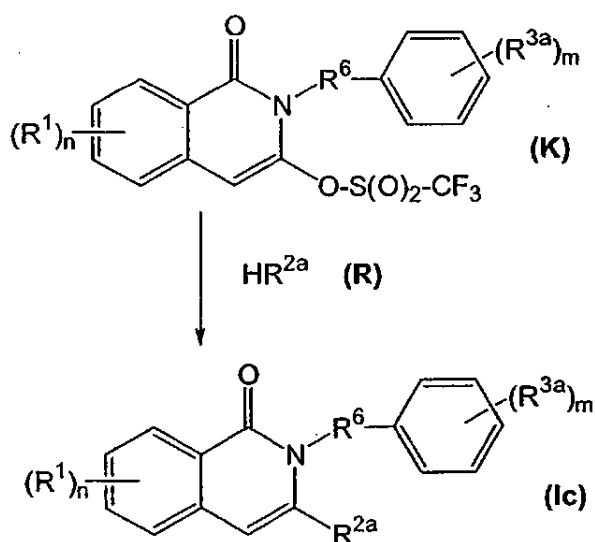
30 aproximadamente 1 hora y aproximadamente 2 horas, preferiblemente durante aproximadamente 100 minutos. La mezcla de reacción se inactiva por la adición de ácido, preferiblemente ácido clorhídrico. La mezcla de reacción resultante después se calienta a reflujo con agitación vigorosa durante un periodo de tiempo

entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 2 horas, preferiblemente durante aproximadamente una hora. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se basifica. Después se aísla el compuesto de fórmula (Ib) de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como
 5 extracción orgánica, filtración, concentración y purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

3. Preparación de compuestos de fórmula (Ic)

Los compuestos de fórmula (Ic) son compuestos de fórmula (I) como se ha
 10 expuesto anteriormente en el sumario de la invención y se preparan como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 3, donde n es de 1 a 4; m es de 1 a 5; R^{2a} es alquilo opcionalmente sustituido con $-\text{Si}(R^4)_3$, hidroxialquilo, arilo, cicloalquilo; cada R^{3a} se selecciona independientemente entre el grupo
 15 compuesto por alquilo, arilo, aralquilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, $-\text{R}^6-\text{OR}^4$, $-\text{R}^6-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{R}^6-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{R}^6-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{R}^6-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{R}^6-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{R}^6-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-\text{R}^6-\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^4)_2$ (donde p es 1 ó 2); y R^1 y R^6 son como se han descrito anteriormente en el sumario de la invención:

ESQUEMA DE REACCIÓN 3



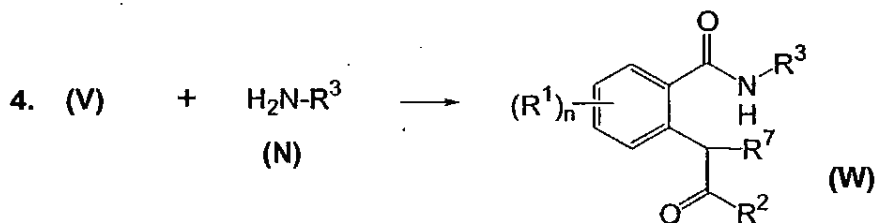
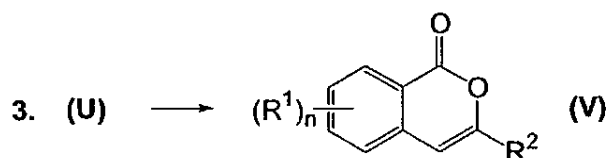
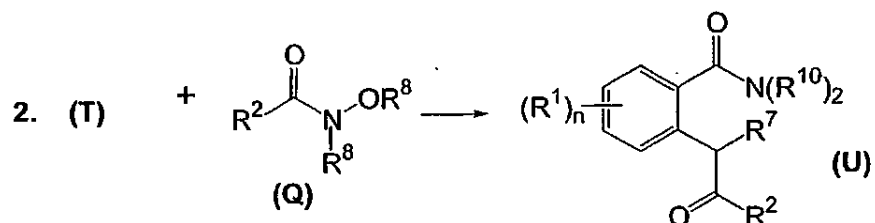
En general, los compuestos de fórmula (Ic) se preparan tratando primero una solución de un compuesto de fórmula (K) en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano, con una base, tal como trietilamina. La mezcla resultante después se desgasifica durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 10 minutos y 30 minutos, preferiblemente durante aproximadamente 20 minutos. La solución desgasificada resultante después se trata con una cantidad molar en exceso de un compuesto de fórmula (R), en presencia de uno o más catalizadores (tales como tetraquistrifenilfosfina Pd (0) y yoduro de cobre) La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante un periodo entre aproximadamente 12 horas y 20 horas, preferiblemente durante aproximadamente 16 horas. Después se aísla el compuesto de fórmula (Ic) de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como filtración, concentración y purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

20

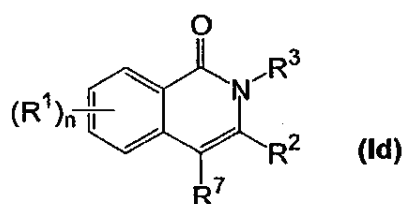
Los compuestos de fórmula (Id) son compuestos de fórmula (I) como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención y se preparan como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 4, donde n es de 1 a 4; R¹, R², R³ y R⁷ son como se han descrito anteriormente en el sumario de la invención; cada R⁸ es independientemente alquilo o aralquilo y R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo:

25





y



5

Los compuestos de fórmulas (M), (N), (S), (Q) están disponibles en el mercado, o pueden prepararse por métodos conocidos para un especialista en la técnica o por métodos descritos en este documento.

En general, los compuestos de fórmula (Id) se preparan disolviendo primero un compuesto de fórmula (S) en un disolvente aprótico, tal como cloruro de metileno y enfriando la solución resultante a una temperatura entre

aproximadamente 0°C y aproximadamente 5°C, preferiblemente a aproximadamente 0°C. A esta solución enfriada se añade una cantidad molar ligeramente en exceso de un compuesto de fórmula (M). La mezcla de reacción resultante después se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante un periodo entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 16 horas, preferiblemente durante aproximadamente 14 horas. Después se aísla el compuesto de fórmula (T) de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como extracción orgánica, filtración, concentración y purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice o recristalización.

Después se prepara una solución en exceso molar de diisopropilamida de litio usando técnicas convencionales (por ejemplo, el tratamiento de diisopropilamina en un disolvente polar, tal como tetrahidrofurano con n-butililitio). A esta solución se añade un compuesto de fórmula (T) en un disolvente polar, tal como tetrahidrofurano. La mezcla de reacción resultante después se agita a una temperatura entre aproximadamente -80°C y aproximadamente -60°C durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 15 minutos, preferiblemente durante aproximadamente 10 minutos, para formar un intermedio litiado. Después se añade un compuesto de fórmula (Q) en un disolvente polar aprótico, tal como tetrahidrofurano, a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción resultante se agita a una temperatura entre aproximadamente -80°C y aproximadamente -60°C, preferiblemente a aproximadamente -78°C, durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 1 hora, preferiblemente durante aproximadamente 15 minutos. La reacción de condensación se interrumpe por la adición de un ácido débil, tal como cloruro de amonio acuoso saturado y se aísla el compuesto de fórmula (U) de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como evaporación de disolventes, extracción orgánica, filtración, concentración y cromatografía en columna.

Como alternativa, a la solución en exceso molar de diisopropilamida de litio se añade una mezcla de los compuestos de fórmula (T) y (Q) en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano. La mezcla de reacción resultante después se agita a una temperatura entre aproximadamente -80°C y aproximadamente -60°C durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 10 minutos y

aproximadamente 1 hora, preferiblemente durante aproximadamente 15 minutos. La reacción de condensación se interrumpe por la adición de un ácido débil, tal como cloruro de amonio acuoso saturado y se aísla el compuesto de fórmula (U) de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como
5 evaporación de disolventes, extracción orgánica, filtración, concentración y cromatografía en columna.

De un modo similar al descrito en *Chem. Pharm. Bull.* (1993), pág. 1188, el compuesto de fórmula (U) se recoge después en un disolvente apropiado tal como ácido acético o ácido propiónico, preferiblemente ácido propiónico, y se calienta a
10 una temperatura entre 130°C y 150°C durante entre 16 horas y 96 horas. La mezcla de reacción después se enfría a temperatura ambiente y puede aislarse el producto de fórmula (V) de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como evaporación de disolventes, extracción orgánica, filtración, concentración y cromatografía en columna o recristalización en un
15 disolvente apropiado.

A una mezcla de un compuesto de fórmula (N) y un compuesto de fórmula (V) en un disolvente apropiado, tal como tolueno, se añade una solución de aluminóxano de metilo en tolueno. La mezcla de reacción resultante después se calienta entre 100°C y 120°C, preferiblemente 115°C, durante entre 12 y 24 horas,
20 preferiblemente 16 horas. La mezcla de reacción después se deja enfriar a temperatura ambiente, y se inactiva por la adición de ácido, preferiblemente ácido clorhídrico. Después pueden aislarse los compuestos de fórmulas (W), y (Id) de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como evaporación de disolventes, extracción orgánica, filtración, concentración y
25 cromatografía en columna.

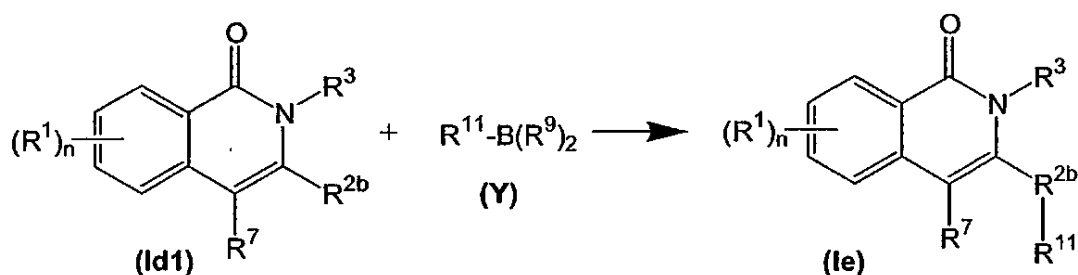
Como alternativa, se disuelve un compuesto de fórmula (W), que puede prepararse a partir de compuestos de fórmula (V) y (N) de un modo similar al descrito anteriormente o de un modo similar al descrito en *SynLett* (1997) pág. 277, en un disolvente apropiado, tal como 1,4-dioxano o tolueno, preferiblemente
30 1,4-dioxano. Se añade menos de un equivalente molar de ácido p-toluenosulfónico monohidrato a la solución. La mezcla de reacción después se calienta a reflujo durante entre 12 horas y 24 horas, preferiblemente 16 horas. La mezcla de reacción resultante después se deja enfriar a temperatura ambiente, y después se

inactiva por la adición de un exceso molar de una base orgánica tal como trietilamina. Después se aísla el compuesto de fórmula (Id) de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como extracción orgánica, filtración, concentración y purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice o recristalización.

5. Preparación de compuestos de fórmula (Ie)

Los compuestos de fórmula (Ie) son compuestos de fórmula (I) como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención y se preparan como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 5, donde n es de 1 a 4; R^{2b} es arilo o heteroarilo sustituido con al menos un sustituyente halo; R¹, R³ y R⁷ son cada uno como se ha descrito anteriormente en el sumario de la invención, cada R⁹ es hidrógeno, alquilo o -OR¹⁰ donde R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y R¹¹ es arilo o heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, -R⁶-OR⁴, -R⁶-N(R⁴)₂, -R⁶-C(O)OR⁴, -R⁶-C(O)N(R⁴)₂, -R⁶-N(R⁴)C(O)R⁴, -R⁶-N(R⁴)C(O)OR⁵, -R⁶-N(R⁴)(S(O)_tR⁴) (donde t es de 0 a 2), -R⁶-N[(S(O)_tR⁴)]₂ (donde t es de 0 a 2), -R⁶-S(O)_tR⁴ (donde t es de 0 a 2), y -R⁶-S(O)_pN(R⁴)₂ (donde p es 1 ó 2):

ESQUEMA DE REACCIÓN 5



Los compuestos de fórmula (Id1) son compuestos de fórmula (Id) y se preparan como se describe en este documento y anteriormente en el Esquema de Reacción 4. Los compuestos de fórmula (Y) están disponibles en el mercado, o pueden prepararse por métodos conocidos para un especialista en la técnica o por métodos descritos en este documento.

En general, los compuestos de fórmula (Ie) se preparan tratando primero una solución de un compuesto de fórmula (Id1) en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano, con una base, tal como carbonato potásico acuoso. La mezcla resultante después se desgasifica durante un periodo de tiempo entre
 5 aproximadamente 10 minutos y 30 minutos, preferiblemente durante aproximadamente 20 minutos. La solución desgasificada resultante después se trata con una cantidad molar en exceso de un compuesto de fórmula (Y), en presencia de uno o más catalizadores (tales como aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano). La mezcla de reacción
 10 resultante se agita a 60°C durante un periodo entre aproximadamente 12 horas y 20 horas, preferiblemente durante aproximadamente 16 horas. Después se aísla el compuesto de fórmula (Ie) de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como filtración, concentración y purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

15 Como alternativa, los compuestos de fórmula (Id1) donde R^{2b} es un grupo arilo o heteroarilo sustituido con al menos un grupo hidroxilo pueden tratarse con el agente de triflato apropiado en condiciones convencionales para producir compuestos intermedios de fórmula (Id1) donde R^{2b} es un grupo arilo o heteroarilo sustituido con al menos un grupo $-O-S(O)_2-CF_3$, que después puede tratarse con
 20 el compuesto de fórmula (Y) apropiado en condiciones similares a las descritas anteriormente para producir compuestos de fórmula (Ie).

Todos los compuestos de la invención preparados anteriormente que existen en forma de base o ácido libre pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables por tratamiento con la base o ácido inorgánico u
 25 orgánico apropiado. Las sales de los compuestos preparados anteriormente pueden convertirse en su forma de base o ácido libre por técnicas convencionales. Debe entenderse que se pretende que todos los derivados farmacéuticamente aceptables del compuesto de la invención, tales como polimorfos, formas amorfas, anhidratos, hidratos, solvatos y sales, estén dentro del alcance de la invención.

30

PREPARACIÓN 1
COMPUESTOS DE FÓRMULA (C)

5 A. Una suspensión de ácido 2-cloro-6-metil-benzoico (7,82 g, 45,8 mmol) en
cloruro de tionilo (20,0 ml, 275 mmol), se sumergió en un baño de aceite
mantenido a 85°C, y se llevó a reflujo durante 16 horas. La solución marrón pálida
resultante se concentró a presión reducida para producir el cloruro de ácido en
10 forma de un aceite marrón pálido. Este material se llevó hasta la formación de
éster sin purificación. El cloruro de ácido (45,8 mmol de la etapa previa) se disolvió
en diclorometano (20 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió
metanol (10 ml, 247 mmol) y después se retiró el baño de hielo. La HPLC de la
mezcla de reacción 45 minutos después de la retirada del baño de hielo mostró
15 una mezcla 4:1 de ácido de partida:éster del producto. La mezcla de reacción
después se trató con trietilamina (15 ml, 108 mmol) gota a gota durante varios
minutos. La adición de trietilamina fue exotérmica y condujo a la producción de un
montón de humo en el matraz de reacción. Después de agitar durante una noche
a temperatura ambiente la HPLC indicó la conversión completa en producto. La
mezcla de reacción se vertió en una mezcla de éter (200 ml) y una solución
20 saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml). Las capas se separaron y la
capa acuosa básica se extrajo con éter (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se
combinaron y se lavaron con salmuera, después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron,
y se concentraron a presión reducida para producir un aceite amarillo. El material
se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente del 0% al 10%
25 de acetato de etilo/hexano para producir éster metílico del ácido 2-cloro-6-
metilbenzoico (7,38 g, rendimiento del 87%) en forma de un líquido incoloro
transparente: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,24 - 7,19 (2H, m), 7,14 - 7,08 (1H,
m), 3,95 (3H, s), 2,32 (3H, s) ppm.

30 B. Como alternativa, a una suspensión de ácido 3-cloro-2-metilbenzoico
(6,8 g, 40 mmol) en metanol (40 ml) se añadió ortoformiato de trimetilo (4,4 ml, 40
mmol). Después se burbujeó HCl gaseoso a través de la suspensión durante 20
minutos, la solución resultante después se calentó en un baño de aceite a 60°C.

Después de agitar a 60°C durante 16 horas, la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para producir una pasta amarilla espesa. El semi-sólido se fundió a presión reducida usando una pistola de calor, y después se enfrió para producir éster metílico del ácido 3-cloro-2-metilbenzoico (7,1 g, rendimiento del 95%) en forma de un sólido cristalino amarillo: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,51 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,17 (1H, t, J = 7,8 Hz), 3,91 (s, 3H), 2,60 (s, 3H) ppm.

C. De un modo similar, se prepararon otros compuestos de fórmula (C).

10

PREPARACIÓN 2

COMPUESTOS DE FÓRMULA (D)

A. A una suspensión de éster metílico del ácido 3-cloro-2-metilbenzoico (5,62 g, 30,4 mmol), y N-bromosuccinimida (5,94 g, 33,4 mmol) en tetracloruro de carbono (200 ml) se añadió peróxido de benzoílo (800 mg, 3,30 mmol). La suspensión resultante se sumergió en un baño de aceite mantenido a 85°C, y se iluminó con una lámpara de trabajo halógena de 300 W. Después de agitar durante 16 horas con calor e iluminación, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró para retirar la succinimida insoluble, y se concentró a presión reducida para producir éster metílico del ácido 2-bromometil-3-clorobenzoico en forma de un semi-sólido amarillo. Este material bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

20

B. De un modo similar, se prepararon otros compuestos de fórmula (D).

25

PREPARACIÓN 3

COMPUESTOS DE FÓRMULA (E)

A. A una solución de éster metílico del ácido 2-bromometil-3-clorobenzoico bruto (30,4 mmol) en DMF (60 ml), se añadió cianuro sódico finamente pulverizado (2,22 g, 45 mmol). La mezcla de reacción se volvió marrón rápidamente, y se puso caliente. La suspensión oscura después se sumergió en un baño de aceite mantenido a 55°C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 55°C durante 1,5

30

horas, momento en el cual se interrumpió el calentamiento, y la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la reacción se diluyó con éter (300 ml) y agua (200 ml). Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con éter (3 x 75 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 50 ml). La capa orgánica después se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida para producir un aceite amarillo. El aceite bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente del 0% al 16% de acetato de etilo/hexano para producir éster metílico del ácido 3-cloro-2-cianometilbenzoico (3,9 g, rendimiento del 65% en dos etapas) en forma de un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,96 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, 1,3 Hz), 7,65 (1H, dd, $J = 8,1$, 1,3), 7,4 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 4,35 (2H, s), 3,97 (3H, s) ppm.

B. De un modo similar, se prepararon otros compuestos de fórmula (E).

15

PREPARACIÓN 4

COMPUESTOS DE FÓRMULA (F)

A. Una suspensión de éster metílico del ácido 3-cloro-2-cianometil-benzoico (4,12 g, 21,1 mmol) en solución acuosa al 10% (p/v) de hidróxido sódico (30 ml) se dejó en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. La suspensión de reacción después se calentó a reflujo. Después de 2,5 horas a reflujo, la suspensión de reacción se había convertido en una solución amarilla pálida. La solución de reacción se enfrió en un baño de hielo y se acidificó cuidadosamente por la adición gota a gota de HCl concentrado. La suspensión resultante se saturó por la adición de NaCl sólido, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir ácido 2-carboximetil-3-clorobenzoico (4,22 g, rendimiento del 93%) en forma de un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,06 (1H, dd, $J = 7,8$, 1,3 Hz), 7,66 (1H, dd, $J = 7,8$, 1,3 Hz), 7,35 (1H, t ap., $J = 7,8$ Hz), 4,38 (2H, s) ppm.

30

B. De un modo similar, se prepararon otros compuestos de fórmula (F).

PREPARACIÓN 5

COMPUESTOS DE FÓRMULA (H)

A. Una mezcla de ácido 2-carboximetil-3-clorobenzoico (1,91 g, 8,9 mmol) y 2,4-dimetilbencilamina (1,35 ml, 9,6 mmol) se puso en un vial ventilado y se calentó en un baño de aceite mantenido a 180°C. Después de calentar durante 64 horas, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se recogió en una mezcla de CH₂Cl₂, acetona, y metanol. La solución se mezcló con gel de sílice y después se concentró a presión reducida para producir un sólido de flujo libre. Este sólido se cargó en la parte superior de una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente del 0% al 14% de acetato de etilo/hexano para producir 5-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-4H-isoquinolina-1,3-diona (2,03 g, rendimiento del 73%) en forma de un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,17 (1H, dd, J = 7,8, 1,3 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 7,8, 1,3 Hz), 7,42 (1H, t ap., J = 7,8 Hz), 6,98 (1H, s a), 6,96 - 6,92 (1H, m), 6,91-6,87 (1H, m), 5,16 (2H, s), 4,09 (2H, s), 2,44 (3H, s), 2,26 (3H, s) ppm.

B. De un modo similar, se prepararon otros compuestos de fórmula (H).

PREPARACIÓN 6

COMPUESTOS DE FÓRMULA (K)

A. A una solución de hexametildisilazida de litio (2,0 ml de una solución 1 M en THF) diluida con THF (4 ml) y sumergida en un baño de refrigeración a -78°C, se añadió 8-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-4H-isoquinolina-1,3-diona (416 mg, 1,33 mmol) en forma de una solución en THF (4 ml) gota a gota durante diez minutos. El vial que contenía la diona y la jeringa después se aclararon con THF (2 ml), y el aclarado se añadió a la solución de hexametildisilazida para asegurar la transferencia completa. Después de agitar durante 30 min. a -78°C, se hubo formado una suspensión amarilla pálida. Después se añadió 2-(5-cloropiridil) bis-trifluorometanosulfonimida (790 mg, 2,0 mmol), en forma de una solución en THF (5,0 ml), a la suspensión de enolato gota a gota durante 20 minutos a -78°C. Después de agitar durante 75 minutos a -78°C, la mezcla de reacción se inactivó por la adición de THF húmedo, se dejó calentar a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida para retirar el THF. El residuo resultante se disolvió

en acetato de etilo y se filtró a través de un lecho corto de sílice (25 g de sílice) que después se eluyó minuciosamente con acetato de etilo. El filtrado verde pálido se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0% al 10% de acetato de etilo/hexano.

- 5 El pico de producto principal se recogió para producir 8-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (332 mg, rendimiento del 56%) en forma de un sólido cristalino blanco: ^1H RMN (400 MHz, Acetona d_6): δ 7,69 (1H, dd $J = 7,8, 1,3$ Hz), 7,60 (1H, t ap., $J = 7,8$ Hz), 7,51 (1H, dd, $J = 7,8, 1,3$ Hz), 6,92 (1H, s a), 6,78 (1H, d a, $J = 7,6$ Hz), 6,73 (1H, s), 6,51
10 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 5,19 (2H, s), 2,26 (3H, s), 2,11 (3H, s) ppm.

B. De un modo similar, se prepararon otros compuestos de fórmula (K).

PREPARACIÓN 7

COMPUESTOS DE FÓRMULA (L)

- 15 A. A una solución de 4-bromo-2-cloro-fenilamina (4,2 g, 20 mmol), en dioxano (80 ml) se añadió trietilamina (10 ml, 72 mmol). La solución amarilla pálida se roció con nitrógeno. Durante el rociado con nitrógeno, se añadió gota a gota 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (8,5 ml, 59 mmol) durante 10 minutos. Después de 20 minutos, se interrumpió el rociado con nitrógeno y se añadió
20 aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (603 mg, 0,74 mmol). La reacción después se calentó a 100°C en una manta calefactora de temperatura controlada. Después de agitar durante 20 horas a 100°C, el análisis de HPLC de la reacción mostró una conversión limpia en un producto. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con Et_2O
25 (250 ml) y H_2O (100 ml). La suspensión bifásica marrón resultante se filtró para retirar algunos sólidos que se habían formado. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , después se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un aceite marrón, que solidificó
30 parcialmente después de permanecer a temperatura ambiente. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0% al 20% de acetato de etilo/hexano sobre sílice. El pico del

producto se recogió para producir 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (2,6 g, rendimiento del 50%) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,69 (1H, d, $J = 1,3$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 8,1, 1,3$ Hz), 6,72 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 4,25 (2H, s a), 1,31 (12H, s).

5 B. De un modo similar, se prepararon otros compuestos de fórmula (L).

PREPARACIÓN 8

COMPUESTOS DE FÓRMULA (M)

A. Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de
10 agitación magnética se cargó con ácido 2-cloro-6-metil-benzoico (21,7 g, 127 mmol), y α,α -diclorometil metil éter (29,0 ml, 327 mmol). La suspensión marrón resultante se sumergió en un baño de aceite calentado a 80°C con agitación. La evolución gaseosa fue vigorosa según se calentó la mezcla oscura. Después de 1 hora y media a 80°C , había disminuido la evolución gaseosa. Después de 3 horas
15 a 80°C , se interrumpió el calentamiento y la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 64 horas, el matraz de reacción se puso en una manta calefactora y se equipó con un aparato de destilación de trayecto corto. La temperatura de la manta se llevó hasta $\sim 140^\circ\text{C}$ y se dejó que el exceso de α,α -diclorometil metil éter se eliminara por destilación. El
20 fluido oscuro restante en el recipiente de destilación se concentró en el evaporador rotatorio para retirar cualquier traza restante de α,α -diclorometil metil éter. El cloruro de 2-cloro-6-metil-benzoílo bruto resultante se usó en la posterior formación de amida sin purificación adicional.

B. De un modo similar, se prepararon otros compuestos de fórmula (M).

25

PREPARACIÓN 9

COMPUESTOS DE FÓRMULA (O)

A. Una solución de 4-metilbencilamina (2,0 ml, 15,7 mmol), y trietilamina (4,4 ml, 31,6 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con cloruro de 2-metilbenzoílo (2,5 ml, 19,2 mmol). Después de finalizar la
30 adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 14 horas, la suspensión blanca resultante se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml), y se inactivó

por la adición de agua (20 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para producir un sólido blanco. El sólido bruto se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para producir 2-metil-N-(4-metilbencil)benzamida (3,18 g, rendimiento del 85%) en forma de un sólido cristalino blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,36 (1H, dd, J = 7,6, 1,3 Hz), 7,32-7,14 (7H, m), 5,98 (1H, s a), 4,59 (2H, d, J = 5,6 Hz), 2,47 (3H, s), 2,35 (3H, s) ppm.

B. De un modo similar, se prepararon otros compuestos de fórmula (O).

10

PREPARACIÓN 10

COMPUESTOS DE FÓRMULA (Q)

A. A una solución de 4-bromotiofeno-2-carbaldehído (9,1 g, 48 mmol) en acetona (150 ml) a 0°C se añadió reactivo de Jones (20 ml de una solución 2,6 M [preparada a partir de CrO_3 (26,7 g, 270 mmol) disuelto en H_2O (40 ml), y H_2SO_4 (23 ml)], 52 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a 0°C , se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 horas agitando a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió por la adición de 2-propanol. Después de agitar durante 64 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con Et_2O y se filtró a través de una capa de Florisil. El lecho se lavó minuciosamente con EtOAc , y el filtrado se concentró a presión reducida para producir una pasta marrón. Este material bruto se disolvió en etanol acuoso caliente, se trató con carbono decolorante y se filtró mientras aún estaba caliente. Después de la refrigeración, se separó un aceite y se formó una suspensión. Esta suspensión se trató con NaOH sólido (4 g, 100 mmol) y se hirvió brevemente para disolver los sólidos. La solución acuosa básica resultante se dejó enfriar, y se extrajo con Et_2O (75 ml). Se desechó el extracto de Et_2O . La solución acuosa básica después se acidificó por la adición gota a gota de HCl concentrado. La fase acuosa ácida se extrajo con EtOAc (4 x 60 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, y se secaron sobre Na_2SO_4 durante 16 horas. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para producir ácido 4-bromotiofeno-2-carboxílico en forma de un sólido marrón pálido,

30

que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6): δ 7,87 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 1,5$ Hz).

B. Una suspensión de ácido 4-bromotiofeno-2-carboxílico (47,0 mmol bruto, de la etapa previa) en α,α -diclorometil (13,0 ml, 150 mmol) se calentó lentamente a reflujo. Según se calentó la mezcla de reacción se formó una solución marrón
 5 pálida, y fue evidente la evolución gaseosa. Después de agitar a reflujo suave durante 5 horas, la solución de reacción se dejó enfriar y después se concentró a presión reducida para producir cloruro de 4-bromotiofeno-2-carbonilo en forma de un líquido marrón. Este líquido se disolvió en CH_2Cl_2 (150 ml) y el matraz de
 10 reacción se enfrió en un baño de hielo. La solución de reacción fría se trató con una pequeña cantidad de 4-(N,N-dimetilamino)piridina, clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (5,5 g, 56 mmol), y finalmente N,N-diisopropiletilamina (14 ml, 80 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar
 15 durante 16 horas, la solución de reacción marrón pálida se inactivó por la adición de H_2O enfriada en hielo, y se diluyó con CH_2Cl_2 (500 ml). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con HCl 1 N (100 ml), H_2O (50 ml), y NaHCO_3 acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para producir un líquido marrón. El
 20 producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0% al 30% de acetato de etilo/hexano sobre sílice. El pico del producto se recogió para producir metoximetilamida del ácido 4-bromotiofeno-2-carboxílico en forma de un aceite amarillo. (9,9 g, rendimiento del 83% en tres etapas). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,83 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,45
 25 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 3,78 (3H, s), 3,37 (3H, s).

C. Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml equipado con un agitador mecánico superior, y un condensador de reflujo, se cargó con ácido 4,5-dibromofuran-2-carboxílico (34,3 g, 127 mmol), H_2O (100 ml), y HOAc (25 ml). La
 30 tercera boca del matraz se tapó y la suspensión se calentó a reflujo con una manta calefactora de temperatura controlada mantenida a 125-130°C. Se añadió en porciones Zn en polvo (15,0 g, 229 mmol) (previamente molido en un mortero y mano de mortero para romper los grumos) durante 50 minutos. Las porciones

posteriores se añaden después de que la mayor parte de la porción previamente añadida haya desaparecido. Después de que se añadieran las primeras porciones del Zn, se disolvió todo el ácido 4,5-dibromofuran-2-carboxílico para dar una solución marrón pálida. Casi al final de la adición de Zn empezó a aparecer un sólido blanco en el matraz de reacción. Diez minutos después de concluir la adición de zinc, se había formado una suspensión blanca espesa. El análisis de HPLC de la suspensión de reacción después de 15 minutos indicó un consumo casi completo del ácido 4,5-dibromofuran-2-carboxílico de partida y conversión en el producto deseado. Después de 40 minutos, se interrumpió el calentamiento, y la suspensión blanca se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión de reacción se diluyó con H₂O fría (100 ml), se enfrió en un baño de hielo, y después se filtró. Los sólidos se aclararon con H₂O fría, se secaron en el filtro, y los sólidos húmedos resultantes se disolvieron en acetona caliente (1,6 l). La solución resultante se filtró para retirar el zinc en polvo residual, y después se concentró a presión reducida para producir un sólido blanco. El sólido resultante se descompuso con una espátula y se bombeó a alto vacío para producir un polvo blanquecino. El análisis de ¹H RMN del material (DMSO-d₆) mostró que era bastante puro pero que contenía H₂O. Los sólidos se suspendieron en tolueno (~1 l) y se calentaron a reflujo en un matraz equipado con un condensador y un purgador Dean-Stark. La suspensión se calentó a reflujo durante ~1 hora, momento en el cual se había recogido menos de 1 ml de H₂O en el colector. La suspensión se enfrió, y se concentró a presión reducida para producir ácido 4-bromo furan-2-carboxílico en forma de un sólido pulverulento blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSOd₆): δ 7,96 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,04 (1H, d, J = 0,8 Hz).

D. El ácido 4-bromofuran-2-carboxílico bruto se puso en un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética y un condensador de reflujo, y el matraz se evacuó y cargó alternativamente con nitrógeno varias veces. Al sólido agitado se añadió cuidadosamente α,α-diclorometil metil éter (50 ml, 563 mmol). La adición estuvo acompañada de evolución gaseosa vigorosa y fue muy exotérmica, llevando la temperatura de la mezcla espumosa marrón resultante casi a reflujo. Se dejó que disminuyera la

evolución gaseosa, después la mezcla marrón se calentó lentamente a reflujo usando una manta calefactora. La mezcla de reacción parcialmente solidificada y espesa después se diluyó con α,α -diclorometil metil éter adicional (20 ml, 225 mmol) para producir una solución marrón oscura que contenían algunos trozos
5 sólidos negros grandes. Después de calentar a reflujo durante 135 minutos, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y después se concentró a presión reducida. El semi-sólido marrón oscuro resultante se mantuvo a alto vacío para retirar las últimas trazas de disolventes. Aunque se mantuvo al vacío a temperatura ambiente, aparecieron algunos prismas incoloros grandes sobre las
10 paredes superiores del matraz. El cloruro de 4-bromofuran-2-carbonilo bruto se obtuvo en forma de un semi-sólido marrón oscuro, y se usó en la siguiente etapa sin purificación.

E. Un matraz de fondo redondo de 1 l se cargó con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (16,9 g, 173 mmol), 4-(N,N-dimetilamino)piridina (~100 mg, catalítica) y CH_2Cl_2 (250 ml). Esta suspensión después se enfrió en un baño de
15 hielo. El cloruro de 4-bromofuran-2-carbonilo (127 mmol bruto) se disolvió en CH_2Cl_2 (250 ml) que contenía N,N-diisopropiletilamina (70 ml, 400 mmol). La mezcla oscura resultante se enfrió en un baño de hielo y después se añadió mediante una cánula a la suspensión de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina
20 fría. El cloruro de ácido no era completamente soluble, y se trató con porciones adicionales de CH_2Cl_2 (2 x 50 ml) en un intento de solubilizar el material restante. Estos lavados adicionales se añadieron mediante una cánula a la mezcla de reacción. Aún había sólidos residuales restantes en el matraz que contenía el cloruro de ácido. Una parte de la solución de reacción se transfirió mediante una
25 cánula al matraz que contenía el cloruro de ácido y fue satisfactorio para solubilizar los sólidos restantes en el matraz. Esta solución se transfirió de nuevo al matraz de reacción, y después se aclaró el matraz de cloruro de ácido con CH_2Cl_2 adicional (50 ml) que se añadió mediante una cánula al matraz de reacción para asegurar la transferencia completa. Después de completarse la adición, se
30 retiró el baño de hielo y la solución de reacción oscura se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, el análisis de TLC mostró que el producto deseado estaba presente en

comparación con el producto auténtico. La mezcla de reacción oscura se inactivó por la adición de H₂O enfriada en hielo (300 ml) y se diluyó con CH₂Cl₂ adicional (500 ml). Apareció una gran cantidad de sólidos blanquecinos después de que la mezcla bifásica se transfiriera a un embudo de decantación de 2 l. Se añadieron

5 porciones de HCl 1 N con agitación ocasional para disolver los sólidos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 100 ml). Los extractos de CH₂Cl₂ combinados se lavaron con HCl 1 N (100 ml), H₂O (100 ml), después con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml). La solución orgánica oscura se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para producir un sólido

10 marrón oscuro. El sólido se recogió en un mínimo de CH₂Cl₂ y se cargó en un cartucho de gel de sílice Biotage Flash 65 pre-acondicionado con hexanos. Se recogieron fracciones de doscientos mililitros según se eluía la columna con porciones de 1 l de EtOAc/hexanos al 10% seguido del 15%, 20%, 25%, y finalmente el 30%. Había subproductos eluyendo muy cerca que eluían justo

15 antes, y justo después del producto deseado. Las fracciones que contenían el producto puro de la columna se combinaron y se concentraron para producir metoximetilamida del ácido 4-bromofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanquecino (13,1 g, rendimiento del 44% en tres etapas). Las fracciones que contenían el producto impuro se combinaron, se concentraron, y se volvieron a

20 cromatografiar como antes. Se obtuvo metoximetilamida del ácido 4-bromofuran-2-carboxílico pura adicional en forma de un sólido blanquecino (4,75 g, rendimiento del 16% en tres etapas). También se obtuvieron algunas fracciones de producto impuro. El rendimiento total del aislamiento para las tres etapas fue del 60%. ¹H

25 RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,60 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,14 (1H, d, J = 0,8 Hz), 3,77 (3H, s), 3,35 (3H, s).

E. De un modo similar al descrito anteriormente, se prepararon otros compuestos de fórmula (Q).

PREPARACIÓN 11

30 COMPUESTOS DE FÓRMULA (T)

A. Se preparó una solución de N,N-diisopropiletilamina (26 ml, 150 mmol), dietilamina (20 ml, 190 mmol), y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (~50 mg, catalítica)

en 300 ml de CH_2Cl_2 en un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con una barra de agitación magnética. La solución resultante se enfrió en un baño de hielo y se trató con cloruro de 2-cloro-6-metilbenzoílo. El matraz y la jeringa que contenía el cloruro de ácido después se aclararon con CH_2Cl_2 adicional (30 ml) que después también se añadió al matraz de reacción. Después de 10 minutos, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción oscura se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de reposar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción se inactivó por la adición de H_2O (100 ml), y CH_2Cl_2 (1 l), y se transfirió a un embudo de decantación. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl 1 N (ac.) (100 ml), H_2O (100 ml), y finalmente solución acuosa saturada de NaHCO_3 (100 ml). Las capas orgánicas después se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir un líquido marrón oscuro. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0% al 30% de acetato de etilo/hexano sobre sílice. El pico del producto se recogió para producir 2-cloro-N,N-dietil-6-metil-benzamida (24,6 g, rendimiento del 86% en dos etapas) en forma de un sólido ceroso amarillo pardusco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,23-7,15 (2H, m), 7,12-7,08 (1H, m), 3,69-3,55 (2H, m), 3,14 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 2,29 (s, 3H), 1,28 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,09 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).

B. De un modo similar, se prepararon otros compuestos de fórmula (T).

PREPARACIÓN 12

COMPUESTOS DE FÓRMULA (U)

A. A una solución de diisopropilamina (3,8 ml, 27 mmol) en THF (85 ml) en un baño a -10°C se añadió una solución de butilitio (17,0 ml de una solución 1,4 M en hexano, 23,8 mmol). Después de agitar a -10°C durante 10 minutos, el baño de refrigeración se enfrió adicionalmente a -78°C . La solución resultante de LDA después se trató con una mezcla de N,N-dietil-5-fluoro-2-metilbenzamida (3,48 g, 16,6 mmol) y 4-benciloxi-N-metoxi-N-metilbenzamida (4,51 g, 16,6 mmol) en forma de una solución en THF (25 ml) mediante adición con cánula durante ~8 minutos. El matraz y la cánula que contenía la solución de mezcla de benzamida después se aclararon con THF adicional (10 ml) que se añadió a la reacción para asegurar

la transferencia completa. El análisis por TLC de la solución de reacción de color morado oscuro después de agitar durante 15 minutos a -78°C mostró una mancha principal de producto. Después de agitar durante 30 minutos a -78°C , la reacción se interrumpió por la adición de NH_4Cl acuoso saturado (50 ml). Se retiró el baño de refrigeración y la suspensión se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de calentarse a temperatura ambiente, se añadió H_2O para disolver los sólidos que se habían formado, la reacción se diluyó con Et_2O (400 ml), y se transfirió a un embudo de decantación. Las capas resultantes se separaron, y la capa acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un aceite amarillo pálido. El aceite bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0% al 30% de EtOAc /hexano. Las fracciones que contenía el producto de la columna se combinaron y se concentraron para producir 2-[2-(4-benciloxifenil)-2-oxo-etil]-N,N-dietil-5-fluoro-benzamida (4,74 g, rendimiento del 68%) en forma de un aceite amarillo pálido. El análisis de ^1H RMN mostró algunas impurezas presentes. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,99-7,95 (2H, m), 7,44-7,30 (5H, m), 7,21 (1H, dd, $J = 5,3, 8,6$ Hz), 7,06-6,97 (3H, m), 6,94 (1H, dd, $J = 2,8, 8,6$ Hz), 5,11 (2H, s), 4,3 (2H, elevación ancha), 3,41 (1H, elevación ancha), 3,14 (1H, elevación ancha), 1,06 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,01 (3H, t, $J = 7,1$ Hz).

B. De un modo similar, se prepararon otros compuestos de fórmula (U).

PREPARACIÓN 13

25 COMPUESTOS DE FÓRMULA (V)

A. En un matraz de fondo redondo de 10 ml equipado con una barra de agitación magnética se trató 2-[2-(4-benciloxifenil)-2-oxo-etil]-6-cloro-N,N-dietilbenzamida (340 mg, 0,78 mmol) con ácido propiónico (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo en un baño de aceite a 165°C . Según se calentaba la reacción, se disolvió la 2-[2-(4-benciloxifenil)-2-oxo-etil]-6-cloro-N,N-dietilbenzamida en el ácido propiónico para producir una solución marrón pálida. Después de agitar a reflujo durante 88 horas, la reacción se analizó por TLC, que

mostró ausencia de material de material restante. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, tiempo durante el cual se depositó una masa de cristales marrones pálidos sobre las paredes del matraz de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo para disolver los sólidos, y la solución
 5 resultante se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La solución acuosa básica después se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un sólido blanquecino. Este material estaba bastante limpio por análisis de ^1H RMN y se purificó
 10 adicionalmente por recristalización en EtOAc para producir 3-(4-benciloxifenil)-8-cloro-isocromen-1-ona (206 mg, rendimiento del 73%) en forma de cristales amarillos pálidos. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,84-7,79 (2H, m), 7,54 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,48-7,32 (7H, m), 7,07-7,03 (2H, m), 6,77 (1H, m), 5,13 (2H, m).

B. De un modo similar, se prepararon otros compuestos de fórmula (V).

15

EJEMPLO 1

COMPUESTOS DE FÓRMULA (IA)

A. Una mezcla de 8-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (61,9 mg, 0,14 mmol), ácido 4-
 20 fenoxifenilborónico (45,9 mg, 0,21 mmol), y trifenilarsina (17,6 mg, 57,5 μmol) en THF (0,7 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con cloruro de bis-(acetonitrilo) paladio (II) (4,6 mg, 17,7 μmol) y solución acuosa de carbonato sódico (0,7 ml de una solución 2 M) con agitación vigorosa a temperatura ambiente. Después de 90 minutos de agitación a temperatura ambiente, el análisis
 25 de TLC mostró solamente una traza de 8-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il éster del ácido trifluorometanosulfónico de partida restante. La reacción se diluyó con éter (20 ml), y agua (10 ml). La capa acuosa básica se extrajo con éter (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron para producir
 30 un semi-sólido amarillo. El material se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0% al 10% de acetato de etilo/hexano. El pico principal se recogió para producir 8-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-

fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona (41 mg, rendimiento del 63%) en forma de una espuma blanca frágil contaminada con una pequeña cantidad (< 10%) de una impureza: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,51-7,49 (2H, m), 7,41-7,34 (3H, m), 7,18-7,11 (3H, m), 7,04-7,00 (2H, m), 6,94-6,84 (5H, m), 6,68 (1H, d, $J = 7,8$ Hz),
 5 6,42 (1H, s), 5,09 (2H, s), 2,24 (3H, s), 2,00 (3H, s) ppm.

B. De un modo similar, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (I):

2-bifenil-4-ilmetil-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,5 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,67 (1H, ddd, $J = 7,1, 7,1, 1,3$ Hz), 7,55 - 7,48 (4H, m),
 10 7,45 - 7,38 (4H, m), 7,35 - 7,28 (1H, m), 7,25 - 7,19 (2H, m), 7,06 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 7,02 - 6,96 (3H, m), 6,46 (1H, s), 5,26 (2H, s), 2,29 (3H, s) ppm;

2-(2,4-dimetilbencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,49 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,66 (1H, ddd, $J = 7,3, 7,3, 1,3$ Hz), 7,54 - 7,47 (2H, m), 7,19 - 7,15 (2H, m), 7,02 - 6,95 (1H, m), 6,89 (1H, s), 6,83 - 6,88 (2H, m),
 15 6,69 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,46 (1H, s), 5,09 (2H, s), 2,23 (6H, d, $J = 4,0$ Hz), 1,89 (3H, s) ppm;

2-bencil-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,49 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,65 (1H, ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,3$ Hz), 7,53 - 7,47 (2H, m), 7,28 - 7,14 (5H, m), 7,05 - 6,99 (1H, m), 6,95 - 6,88 (3H, m), 6,44 (1H, s), 5,23 (2H, s),
 20 2,27 (3H, s) ppm;

2-bencil-3-tiofen-2-il-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,47 (1H, d, $J = 8,1$), 7,67 (1H, ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,3$ Hz), 7,56 - 7,49 (2H, m), 7,36 (1H, dd, $J = 5,3, 1,3$ Hz), 7,28-7,16 (3H, m), 7,03-6,96 (3H, m), 6,91 (1H, dd, $J = 3,5, 1,0$ Hz), 6,68 (1H, s), 5,36 (2H, s) ppm;

25 2-bencil-3-furan-3-il-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,46 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,66 (1H, ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,3$ Hz), 7,54 - 7,47 (2H, m), 7,41 (1H, t, $J = 1,5$ Hz), 7,4 - 7,38 (1H, m), 7,29 - 7,17 (3H, m), 7,04 (2H, d, $J = 7,1$ Hz), 6,56 (1H, s), 6,30 - 6,26 (1H, m), 5,34 (2H, s) ppm;

2-(2,4-dimetilbencil)-3-tiofen-3-il-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,67 (1H, ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,3$ Hz), 7,57 - 7,47 (2H, m), 7,29 - 7,24 (1H, m), 7,19 - 7,15 (1H, m), 6,92 (1H, s), 6,9 - 6,85 (2H, m),
 30 6,69 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,58 (1H, s), 5,11 (2H, s), 2,26 (3H, s), 2,06 (3H, s) ppm;

- 2-(2,4-dimetilbencil)-3-furan-2-il-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,45 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,68 (1H, ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,5$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,51 (1H, ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,0$ Hz), 6,96 (1H, s), 6,88 - 6,81 (2H, m), 6,66 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,35 - 6,39 (1H, m), 6,33 - 6,29 (1H, m), 5,30 (2H, s), 2,25 (6H, s) ppm;
- 2-bencil-3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,65 (1H, ddd, $J = 7,1, 7,1, 1,0$ Hz), 7,53 - 7,45 (2H, m), 7,23 - 7,15 (3H, m), 6,98 - 6,91 (2H, m), 6,76 (2H, s), 6,42 (1H, s), 5,22 (2H, s), 4,75 (1H, s), 2,17 (6H, s) ppm;
- 10 N-[4-(2-bencil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)fenil]acetamida; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,66 (1H, ddd, $J = 7,1, 7,1, 1,3$ Hz), 7,55 - 7,44 (4H, m), 7,20 - 7,12 (5H, m), 6,95 - 6,89 (2H, m), 6,43 (1H, s), 5,25 (2H, s), 2,2 (3H, s) ppm;
- 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,69 - 7,62 (1H, m), 7,53 - 7,45 (2H, m), 6,89 - 6,84 (2H, m), 6,74 - 6,69 (3H, m), 6,44 (1H, s), 5,09 (2H, s), 4,75 (1H, s), 2,25 (3H, s), 2,12 (6H, s), 1,93 (3H, s) ppm;
- 3-(4-aminofenil)-2-(2,4-dimetilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,46 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,65 (1H, ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,0$ Hz), 7,54 - 7,44 (2H, m), 6,97 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,89 - 6,82 (2H, m), 6,66 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,57 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,47 (1H, s), 5,12 (2H, s), 2,24 (3H, s), 2,02 (3H, s) ppm;
- 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-metoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,67 (1H, ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,3$ Hz), 7,56 - 7,47 (2H, m), 7,15-7,08 (2H, m), 6,89-6,77 (4H, m), 6,66 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,48 (1H, s), 5,10 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,25 (3H, s), 1,97 (3H, s) ppm;
- 2-bencil-3-(4-hidroxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,66 (1H, ddd, $J = 7,4, 7,4, 1,3$ Hz), 7,54-7,46 (2H, m), 7,21 - 7,14 (3H, m), 7,06 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,95 - 6,9 (2H, m), 6,8 - 6,75 (2H, m), 6,44 (1H, s), 5,25 (2H, s), 5,19 (1H, s) ppm;
- 30 2-bencil-3-(4-metoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,68 (1H, ddd, $J = 7,1, 7,1, 1,3$ Hz), 7,55 - 7,45 (2H, m), 7,22 - 7,15 (3H, m), 7,15 - 7,09 (2H, m), 6,95 - 6,90 (2H, m), 6,89 - 6,83 (2H, m),

6,50 (1H, s), 5,27 (2H, s), 3,84 (3H, s) ppm;

2-bencil-3-tiofen-3-il-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,70 - 7,60 (1H, m), 7,55 - 7,48 (2H, m), 7,45 - 7,40 (1H, m), 7,34-7,30 (1H, m), 7,25 - 7,16 (3H, m), 7,00 - 6,92 (3H, m), 6,55 (1H, s), 5,28 (2H, s) ppm;

2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-hidroxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,67 (1H, ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,0$ Hz), 7,54 - 7,47 (2H, m), 7,07 - 7,02 (2H, m), 6,87 - 6,83 (2H, m), 6,75 - 6,71 (2H, m), 6,65 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,47 (1H, s), 5,10 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,97 (3H, s) ppm;

2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,5 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,68 (1H, ddd, $J = 7,3, 7,3, 1,5$ Hz), 7,56 - 7,48 (2H, m), 6,92 - 6,85 (3H, m), 6,84 - 6,79 (1H, m), 6,75 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,49 (1H, s), 6,46 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 5,63 (1H, s), 5,07 (2H, s), 3,41 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,94 (3H, s) ppm;

2-(2,4-dimetilbencil)-3-(3,5-dimetilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,49 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,66 (1H, ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,3$ Hz), 7,53 - 7,46 (2H, m), 6,98 (1H, s), 6,89 - 6,83 (2H, m), 6,74 - 6,69 (3H, m), 6,45 (1H, s), 5,08 (2H, s), 2,24 (3H, s), 2,20 (3H, s), 1,88 (3H, s) ppm;

3-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-2-(2,4-dimetilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,55 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,84 (1H, s), 7,72 (1H, ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,3$ Hz), 7,59 (1H, ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,3$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,50 (2H, s), 6,86-6,79 (2H, m), 6,59 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,46 (1H, s), 5,13 (2H, s), 2,23 (3H, s), 1,76 (3H, s) ppm;

2-(2,4-dimetilbencil)-3-tiofen-2-il-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,47 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,68 (1H, ddd, $J = 7,3, 7,3, 1,3$ Hz), 7,57 - 7,49 (2H, m), 7,32 (1H, dd, $J = 5,1, 1,0$ Hz), 6,97-6,91 (2H, m), 6,91 - 6,84 (2H, m), 6,72 (1H, s), 6,68 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 5,20 (2H, s), 2,27 (3H, s), 2,10 (3H, s) ppm;

2-(2,4-dimetilbencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,49 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,67 (1H, ddd, $J = 7,3, 7,3, 1,3$ Hz), 7,55 - 7,48 (2H, m), 7,40 - 7,27 (3H, m), 7,20 - 7,15 (2H, m), 6,87 - 6,83 (2H, m), 6,67 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,48 (2H, s), 5,10 (2H, s), 2,24 (3H, s), 1,91 (3H, s) ppm;

éster metílico del ácido 4-[2-(2,4-dimetilbencil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-

3-il]benzoico; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,50 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,96 (2H, d, $J = 8,34$ Hz), 7,69 (1H, ddd, $J = 7,1, 7,1, 1,3$ Hz), 7,57 - 7,50 (2H, m), 7,30 - 7,24 (1H, m), 6,88 - 6,83 (2H, m), 6,64 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,47 (1H, s), 5,08 (2H, s), 3,93 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,89 (3H, s) ppm;

5 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-metoxi-3-trifluorometilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,5 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,68 (1H, ddd, $J = 7,3, 7,3, 1,3$ Hz), 7,56 - 7,50 (2H, m), 7,34 - 7,28 (2H, m), 6,92 - 6,83 (3H, m), 6,67 - 6,62 (1H, m), 6,44 (1H, s), 5,09 (2H, s), 3,91 (3H, s), 2,25 (3H, s), 1,90 (3H, s) ppm;

10 2-(2,4-dimetilbencil)-3-[3-metil-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)fenil]-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,47 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,65 (1H, ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,3$ Hz), 7,53 - 7,45 (2H, m), 6,97 (2H, d, $J = 1,3$ Hz), 6,89 - 6,83 (3H, m), 6,69 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,46 (1H, s), 5,43 (1H, t, $J = 3,0$ Hz), 5,10 (2H, dd, $J = 17,2, 26,8$ Hz), 3,91 - 3,81 (1H, m), 3,65 - 3,55 (1H, m), 2,25 (3H, s), 2,13 (3H, s), 2,07 - 1,97 (1H, m), 1,95 (3H, s), 1,93-1,83 (2H, m), 1,59-1,75 (3H, m);

15 N-{4-[2-(2,4-dimetilbencil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il]fenil}-acetamida; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,31 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,60 (1H, ddd, $J = 7,3, 7,3, 1,3$ Hz), 7,50 - 7,33 (4H, m), 7,17 (1H, s), 7,09 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,81 (1H, s), 6,77 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,53 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,40 (1H, s), 4,98 (2H, s), 2,16 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,90 (3H, s) ppm;

20 4-[2-(2,4-dimetilbencil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il]benzonitrilo; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,51 (1H, d, $J = 8,1$), 7,71 (1H, ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,5$ Hz), 7,60 - 7,52 (4H, m), 7,25 - 7,3 (2H, m), 6,88 - 6,82 (2H, m), 6,61 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,45 (1H, s), 5,07 (2H, s), 2,25 (3H, s), 1,89 (3H, s) ppm;

25 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-hidroxi-3-metilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,66 (1H, ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,3$ Hz), 7,54 - 7,45 (2H, m), 6,92 - 6,83 (4H, m), 6,67 (2H, t, $J = 8,6$ Hz), 6,45 (1H, s), 5,09 (2H, s), 4,83 (1H, s), 2,25 (3H, s), 2,12 (3H, s), 1,95 (3H, s) ppm;

30 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(3-trifluorometilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,52 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,70 (1H, ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,3$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,58 - 7,51 (2H, m), 7,45 - 7,30 (3H, m), 6,88 - 6,80 (2H, m), 6,63 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,46 (1H, s), 5,10 (2H, s), 2,24 (3H, s), 1,82 (3H, s) ppm;

2-(4-metilbencil)-3-(3-trifluorometilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,55 - 8,49 (1H, m), 7,74 - 7,63 (2H, m), 7,60 - 7,30 (4H, m), 7,00 - 6,93 (2H, m), 6,75 - 6,87 (2H, m), 6,45 - 6,40 (1H, m), 5,27 - 5,12 (2H, m), 2,30 - 2,24 (3H, m) ppm;

- 5 2-bencil-3-(3-trifluorometilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,52 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,73 - 7,63 (2H, m), 7,59 - 7,50 (2H, m), 7,46 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,40 - 7,34 (2H, m), 7,20 - 7,14 (3H, m), 6,86 - 6,80 (1H, m), 6,44 (2H, s) ppm;

- 10 3-benzo[b]tiofen-2-il-2-(4-metilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,86 - 7,79 (1H, m), 7,76 - 7,65 (2H, m), 7,57 - 7,50 (2H, m), 7,43 - 7,35 (2H, m), 7,16 (1H, s), 7,02 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,93 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,75 (1H, s), 5,37 (2H, s), 2,29 (3H, s) ppm;

- 15 2-(4-metilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,70 - 7,62 (1H, m), 7,55 - 7,46 (2H, m), 7,43 - 7,23 (2H, m), 7,21 - 7,13 (3H, m), 7,10 - 7,04 (3H, m), 7,03 - 6,91 (3H, m), 6,86 - 6,80 (2H, m), 6,45 (1H, s), 5,23 (2H, s), 2,26 (3H, s) ppm;

- 20 3-benzofuran-2-il-2-(4-metilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,49 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,69 (1H, ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,3$ Hz), 7,60 - 7,48 (4H, m), 7,40 - 7,24 (3H, m), 6,98 (3H, s), 6,91 (1H, s), 6,81 (1H, s), 5,46 (2H, s), 2,26 (3H, s) ppm;

- 25 3-(4-bromofenil)-2-(2,4-dimetilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,49 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,68 (1H, ddd, $J = 7,1, 7,1, 1,3$ Hz), 7,57 - 7,49 (2H, m), 7,42 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,05 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,90 - 6,82 (2H, m), 6,67 - 6,61 (1H, m), 6,45 (1H, s), 5,07 (2H, s), 2,25 (3H, s), 1,95 (3H, s) ppm;

- 25 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,67 (1H, ddd, $J = 7,3, 7,3, 1,3$ Hz), 7,56 - 7,48 (2H, m), 7,40 - 7,32 (2H, m), 7,19-7,10 (3H, m), 7,06 - 7,00 (2H, m), 6,93 - 6,82 (4H, m), 6,66 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,49 (1H, s), 5,13 (2H, s), 2,24 (3H, s), 1,99 (3H, s) ppm;

- 30 3-benzofuran-2-il-2-(2,4-dimetilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,49 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,71 (1H, ddd, $J = 7,3, 7,3, 1,3$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,59 - 7,49 (2H, m), 7,45 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,33 (2H, ddd, $J =$

7,8, 7,8, 1,0 Hz), 7,02 (1H, s), 6,94 (1H, s), 6,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,71 (2H, d, J = 8,3 Hz), 5,40 (2H, s), 2,25 (3H, s), 2,20 (3H, s) ppm;

3-benzo[b]tiofen-2-il-2-(2,4-dimetilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,49 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,83 - 7,76 (1H, m), 7,74 - 7,65 (2H, m), 7,62 - 7,50 (2H, m), 7,40 - 7,35 (2H, m), 7,10 (1H, s), 6,95 - 6,87 (2H, m), 6,80 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,27 (2H, s), 2,28 (3H, s), 2,06 (3H, s) ppm;

2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-metilsulfanilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,67 (1H, ddd, J = 7,3, 7,3, 1,3 Hz), 7,55-7,48 (2H, m), 7,18-7,08 (4H, m), 6,89-6,83 (2H, m), 6,66 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,47 (1H, s), 5,09 (2H, s), 2,49 (3H, s), 2,25 (3H, s), 1,97 (3H, s) ppm;

2-(4-metil-bencil)-3-(4-metilsulfanilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,47 (1H, d, J = 8,6), 7,65 (1H, ddd, J = 7,6, 7,6, 1,3 Hz), 7,53 - 7,46 (2H, m), 7,23 - 7,18 (2H, m), 7,16 - 7,12 (2H, m), 6,99 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,83 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,42 (1H, s), 5,20 (2H, s), 2,52 (3H, s), 2,27 (3H, s) ppm;

3-(4-bromofenil)-2-(4-metilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,49 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,66 (1H, ddd, J = 7,6, 7,6, 1,3 Hz), 7,55 - 7,44 (4H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,99 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,80 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,41 (1H, s), 5,18 (2H, s), 2,27 (3H, s) ppm;

2-(2,4-dimetilbencil)-3-(3-metil-4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,50 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,68 (1H, ddd, J = 7,6, 7,6, 1,5 Hz), 7,55 - 7,48 (2H, m), 7,37 - 7,30 (2H, m), 7,13 - 7,06 (1H, m), 7,00 - 6,89 (4H, m), 6,89 - 6,83 (2H, m), 6,76 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,69 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,49 (1H, s), 5,14 (2H, s), 2,24 (3H, s), 2,13 (3H, s), 1,97 (3H, s) ppm;

2-bencil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,49 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,67 (1H, ddd, J = 7,6, 7,6, 1,5 Hz), 7,54 - 7,48 (2H, m), 7,42 - 7,35 (2H, m), 7,22 - 7,12 (6H, m), 7,08 - 7,04 (2H, m), 6,96 - 6,91 (4H, m), 6,46 (1H, s), 5,28 (2H, s) ppm;

5-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,41 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 7,6, 1,0 Hz), 7,45 - 7,34 (3H, m), 7,19 - 7,12 (3H, m), 7,06 - 7,01 (2H, m), 6,96 - 6,80 (6H, m), 6,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,13 (2H, s), 2,24 (3H, s), 2,00 (3H, s) ppm;

5-cloro-2-(4-metilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN

(400 MHz, CDCl₃): δ 8,40 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,74 - 7,69 (1H, m), 7,44 - 7,35 (3H, m), 7,23 - 7,14 (3H, m), 7,10 - 7,05 (2H, m), 7,02 - 6,94 (2H, m), 6,85 - 6,78 (3H, m), 5,23 (2H, s), 2,27 (3H, s) ppm;

5-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,42 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,77 - 7,72 (1H, m), 7,43 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 4,8 Hz), 7,04-6,98 (1H, m), 6,92 (1H, s), 6,89 - 6,84 (3H, m), 6,65 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,10 (2H, s), 1,90 (3H, s) ppm;

5-cloro-2-(4-metilbencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,41 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 7,6, 1,3 Hz), 7,40 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,29 - 7,23 (2H, m), 7,09 - 7,03 (1H, m), 7,01 - 6,96 (3H, m), 6,80 (3H, d, J = 7,8 Hz), 5,18 (2H, s), 2,31 (3H, s), 2,27 (3H, s) ppm;

5-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,42 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,45 - 7,36 (2H, m), 7,34 - 7,28 (2H, m), 7,22 - 7,17 (2H, m), 6,89 - 6,81 (3H, m), 6,65 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,09 (2H, s), 2,25 (3H, s), 1,91 (3H, s) ppm;

5-cloro-2-(4-metilbencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,41 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,76 - 7,69 (1H, m), 7,60 - 7,51 (1H, m), 7,47 - 7,30 (6H, m), 6,98 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,82 - 6,76 (3H, m), 5,20 (2H, s), 2,27 (3H, s) ppm;

2-(2,4-dimetilbencil)-5-fluoro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,26 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,48 - 7,27 (4H, m), 7,19 - 7,10 (3H, m), 7,07 - 7,00 (2H, m), 6,77 - 6,78 (7H, m), 6,70 (1H, s), 6,65 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,13 (2H, s), 2,24 (3H, s), 2,00 (3H, s) ppm;

2-bencil-5-fluoro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,27 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,47 - 7,32 (4H, m), 7,21 - 7,12 (6H, m), 7,09 - 7,04 (2H, m), 6,97 - 6,91 (4H, m), 6,66 (1H, s), 5,28 (2H, s) ppm;

2-(2,4-dimetilbencil)-5-fluoro-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,27 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,48 - 7,27 (5H, m), 7,21 - 7,16 (2H, m), 6,89-6,83 (2H, m), 6,69 (1H, s), 6,66 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,10 (2H, s), 2,25 (3H, s), 1,91 (3H, s) ppm;

8-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,52 - 7,47 (2H, m), 7,43 - 7,33 (2H, m), 7,32 - 7,24 (2H, m), 7,20 -

7,15 (2H, m), 6,89 - 6,81 (2H, m), 6,68 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,41 (1H, s), 5,06 (2H, s), 2,24 (3H, s), 1,91 (3H, s) ppm;

8-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,51 - 7,47 (2H, m), 7,41 - 7,36 (1H, m), 7,19 - 7,15 (2H, m), 7,00 - 6,96 (1H, m), 6,91 - 6,82 (3H, m), 6,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,39 (1H, s), 5,05 (2H, s), 2,24 (6H, d, J = 3,5 Hz), 1,89 (3H, s) ppm;

2-bencil-8-cloro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,51 - 7,47 (2H, m), 7,42 - 7,34 (3H, m), 7,22 - 7,10 (6H, m), 7,05 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,97 - 6,90 (4H, m), 6,39 (1H, s), 5,24 (2H, s) ppm;

2-bencil-8-cloro-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,51 - 7,47 (2H, m), 7,38 - 7,34 (1H, m), 7,24 - 7,15 (5H, m), 7,03 - 6,99 (1H, m), 6,95 - 6,90 (3H, m), 6,37 (1H, s), 5,19 (2H, s), 2,28 (3H, s) ppm; y

2-bencil-8-cloro-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,51 - 7,48 (2H, m), 7,42 - 7,30 (4H, m), 7,22 - 7,14 (5H, m), 6,94 - 6,89 (2H, m), 6,38 (1H, s), 5,22 (2H, s) ppm.

C. De un modo similar, se prepararon otros compuestos de fórmula (I).

EJEMPLO 2

COMPUESTOS DE FÓRMULA (IB)

A. A una solución de diisopropilamina (1,2 ml, 8,56 mmol) en THF (15 ml) a 0°C se añadió n-butilitio (5,2 ml de una solución 1,6 M en hexano, 8,32 mmol). Después de agitar a 0°C durante 10 minutos. La solución resultante de diisopropilamida de litio se trató con una solución de 2-metil-N-(4-metilbencil)benzamida (616 mg, 2,57 mmol) en THF (20 ml) durante 15 min. La solución roja pardusca oscura resultante se agitó a 0°C durante 55 minutos, momento en el cual se trató con una solución de éster metílico del ácido 3-metilbenzoico (0,39 ml, 2,76 mmol) en THF (20 ml) durante 20 minutos. Después de 1 hora adicional a 0°C, la reacción se interrumpió por la adición de HCl 3 N (25 ml). La mezcla bifásica después se calentó a reflujo con agitación vigorosa. Después de 75 minutos a reflujo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. Después de enfriar durante una noche, la reacción se concentró para retirar la mayor parte del THF. El residuo resultante

se diluyó con éter (100 ml), y agua (50 ml), y después se basificó por la adición cuidadosa de Na_2CO_3 sólido. La capa acuosa básica se extrajo con éter (3 x 40 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2CO_3 , se filtraron, y se concentraron para producir un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice en un instrumento Jones Flashmaster eluyendo con un gradiente del 0% al 6% de acetato de etilo/hexano en una columna de sílice de 50 g. El pico del producto se recogió para producir 2-(4-metilbencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona (408 mg, rendimiento del 47%) en forma de un aceite amarillo que solidificó lentamente en un sólido ceroso: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,49 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,67-7,62 (1H, m), 7,51-7,46 (2H, m), 7,25-7,19 (2H, m), 7,05-7,01 (1H, m), 7,00-6,95 (3H, m), 6,81 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,43 (1H, s), 5,19 (2H, s), 2,29 (3H, s), 2,26 (3H, s) ppm.

B. De un modo similar, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (1b):

2-bencil-8-metil-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,48 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,25-7,15 (5H, m), 7,04-6,99 (1H, m), 6,96 - 6,90 (3H, m), 6,37 (1H, s), 5,17 (2H, s), 2,97 (3H, s), 2,27 (3H, s) ppm;

8-metil-2-(4-metilbencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,47 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,30 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,25 - 7,16 (4H, m), 7,06 - 6,95 (4H, m), 6,82 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,35 (1H, s), 5,13 (2H, s), 2,96 (3H, s), 2,28 (6H, d, J = 6,1 Hz) ppm;

2-(2,4-dimetilbencil)-8-metil-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,49 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,33 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,17 - 7,14 (2H, m), 7,00-6,95 (1H, m), 6,92 (1H, s), 6,89 - 6,84 (2H, m), 6,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,40 (1H, s), 5,03 (2H, s), 2,96 (3H, s), 2,24 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,91 (3H, s) ppm;

2-bencil-8-metil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,51 - 7,45 (1H, m), 7,41 - 7,28 (4H, m), 7,25 - 7,13 (6H, m), 6,94 - 6,89 (2H, m), 6,38 (1H, s), 5,19 (2H, s), 2,97 (3H, s) ppm;

2-bencil-8-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,49 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,40 - 7,35 (2H, m), 7,34 - 7,30 (1H, m), 7,25 - 7,11 (7H, m), 7,07 - 7,03 (2H, m), 6,97 - 6,89 (4H, m), 6,39 (1H, s), 5,22 (2H, s),

2,96 (3H, s) ppm;

8-metil-2-(4-metilbencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,48 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,41 - 7,29 (4H, m), 7,25 - 7,20 (3H, m), 7,00 - 6,96 (2H, m), 6,83-6,79 (2H, m), 6,37 (1H, s), 5,15 (2H, s), 2,96 (3H, s), 2,27 (3H, s) ppm;

8-metil-2-(4-metilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,51 - 7,45 (1H, m), 7,41 - 7,34 (2H, m), 7,34 - 7,29 (2H, m), 7,19 - 7,13 (3H, m), 7,08 - 7,04 (2H, m), 7,02 - 6,97 (2H, m), 6,96 - 6,90 (2H, m), 6,86 - 6,81 (2H, m), 6,38 (1H, s), 5,18 (2H, s), 2,96 (3H, s), 2,27 (3H, s) ppm;

2-(2,4-dimetilbencil)-8-metil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,50 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,38 - 7,31 (2H, m), 7,3 - 7,25 (3H, m), 7,20 - 7,16 (2H, m), 6,89 - 6,83 (2H, m), 6,68 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,41 (1H, s), 5,03 (2H, s), 2,96 (3H, s), 2,25 (3H, s), 1,93 (3H, s) ppm;

2-(2,4-dimetilbencil)-8-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,50 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,39 - 7,32 (3H, m), 7,17 - 7,11 (3H, m), 7,04 - 6,99 (2H, m), 6,90 - 6,84 (4H, m), 6,67 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,42 (1H, s), 5,07 (2H, s), 2,95 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,01 (3H, s) ppm;

2-(2,4-dimetilbencil)-7-metil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,30 (1H, s), 7,53 - 7,49 (1H, m), 7,46 - 7,41 (1H, m), 7,38 - 7,32 (1H, m), 7,31 - 7,27 (2H, m), 7,19 - 7,14 (2H, m), 6,86 - 6,81 (2H, m), 6,68 - 6,63 (1H, m), 6,45 (1H, s), 5,09 (2H, s), 2,52 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,90 (3H, s) ppm;

2-(2,4-dimetilbencil)-7-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,29 (1H, s), 7,50 (1H, dd, $J = 8,1, 1,7$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,39 - 7,34 (2H, m), 7,18 - 7,09 (3H, m), 7,04 - 7,00 (2H, m), 6,91 - 6,81 (4H, m), 6,65 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,46 (1H, s), 5,13 (2H, s), 2,52 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,99 (3H, s) ppm;

2-(2,4-dimetilbencil)-7-metil-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,30 (1H, s), 7,50 (1H, dd, $J = 8,1, 1,77$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,18 - 7,14 (2H, m), 7,00 - 6,95 (1H, m), 6,88 (1H, s), 6,87 - 6,82 (2H, m), 6,68 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,43 (1H, s), 5,08 (2H, s), 2,51 (3H, s), 2,23 (6H, d, $J = 5,8$ Hz), 1,88 (3H, s) ppm;

7-metil-2-(4-metilbencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz,

CDCl₃): δ 8,29 (1H, s), 7,51 - 7,46 (1H, m), 7,43 - 7,30 (4H, m), 6,96 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,79 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,41 (1H, s), 5,20 (2H, s), 2,51 (3H, s), 2,26 (3H, s) ppm;

7-metil-2-(4-metilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,29 (1H, s), 7,52 - 7,46 (1H, m), 7,44 - 7,35 (3H, m), 7,20 - 7,13 (3H, m), 7,10 - 7,04 (2H, m), 6,96 (4H, dd, J = 16,2, 17,8 Hz), 6,82 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,42 (1H, s), 5,23 (2H, s), 2,51 (3H, s), 2,26 (3H, s) ppm;

7-metil-2-(4-metilbencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,29 (1H, s), 7,48 (1H, dd, J = 8,1, 1,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,25 - 7,17 (2H, m), 7,05 - 7,00 (1H, m), 7,00 - 6,94 (3H, m), 6,80 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,40 (1H, s), 5,18 (2H, s) ppm;

7-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,46 (1H, s), 7,61 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,18 (2H, d, J = 4,8 Hz), 7,00-6,94 (1H, m), 6,89-6,83 (3H, m), 6,65 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,43 (1H, s), 5,07 (2H, s), 2,24 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,88 (3H, s) ppm;

2-bencil-7-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,29 (1H, s), 7,49 (1H, m), 7,43-7,35 (3H, m), 7,20-7,11 (6H, m), 7,07-7,06 (2H, m), 6,94-6,90 (4H, m), 6,43 (1H, m), 5,27 (2H, s), 2,51 (3H, s) ppm;

2-bencil-7-metil-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,30 (1H, s), 7,50-7,46 (1H, m), 7,42-7,38 (1H, m), 7,25-7,14 (5H, m), 7,03-6,99 (1H, m), 6,94-6,89 (3H, m), 6,41 (1H, m), 5,30 (2H, m), 2,51 (3H, s), 2,27 (3H, s) ppm;

2-bencil-7-metil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,30 (1H, s), 7,51-7,47 (1H, m), 7,43-7,36 (2H, m), 7,35-7,30 (2H, m), 7,21-7,14 (5H, m), 6,91-6,87 (2H, m), 6,42 (1H, s), 5,25 (2H, s), 2,51 (3H, s) ppm;

2-bencil-6-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,37 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,41-7,24 (4H, m), 7,21-7,09 (6H, m), 7,08-7,02 (2H, m), 6,96-6,89 (4H, m), 6,38 (1H, s), 5,26 (2H, s), 2,48 (3H, s) ppm;

2-bencil-6-metil-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,37 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,34-7,30 (1H, m), 7,29-7,25 (1H, m), 7,25-7,14 (5H, m), 7,02-6,99 (1H, m), 6,84-6,88 (3H, m), 6,36 (1H, s), 5,21 (2H, s), 2,49 (3H, s), 2,27 (3H, s) ppm;

2-bencil-6-metil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,38 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,40-7,25 (5H, m), 7,21-7,14 (5H, m), 6,91-6,87 (2H, m), 6,38 (1H, s), 5,23 (2H, s), 2,49 (3H, s) ppm;

2-(2,4-dimetilbencil)-6-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,37 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,39-7,30 (4H, m), 7,17-7,09 (3H, m), 7,04-7,01 (2H, m), 6,90-6,82 (4H, m), 6,65 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,41 (1H, s), 5,12 (2H, s), 2,50 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,99 (3H, s) ppm;

2-(2,4-dimetilbencil)-6-metil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,37 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,38-7,27 (5H, m), 7,18 - 7,15 (2H, m), 6,86-6,82 (2H, m), 6,66 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,41 (1H, s), 5,08 (2H, s), 2,50 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,90 (3H, s) ppm;

6-metil-2-(4-metil-bencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,36 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,41-7,27 (4H, m), 7,19-7,14 (3H, m), 7,08-7,04 (2H, m), 7,00-6,92 (4H, m), 6,84-6,80 (2H, m), 6,37 (1H, s), 5,21 (2H, s), 2,49 (3H, s), 2,26 (3H, s) ppm;

6-metil-2-(4-metil-bencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,36 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,33-7,29 (1H, m), 7,28-7,25 (1H, m), 7,24-7,20 (2H, m), 7,04-6,94 (4H, m), 6,82-6,78 (2H, m), 6,35 (1H, s), 5,16 (2H, s), 2,48 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,26 (3H, s) ppm;

6-metil-2-(4-metil-bencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,37 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,43-7,30 (4H, m), 7,29-7,25 (1H, m), 7,23-7,19 (2H, m), 6,99-6,94 (2H, m), 6,81-6,76 (2H, m), 6,37 (1H, s), 5,18 (2H, s), 2,49 (3H, s), 2,26 (3H, s) ppm;

7-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,45 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,61 (1H, dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,40-7,34 (2H, m), 7,18-7,09 (3H, m), 7,04-7,0 (2H, m), 6,91-6,83 (4H, m), 6,62 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,45 (1H, s), 5,12 (2H, s), 2,24 (3H, s), 1,99 (3H, s) ppm;

7-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,46 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,61 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,40-7,35 (1H, m), 7,32-7,25 (2H, m), 7,18-7,14 (2H, m), 6,87-6,83 (1H, m), 6,63 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,45 (1H, s), 5,08 (2H, m), 2,25 (3H, s), 1,90 (3H,

s) ppm;

2-(4-metil-bencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,50-8,47 (1H, m), 7,68-7,63 (1H, m), 7,52-7,47 (2H, m), 7,43-7,32 (3H, m), 7,24-7,21 (2H, m), 6,97 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,80 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,44 (1H, s), 5,20 (2H, s a), 2,26 (3H, s) ppm;

2-bencil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,51-8,48 (1H, m), 7,68-7,63 (1H, m), 7,54-7,48 (2H, m), 7,43-7,37 (1H, m), 7,36-7,30 (2H, m), 7,22-7,14 (5H, m), 6,92-6,88 (2H, m), 6,45 (1H, s), 5,25 (2H, s a) ppm;

2-bencil-7-cloro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,46 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,60 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 7,45 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,41-7,36 (2H, m), 7,22-7,11 (6H, m), 7,08-7,04 (2H, m), 6,96-6,90 (4H, m), 6,43 (1H, s), 5,26 (2H, s a) ppm;

2-bencil-6-cloro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,41 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz), 7,41-7,36 (2H, m), 7,22-7,16 (4H, m), 7,15-7,10 (2H, m), 7,08-7,04 (2H, m), 6,96-6,90 (4H, m), 6,36 (1H, s), 5,25 (2H, s a) ppm;

6-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,41 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,50 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz), 7,40-7,35 (2H, m), 7,18-7,13 (1H, m), 7,13-7,09 (2H, m), 7,05-7,00 (2H, m), 6,91-6,83 (4H, m), 6,63 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,40 (1H, s), 5,10 (2H, s a), 2,24 (3H, s), 1,99 (3H, s) ppm;

2-bencil-6,8-dimetil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,40-7,35 (2H, m), 7,22-7,03 (10H, m), 6,95-6,89 (4H, m), 6,31 (1H, s), 5,21 (2H, s a), 2,92 (3H, s), 2,42 (3H, s) ppm;

2-(2,4-dimetilbencil)-6,8-dimetil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,38-7,33 (2H, m), 7,17-7,07 (5H, m), 7,03-7,00 (2H, m), 6,89-6,83 (4H, m), 6,66 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,35 (1H, s), 5,05 (2H, s a), 2,92 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,00 (3H, s) ppm;

3-(4-bencilfenil)-2-(2,4-dimetilbencil)-8-metil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,48 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,34-7,20 (3H, m), 7,18-7,15 (2H, m), 7,09 (4H, s), 6,85-6,82 (2H, m), 6,66 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,39 (1H, s), 5,03 (2H, s a), 3,97 (2H, s), 2,95 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,92 (3H, s) ppm;

2-bencil-5-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,37 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,53-7,47 (1H, m), 7,43-7,35 (3H, m), 7,22-7,11 (6H, m), 7,10-7,02 (2H, m), 6,98-6,89 (4H, m), 6,55 (1H, s), 5,28 (2H, s), 2,51 (3H, s) ppm;

5 2-bencil-5,6,7,8-tetrametil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,40-7,35 (2H, m), 7,21-7,11 (6H, m), 7,07-7,03 (2H, m), 6,96-6,90 (4H, m), 6,56 (1H, s), 5,22 (2H, s), 2,93 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,38 (3H, s) ppm;

10 2-(2,4-dimetilbencil)-5-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,37 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,53-7,49 (1H, m), 7,43-7,34 (3H, m), 7,18-7,11 (3H, m), 7,05-7,01 (2H, m), 6,93-6,82 (4H, m), 6,66 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 6,57 (1H, s), 5,13 (2H, s a), 2,53 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,99 (3H, s) ppm;

15 2-bencil-8-metoxi-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,55 (1H, t, $J = 8,1$), 7,40-7,35 (2H, m), 7,20-6,89 (14H, m), 6,34 (1H, s), 5,23 (2H, s), 4,02 (3H, s) ppm;

2-(2,4-dimetilbencil)-8-fluoro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,62-7,55 (1H, m), 7,40-7,34 (2H, m), 7,30-7,25 (1H, m), 7,19-7,09 (4H, m), 7,05-7,00 (2H, m), 6,92-6,84 (4H, m), 6,72-6,68 (1H, m), 6,43 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 5,09 (2H, s a), 2,24 (3H, s), 1,99 (3H, s) ppm;

20 8-cloro-2-(2,4-dicloro-bencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,53 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,52 (1H, s), 7,44-7,35 (3H, m), 7,29 (1H, d, $J = 2,3$), 7,19-7,12 (2H, m), 7,11-7,02 (4H, m), 6,94-6,87 (3H, m), 6,45 (1H, s), 5,19 (2H, s) ppm;

25 2-bencil-8-fluoro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,61-7,54 (1H, m), 7,42-7,36 (2H, m), 7,28-7,23 (1H, m), 7,22-7,10 (7H, m), 7,10-7,04 (2H, m), 6,98-6,92 (4H, m), 6,40 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 5,24 (2H, s a) ppm;

30 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-8-trifluorometil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,95-7,90 (1H, m), 7,72-7,70 (2H, m), 7,40-7,35 (2H, m), 7,18-7,13 (1H, m), 7,13-7,09 (2H, m), 7,04-7,00 (2H, m), 6,91-6,83 (4H, m), 6,62 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,48 (1H, s), 5,14 (2H, s a), 2,24 (3H, s), 1,96 (3H, s) ppm;

2-(2,4-dimetilbencil)-8-metoxi-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H

RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,56 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,39-7,34 (2H, m), 7,17-7,11 (3H, m), 7,07-7,00 (3H, m), 6,93-6,82 (5H, m), 6,72 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,37 (1H, s), 5,07 (2H, s), 4,00 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,98 (3H, s) ppm;

8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,52-7,50 (2H, m), 7,41-7,36 (3H, m), 7,19-7,14 (1H, m), 7,13-7,10 (2H, m), 7,09-7,03 (3H, m), 6,97-6,93 (2H, m), 6,79-6,73 (1H, m), 6,69-6,63 (1H, m), 6,41 (1H, s), 5,20 (2H, s) ppm;

7,8-dicloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,69 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,40-7,33 (3H, m), 7,18-7,10 (3H, m), 7,04-7,00 (2H, m), 6,91-6,84 (4H, m), 6,65 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,39 (1H, s), 5,30 (2H, s), 2,24 (3H, s), 2,00 (3H, s), 1,54 (3H, s) ppm;

8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-5-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,43-7,35 (4H, m), 7,20-7,10 (3H, m), 7,09-7,01 (3H, m), 6,98-6,94 (2H, m), 6,79-6,72 (1H, s), 6,69-6,62 (1H, m), 6,48 (1H, s), 5,21 (2H, s), 2,46 (3H, s) ppm;

6,7-dicloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,53 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,42-7,36 (2H, m), 7,22-7,15 (1H, m), 7,13-7,04 (4H, m), 7,00-6,94 (3H, m), 6,78-6,72 (1H, m), 6,70-6,64 (1H, m), 6,34 (1H, s), 5,21 (2H, s) ppm;

8-cloro-2-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,53 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,52 (1H, s), 7,43-7,35 (3H, m), 7,19-7,14 (1H, m), 7,10-7,00 (5H, m), 6,95-6,86 (4H, m), 6,44 (1H, s), 5,20 (2H, s) ppm; y

5,6-dicloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,42-7,37 (2H, m), 7,22-7,13 (3H, m), 7,09-7,05 (2H, m), 7,01-6,94 (3H, m), 6,84 (1H, s), 6,79-6,72 (1H, m), 6,71-6,65 (1H, m), 5,23 (2H, s) ppm.

C. De un modo similar, se prepararon otros compuestos de fórmula (Ia).

EJEMPLO 3

30 COMPUESTOS DE FÓRMULA (IB)

A. Se añadió una solución 1,53 M de n-butilitio (2,61 ml, 4 mmol) en hexano a una solución de diisopropilamina (0,55 ml, 4 mmol) en THF (5 ml) a 0°C en

atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos, se añadió una solución de N-metil-2-metilbenzamida (149 mg, 1 mmol) en THF (3 ml) a la mezcla. Después de otros 45 minutos, se añadió una solución de éster metílico del ácido 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)benzoico (302 mg, 1 mmol) en THF (3 ml) a la
 5 mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 2 horas. Después la solución se agitó a reflujo durante 45 minutos con HCl ac. 3 N (3 ml). La solución se vertió en agua. El producto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo=4:1 a 2:1), para
 10 proporcionar 235 mg de un sólido en un rendimiento del 58%. El polvo se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para dar 153 mg de 2-metil-3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)fenil]-2H-isoquinolin-1-ona en forma de prismas incoloros: p.f. 265-266°C; IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ 3207, 1642, 1619, 1594, 1268, 1188, 967 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,46 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,64 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,54-7,50 (4H, m), 6,50 (1H, s), 3,77 (1H, s),
 15 3,44 (3H, s) ppm; FABMS (m/z): 402 ([M+H]⁺); FABHRMS (m/z): calc. para C₁₉H₁₃F₆NO₂ ([M+H]⁺): 402,0928, encontrado: 402,0942; anal. calc. para C₁₉H₁₃F₆NO₂: C, 56,87; H, 3,27; N, 3,49, encontrado: C, 56,81; H, 3,17; N, 3,51.

B. De un modo similar, se prepararon otros compuestos de fórmula (Ib).

20

EJEMPLO 4

COMPUESTOS DE FÓRMULA (Ib)

A. Se añadió una solución 1,53 M de n-butilitio (2,61 ml, 4 mmol) en hexano a una solución de diisopropilamina (0,55 ml, 4 mmol) en THF (5 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos, se añadió una solución de N-(4-metilbencil)-2-metilbenzamida (239 mg, 1 mmol) en THF (3 ml) a la mezcla.
 25 Después de otros 45 minutos, se añadió una solución de éster metílico del ácido 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)benzoico (302 mg, 1 mmol) en THF (3 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 2 horas. Después la solución se agitó a reflujo durante 45 minutos con HCl ac. 3 N (4 ml). La solución
 30 se vertió en agua. El producto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo=4:1) y

HPLC, para proporcionar 154 mg de un sólido en un rendimiento del 27%. El polvo se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para dar 134 mg de 2-(4-metilbencil)-3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)fenil]-2H-isoquinolin-1-ona en forma de prismas incoloros; p.f. 267-268°C; IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ 3198, 1645, 1619, 1590, 1267, 1214, 1174, 933 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,50 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, m), 7,55-7,50 (2H, m), 7,26 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,67 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,46 (1H, s), 5,12 (2H, s), 4,20 (1H, s), 2,25 (3H, s) ppm; FABMS (m/z): 492 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); FABHRMS (m/z): calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{NNaO}_2$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 514,1218, encontrado: 514,1211; anal, calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{NO}_2$: C, 63,55; H, 3,90; N, 2,85, encontrado: C, 63,55; H, 3,95; N, 2,85.

B. De un modo similar, se prepararon otros compuestos de fórmula (Ib).

EJEMPLO 5

COMPUESTOS DE FÓRMULA (Ib)

A. A una solución de diisopropilamina (0,2 ml, 1,43 mmol) en THF (3 ml) a 0°C se añadió n-butilitio (0,9 ml de una solución 1,6 M en hexano, 1,44 mmol). Después de agitar a 0°C durante 10 minutos, la solución resultante de diisopropilamida de litio se trató con una solución de N-bencil-2-metilbenzamida (145 mg, 0,64 mmol) en THF (2 ml). La solución de coloro morado oscuro resultante se agitó a 0°C durante 75 minutos, momento en el cual se trató con una solución de N-metoxi-N-metil-benzamida (117 mg, 0,71 mmol) en THF (2 ml). Después de calentarla lentamente a temperatura ambiente durante 100 minutos, la reacción se interrumpió por la adición de HCl 3 N (12 ml). La mezcla bifásica después se calentó a reflujo con agitación vigorosa. Después de 1 hora a reflujo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se diluyó con éter (50 ml), y se basificó por la adición cuidadosa de Na_2CO_3 sólido. La capa acuosa básica se extrajo con éter (3 x 20 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir un aceite naranja pálido. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0% al 20% de acetato de etilo/hexano en una columna de sílice de 20 g. El pico del producto se

recogió para producir 2-bencil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona (22 mg, rendimiento del 11%) en forma de un aceite transparente que solidificó lentamente en un sólido ceroso blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,49 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,68-7,63 (1H, m), 7,53-7,48 (2H, m), 7,42-7,37 (1H, m), 7,35-7,30 (2H, m), 7,22-7,14 (5H, m), 6,92-6,88 (2H, m), 6,45 (1H, s), 5,25 (2H, s) ppm.

B. De un modo similar, se prepararon otros compuestos de fórmula (Ib).

EJEMPLO 6

COMPUESTOS DE FÓRMULA (IC)

10 A. A una solución de 2-(2,4-dimetilbencil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (50 mg, 0,12 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió Et_3N (83 μl , 0,59 mmol). La mezcla resultante después se desgasificó burbujeando argón a través de la solución durante veinte minutos. La solución desgasificada después se trató con 2-metil-but-3-in-2-ol (23 μl , 0,24 mmol) seguido
15 de tetraquistrifenilfosfina $\text{Pd}(0)$ (13 mg, 12 μmol) y CuI (~2 mg, ~12 μmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice
20 eluyendo con un gradiente del 0% al 50% de acetato de etilo/hexano en una columna de sílice. El pico del producto se recogió para producir 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-2H-isoquinolin-1-ona (27 mg, rendimiento del 65%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,43 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,70-7,64 (1H, m), 7,75-7,49 (2H, m), 7,0 (1H, s), 6,89-
25 6,85 (2H, m), 6,65-6,61 (1H, m), 5,42 (2H, s), 2,40 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,40 (6H, s) ppm.

B. De un modo similar, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (Ic):

2-bifenil-4-ilmetil-3-trimetilsilaniletinil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400
30 MHz, CDCl_3): δ 8,43 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,64 (1H, ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,0$ Hz), 7,57 - 7,46 (8H, m), 7,44-7,38 (2H, m), 7,32 (1H, m), 6,91 (1H, s), 5,55 (2H, s), 0,25 (9H, s) ppm;

2-(2,4-dimetilbencil)-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,43 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,66 (1H, ddd, $J = 7,3, 7,3, 1,3$ Hz), 7,55 - 7,48 (2H, m), 7,00 (1H, s), 6,90 - 6,84 (2H, m), 6,63 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 5,42 (2H, s), 2,40 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,69 (1H, s), 1,40 (6H, s) ppm;

5 2-bencil-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,43 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,65 (1H, ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,3$ Hz), 7,54 - 7,45 (2H, m), 7,20 - 7,37 (5H, m), 6,83 (1H, s), 5,51 (2H, s), 1,57 - 1,51 (6H, m) ppm;

10 3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-2-(4-metilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,50 - 8,37 (1H, m), 7,70 - 7,60 (2H, m), 7,55 - 7,43 (3H, m), 7,18 - 7,08 (2H, m), 6,85 - 6,79 (1H, m), 5,55 - 5,40 (2H, m), 2,40 - 2,25 (3H, m), 1,80 - 1,46 (6H, m) ppm;

15 2-bencil-3-trimetilsilaniletinil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,19 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,54-7,43 (1H, m), 7,40 (1H, ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,5$ Hz), 7,30 - 7,22 (2H, m), 7,20 - 7,11 (2H, m), 7,90 - 6,97 (2H, m), 6,66 (1H, s), 5,29 (2H, s), 0,00 (9H, s) ppm;

20 2-(4-metilbencil)-3-trimetilsilaniletinil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,41 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,62 (1H, ddd, $J = 7,3, 7,3, 1,5$ Hz), 7,55 - 7,43 (2H, m), 7,40 - 7,31 (2H, m), 7,09 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,88 (1H, s), 5,47 (2H, s), 2,30 (3H, s), 0,25 (9H, s) ppm;

2-(2,4-dimetilbencil)-3-feniletinil-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,45 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,67 (1H, ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,3$ Hz), 7,56 - 7,48 (2H, m), 7,36 - 7,27 (5H, m), 7,04-6,97 (2H, m), 6,88 (1H, d, $J = 7,83$ Hz), 6,74 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 5,53 (2H, s), 2,42 (3H, s), 2,26 (3H, s) ppm; y

25 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(1-hidroxiciclohexiletinil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,66 (1H, ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,3$ Hz), 7,54 - 7,48 (2H, m), 6,98 (1H, s), 6,89 - 6,83 (2H, m), 6,60 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 5,43 (2H, s), 2,39 (3H, s), 2,25 (3H, s), 1,85-1,73 (3H, m), 1,63-1,10 (7H, m), 0,91-0,85 (1H, m) ppm.

30

EJEMPLO 7
COMPUESTOS DE FÓRMULA (W) Y (ID)

5 A. Se preparó una suspensión de 3-(4-benciloxifenil)-8-cloro-isocromen-1-ona (1,7 g, 4,7 mmol) y 2,4-difluorobencilamina (0,75 ml, 6,3 mmol) en tolueno (25 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml en atmósfera de nitrógeno. A la suspensión resultante se añadió una solución de aluminóxano de metilo (5,0 ml, de una solución 1,5 M en tolueno, 7,5 mmol). Se observó evolución gaseosa
10 según se añadía la solución de aluminóxano. La suspensión resultante después se calentó a reflujo. Según la solución llegaba a reflujo, los sólidos se disolvían para producir una solución marrón. Después de agitar a reflujo durante 16 horas, se trató una alícuota de la reacción con HCl acuoso, y se analizó por TLC. No había 8-cloro-3-(4-fenoxifenil)-isocromen-1-ona visible, y había dos marchas de producto
15 visibles. Se interrumpió el calentamiento y se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente. La reacción después se interrumpió por la adición de HCl 1 N (ac.) (50 ml), y se diluyó con EtOAc (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa ácida se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (50 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml), después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para producir una espuma blanca. La espuma bruta se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0% al 30% de EtOAc/hexano. Se recogieron dos picos de producto de la columna: El primer pico que eluyó se concentró para producir 3-(4-benciloxifenil)-8-cloro-2-
25 (2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona, un compuesto de fórmula (Id), (1,68 g, rendimiento del 73%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,51-7,48 (2H, m), 7,46-7,33 (6H, m), 7,11-7,07 (2H, m), 7,04-6,96 (1H, m), 6,95-6,91 (2H, m), 6,78-6,71 (1H, m), 6,66-6,59 (1H, m), 6,39 (1H, s), 5,17 (2H, s), 5,10 (2H, s); y el segundo pico que eluyó se concentró para producir 2-[2-(4-benciloxifenil)-2-oxoetil]-6-cloro-N-
30 (2,4-difluorobencil)benzamida, un compuesto de fórmula (W) (533 mg, rendimiento del 22%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,45-7,30 (5H, m), 7,26-7,14 (3H, m), 7,00-6,93 (3H, m), 6,71 (1H, t, J = 6,3 Hz), 6,56-6,49 (1H, m),

6,45-6,37 (1H, m), 5,12 (2H, s), 4,40 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,16 (2H, s).

- B. Como alternativa, se combinaron 8-cloro-3-(4-fenoxifenil)isocromen-1-ona (48 mg, 0,14 mmol) y 2,4-difluorobencilamina (24 μ l, 0,20 mmol) en tolueno (2,0 ml) en un matraz de fondo redondo en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla
- 5 resultante se añadió una solución de aluminóxano de metilo (0,11 ml, de una solución 1,5 M en tolueno, 0,16 mmol). La solución amarilla resultante después se calentó a reflujo. La TLC de la mezcla de reacción después de 1 hora a reflujo mostró ausencia de 8-cloro-3-(4-fenoxifenil)isocromen-1-ona restante. Se interrumpió el calentamiento y la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente.
- 10 La reacción después se interrumpió por la adición de HCl 1 N (ac.) (5 ml), y se diluyó con EtOAc (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa ácida se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (10 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml), después salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para
- 15 producir un sólido blanco. El sólido bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice adsorbiendo el material sobre sílice a partir de una solución de CH₂Cl₂, cargando el sólido resultante sobre la columna y eluyendo con un gradiente del 0% al 20% de EtOAc/hexano. El pico principal que eluyó se recogió para producir un compuesto de fórmula (W), 2-cloro-N-(2,4-difluorobencil)-6-[2-
- 20 oxo-2-(4-fenoxifenil)etil]benzamida, (54 mg, rendimiento del 79%) en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,87-7,82 (2H, m), 7,46-7,41 (2H, m), 7,35-7,21 (4H, m), 7,14-7,10 (2H, m), 7,05-7,02 (1H, m), 7,01-6,96 (2H, m), 6,66-6,60 (1H, m), 6,53-6,47 (1H, m), 6,43 (1H, t, J = 6,1 Hz), 4,49 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,25 (2H, s); que podía usarse en la siguiente etapa para producir un compuesto
- 25 de fórmula (Id) correspondiente.

- C. A una solución de 2-[2-(4-bromofuran-2-il)-2-oxoetil]-6-cloro-N-(2,4-difluorobencil)benzamida (2,4 g, 5,1 mmol), preparada de un modo similar al descrito en el párrafo B, en dioxano (30 ml) se añadió ácido 4-toluenosulfónico monohidrato (450 mg, 2,4 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo.
- 30 Después de 20 horas a reflujo, la solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se trató con Et₃N (2,0 ml, 14 mmol). El producto bruto se purificó adsorbiendo el material sobre el gel de sílice a partir de la solución de

reacción, cargando el sólido resultante sobre la columna y eluyendo con un gradiente del 10% al 50% de EtOAc en hexano que contenía CH₂Cl₂ al 10% (para mejorar la solubilidad del producto). El pico ancho que eluyó se recogió para producir 3-(4-bromofuran-2-il)-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona (1,9 g, rendimiento del 82%) en forma de un polvo marrón. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,56-7,51 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 6,3, 2,8 Hz), 7,06-6,99 (1H, m), 6,79-6,73 (2H, m), 6,68 (1H, s), 6,49 (1H, d, J = 0,8 Hz), 5,32 (2H, s).

D. De un modo similar al descrito anteriormente en los párrafos B y C, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (Id):

3-(5-bromotiofen-2-il)-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,55-7,52 (2H, m), 7,43-7,39 (1H, m), 7,01-6,94 (2H, m), 6,82-6,72 (2H, m), 6,69 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,59 (1H, s), 5,28 (2H, s) ppm;

2-{4-[8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il]-fenoxi}nicotinonitrilo; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,35 (1H, dd, J = 5,0, 2,0 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 7,8, 2,0 Hz), 7,54-7,51 (2H, m), 7,42-7,38 (1H, m), 7,27-7,24 (2H, m), 7,22-7,18 (2H, m), 7,15 (1H, dd, J = 7,8, 5,0 Hz), 7,08-7,00 (1H, m), 6,80-6,74 (1H, m), 6,71-6,65 (1H, m), 6,46 (1H, s), 5,22 (2H, br s) ppm;

8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-(4-hidroxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,81 (1H, s), 7,66-7,63 (2H, m), 7,54-7,51 (1H, m), 7,17-7,11 (3H, m), 6,98-6,93 (2H, m), 6,79-6,75 (2H, m), 6,59 (1H, s), 5,08 (2H, m) ppm;

8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[4-(pirazin-2-iloxi)fenil]-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,47 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,15-8,13 (1H, m), 7,55-7,49 (2H, m), 7,42-7,37 (1H, m), 7,25-7,15 (4H, m), 7,09-7,02 (1H, m), 6,80-6,74 (1H, m), 6,70-6,64 (1H, m), 6,45 (1H, s), 5,22 (2H, s) ppm;

2-{4-[2-(2,4-difluorobencil)-7-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il]-fenoxi}nicotinonitrilo; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,35 (1H, dd, J = 5,0, 2,0 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 9,4, 2,8 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 7,6, 2,0 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,6, 5,0 Hz), 7,43 (1H, td, J = 8,5, 2,8 Hz), 7,27-7,14 (5H, m), 7,01-6,94 (1H, m), 6,78-6,72 (1H, m), 6,72-6,65 (1H, m), 6,52 (1H, s), 5,25 (2H, s) ppm;

2-(2,4-difluorobencil)-7-fluoro-3-[4-(pirazin-2-iloxi)fenil]-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,48 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,5 Hz),

8,16-8,14 (1H, dd, J = 2,8, 1,5 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 9,4, 2,8 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,8, 5,0 Hz), 7,43 (1H, td, J = 8,3, 2,8 Hz), 7,26-7,15 (4H, m), 7,02-6,95 (1H, m), 6,78-6,73 (1H, m), 6,71-6,64 (1H, m), 6,51 (1H, s), 5,25 (2H, s) ppm;

2-(2,4-difluorobencil)-7-fluoro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H
 5 RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (1H, dd, J = 9,4, 2,8 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 8,6, 5,1 Hz), 7,45-7,36 (3H, m), 7,19-7,14 (1H, m), 7,14-7,09 (2H, m), 7,08-7,03 (2H, m), 7,02-6,93 (3H, m), 6,78-6,72 (1H, m), 6,70-6,64 (1H, m), 6,47 (1H, s), 5,24 (2H, s) ppm;

2-(2,4-difluorobencil)-5-fluoro-3-[4-(pirazin-2-iloxi)fenil]-2H-isoquinolin-1-ona;
 10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,48 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,15 (1H, dd, J = 2,8, 1,5 Hz), 7,50-7,43 (1H, m), 7,42-7,34 (1H, m), 7,27-7,24 (2H, m), 7,20-7,16 (2H, m), 7,05-6,96 (1H, m), 6,79-6,65 (3H, m), 5,26 (2H, s) ppm;

2-{4-[2-(2,4-difluorobencil)-5-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il]-
 15 fenoxi}nicotinonitrilo; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,35 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,05 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,50-7,43 (1H, m), 7,42-7,34 (1H, m), 7,30-7,25 (2H, m), 7,24-7,19 (2H, m), 7,16 (1H, m), 6,98 (1H, c, J = 7,6 Hz), 6,79-6,66 (3H, m), 5,26 (2H, s) ppm;

8-cloro-2-ciclohexilmetil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400
 20 MHz, CDCl₃): δ 7,48-7,44 (2H, m), 7,43-7,37 (2H, m), 7,36-7,29 (3H, m), 7,21-7,15 (1H, m), 7,11-7,05 (4H, m), 6,32 (1H, s), 3,90 (2H, s a), 1,81-1,68 (1H, m), 1,62-1,52 (2H, m), 1,50-1,43 (2H, m), 1,15-0,98 (3H, m), 0,77-0,65 (2H, m) ppm;

8-cloro-2-(2,2-dimetil-propil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN
 25 (400 MHz, CDCl₃): δ 7,48-7,43 (2H, m), 7,42-7,37 (2H, m), 7,36-7,31 (3H, m), 7,20-7,15 (1H, m), 7,10-7,03 (4H, m), 6,30 (1H, s), 4,9-3,3 (2H, elevación ancha), 1,55 (9H, s) ppm;

8-cloro-3-(4-fenoxifenil)-2-piridin-3-ilmetil-2H-isoquinolin-1-ona-sal del ácido
 trifluoroacético; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,67 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,33 (1H, s),
 30 8,06 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 8,1, 5,6 Hz), 7,57-7,52 (2H, m), 7,44-7,38 (3H, m), 7,23-7,18 (3H, m), 7,12-7,08 (2H, m), 7,04-6,99 (2H, m), 6,48 (1H, s), 5,32 (2H, s a) ppm;

8-cloro-2-(5-metilfuran-2-ilmetil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H

RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,47-7,44 (2H, m), 7,42-7,37 (2H, m), 7,36-7,32 (3H, m), 7,20-7,15 (1H, m), 7,11-7,07 (2H, m), 7,06-7,02 (2H, m), 6,36 (1H, s), 6,02 (1H, d, J = 3,3 Hz), 5,82-5,80 (1H, m), 5,09 (2H, s), 2,17 (3H, s) ppm;

8-cloro-3-(4-fenoxifenil)-2-tiofen-2-ilmetil-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,48-7,46 (2H, m), 7,43-7,38 (2H, m), 7,35-7,34 (1H, m), 7,30-7,27 (2H, m), 7,21-7,16 (1H, m), 7,14-7,08 (3H, m), 7,07-7,04 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 5,0, 3,5 Hz), 6,66 (1H dd, J = 3,5, 1,0 Hz), 6,36 (1H, s), 5,33 (2H, s) ppm; y

2-(2,4-difluorobencil)-5-fluoro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,25 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,47-7,35 (4H, m), 7,19-7,12 (3H, m), 7,07-7,04 (2H, m), 7,03-6,94 (3H, m), 6,78-6,72 (1H, m), 6,70-6,64 (2H, m), 5,24 (2H, s) ppm.

E. Se añadió ácido trifluoroacético (12 ml) a 3-(4-benciloxifenil)-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona (1,34 g, 2,74 mmol), un compuesto de fórmula (Id), con agitación para producir una solución marrón anaranjada pálida. Después de reposar a temperatura ambiente durante 6 días, había solamente una traza de la 3-(4-benciloxifenil)-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona de partida restante. La solución de reacción se concentró a presión reducida para producir una espuma marrón. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 10% al 40% de acetato de etilo/hexano sobre sílice. No hubo separación apreciable de la columna. Las fracciones que contenían ambos componentes visibles por TLC se concentraron para producir un semi-sólido. Este material se hirvió en hexano/EtOAc y después se enfriarse se depositó una pequeña cantidad de 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-(4-hidroxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona, un compuesto de fórmula (Id), (268 mg, rendimiento del 25%) en forma de un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,81 (1H, s), 7,67-7,62 (2H, m), 7,53 (1H, dd J = 5,8, 3,3 Hz), 7,17-7,10 (3H, m), 6,98-6,92 (2H, m), 6,79-6,74 (2H, m), 6,59 (1H, s), 5,08 (2H, s).

F. A una solución de 2-(2,4-difluorobencil)-7-fluoro-3-(4-hidroxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona (54 mg, 0,14 mmol), un compuesto de fórmula (Id), en CH₂Cl₂ (8 ml) se añadió ácido fenilborónico (35 mg, 0,28 mmol), acetato de cobre (II) (51 mg, 0,28 mmol), y tamices moleculares de 4 Å activados pulverizados (500 mg). La mezcla se agitó durante 10 minutos, después se trató con trietilamina (99 μ l, 0,71

mmol). La suspensión resultante se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. La mezcla después se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25%/hexanos para producir 2-(2,4-difluorobencil)-7-fluoro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona, un compuesto de fórmula (Id), (29 mg, rendimiento del 45%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,11 (1H, dd, $J = 9,4, 2,8$ Hz), 7,52 (1H, dd, $J = 8,6, 5,1$ Hz), 7,45-7,36 (3H, m), 7,19-7,14 (1H, m), 7,14-7,09 (2H, m), 7,08-7,03 (2H, m), 7,02-6,93 (3H, m), 6,78-6,72 (1H, m), 6,70-6,64 (1H, m), 6,47 (1H, s), 5,24 (2H, s) ppm.

10 G. A una solución de 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-(4-hidroxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona, un compuesto de fórmula (Id), (54 mg, 0,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml), se añadió Cs_2CO_3 pulverizado (89 mg, 0,27 mmol), seguido de 2-cloronicotinonitrilo (33 mg, 0,23 mmol). La suspensión resultante se agitó y se calentó en un baño de aceite a 105°C . Después de agitar durante 64 h a

15 105°C , el análisis por HPLC de la mezcla de reacción mostró ausencia de 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-(4-hidroxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona, y de 2-cloronicotinonitrilo restante. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con H_2O (15 ml), y Et_2O (50 ml). Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con H_2O (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se

20 filtró y se concentró a presión reducida para producir un líquido amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice adsorbiendo el material sobre gel de sílice a partir de una solución de CH_2Cl_2 , cargando el sólido resultante sobre la columna y eluyendo con un gradiente del 10% al 40% de EtOAc/hexano. El pico de producto se recogió para producir 2-{4-[8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il]fenoxi}nicotinonitrilo,

25 un compuesto de fórmula (Id), (36 mg, rendimiento del 57%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,35 (1H, dd, $J = 5,0, 2,0$ Hz), 8,05 (1H, dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz), 7,54-7,51 (2H, m), 7,42-7,38 (1H, m), 7,27-7,24 (2H, m), 7,22-7,18 (2H, m), 7,15 (1H, dd, $J = 7,6, 5,0$ Hz), 7,08-7,00 (1H, m), 6,80-6,74 (1H, m), 6,71-

30 6,65 (1H, m), 6,46 (1H, s), 5,22 (2H, s).

H. De un modo similar, se prepararon otros compuestos de fórmula (Id).

EJEMPLO 8

COMPUESTOS DE FÓRMULA (IE)

A. Se combinaron carbonato potásico (62 mg, 0,45 mmol), 3-(4-bromofuran-2-il)-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona (61 mg, 0,14 mmol), y 2-(3-etilsulfanil-5-trifluorometilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (59 mg, 0,18 mmol) en una mezcla de THF (3 ml), y H₂O (1 ml). La mezcla bifásica resultante se roció con nitrógeno durante 10 minutos. Después se añadió aductor de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (12 mg, 15 µmol) para producir una solución marrón rojiza oscura. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, el análisis por HPLC de la reacción mostró un pico de elución tardía presente así como una cantidad de la 3-(4-bromo-furan-2-il)-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona de partida restante. Se añadió una porción adicional del catalizador de Pd y la reacción después se calentó en un baño de aceite mantenido a 60°C. Después de agitar durante 150 minutos a 60°C, el análisis por HPLC mostró que la 3-(4-bromo-furan-2-il)-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona de partida se había consumido. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se diluyó con Et₂O (50 ml), y H₂O (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 5 ml). Las capas de éter combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir una película marrón. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice adsorbiendo el material sobre gel de sílice a partir de una solución de CH₂Cl₂, cargando el sólido resultante sobre la columna y eluyendo con un gradiente del 0% al 12% de EtOAc/hexano. El pico ancho que se observó que eluía de la columna se concentró a presión reducida para producir 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[4-(3-etilsulfanil-5-trifluorometilfenil)furan-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona (34 mg, rendimiento del 43%) en forma de una película transparente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,79 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,56-7,53 (2H, m), 7,49-7,41 (4H, m), 7,12-7,04 (1H, m), 6,81-6,71 (4H, m), 5,39 (2H, s), 3,02 (2H, c, J = 7,3 Hz), 1,37 (3H,t, J = 7,3 Hz).

B. De un modo similar, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula

(le):

8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(3,4-dimetoxifenil)tiofen-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,54-7,52 (2H, m), 7,45-7,41 (1H, m), 7,12 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 3,4$ Hz), 7,05-6,98 (2H, m), 6,91-6,86 (2H, m), 6,83-6,71 (2H, m), 6,67 (1H, s), 5,36 (2H, s), 3,94 (3H, s), 3,92 (3H, s) ppm;

3-[5-(3,5-bis-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,95 (2H, s), 7,82 (1H, s), 7,57-7,54 (2H, m), 7,46-7,42 (1H, m), 7,33 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 7,09-7,02 (1H, m), 6,96-6,93 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 6,85-6,79 (1H, m), 6,78-6,71 (1H, m), 6,68 (1H, s), 5,34 (2H, s) ppm;

8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(4-metanosulfonilfenil)tiofen-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,00-7,95 (2H, m), 7,75-7,71 (2H, m), 7,57-7,54 (2H, m), 7,46-7,42 (2H, m), 7,33 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 7,08-7,01 (1H, m), 6,95 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 6,84-6,78 (1H, m), 6,77-6,71 (1H, m), 6,68 (1H, s), 5,35 (2H, s), 3,09 (3H, s) ppm;

8-cloro-3-[5-(3-cloro-4-etoxifenil)tiofen-2-il]-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,57 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,54-7,52 (2H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,37 (1H, dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 7,03-6,98 (1H, m), 6,93 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,86 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 6,83-6,71 (2H, m), 6,66 (1H, s), 5,35 (2H, s), 4,15 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 1,49 (3H, t, $J = 7,1$ Hz) ppm;

8-cloro-3-[5-(3-cloro-4-etoxifenil)furan-2-il]-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,55-7,52 (2H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,28 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,16 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 7,06-7,13 (1H, m), 6,87-6,74 (4H, m), 6,61 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 6,56 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 5,34 (2H, s), 4,12 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 1,48 (3H, t, $J = 7,1$ Hz) ppm;

3-[5-(3,5-bis-trifluorometilfenil)furan-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,78-7,75 (3H, m), 7,58-7,56 (2H, m), 7,50-7,47 (1H, m), 7,17-7,10 (1H, m), 6,89 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 6,87-8,81 (1H, m), 6,79 (1H, s), 6,76-6,68 (2H, m), 5,33 (2H, s) ppm;

8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(4-metanosulfonilfenil)furan-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,90-7,87 (2H, m), 7,58-7,55 (2H,

m), 7,51-7,46 (3H, m), 7,14-7,07 (1H, m), 6,88-6,81 (2H, m), 6,81-6,72 (2H, m), 6,66 (1H, d, J = 3,5 Hz), 5,37 (2H, s), 3,08 (3H, s) ppm;

8-cloro-3-[4-(3-cloro-4-etoxifenil)tiofen-2-il]-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,55 (1H, s), 7,54 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,45-7,40 (1H, m), 7,37 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,29-7,25 (1H, m), 7,09 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,08-7,02 (1H, m), 6,94-6,89 (1H, m), 6,85-6,78 (1H, m), 6,77-6,71 (1H, m), 6,66 (1H, s), 5,33 (2H, s), 4,14 (2H, c, J = 6,8 Hz), 1,49 (3H, t, J = 6,8 Hz) ppm;

3-[4-(3,5-bis-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,85-7,81 (3H, m), 7,63 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,59-7,52 (2H, m), 7,46-7,43 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,14-7,07 (1H, m), 6,88-6,81 (1H, m), 6,78-6,71 (1H, m), 6,68 (1H, s) ppm;

8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[4-(4-metanosulfonilfenil)tiofen-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,99-7,95 (2H, m), 7,66-7,61 (3H, m), 7,58-7,54 (2H, m), 7,45-7,42 (1H, m), 7,22-7,20 (1H, m), 7,11-7,04 (1H, m), 6,86-6,79 (1H, m), 6,75-6,69 (1H, m), 6,67 (1H, s), 5,34 (2H, s), 3,09 (3H, s) ppm;

3-[4-(4-amino-3-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,55 (1H, s), 7,54 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,48-7,46 (1H, m), 7,44-7,41 (1H, m), 7,41-7,37 (1H, m), 7,34 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,09-7,02 (2H, m), 6,84-6,78 (1H, m), 6,78-6,70 (2H, m), 6,66 (1H, s), 5,33 (2H, s), 4,25 (2H, s) ppm;

3-[4-(4-amino-3-cloro-fenil)tiofen-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,54 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 5,8, 3,5 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,09-7,01 (2H, m), 6,84-6,71 (3H, m), 6,66 (1H, s), 5,33 (2H, s), 4,12 (2H, s) ppm;

8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[4-(4-etoxi-3-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,62-7,61 (1H, m), 7,56-7,51 (3H, m), 7,44-7,41 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,10 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,08-7,03 (1H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,85 - 6,79 (1H, m), 6,77-6,70 (1H, m), 6,67 (1H, s), 5,33 (2H, s), 4,16 (2H, c, J = 7,1 Hz), 1,47 (3H, t, J = 7,1 Hz) ppm;

8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(4-etoxi-3-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-2H-

- isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,73 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,62 (1H, dd, $J = 8,8, 2,3$ Hz), 7,55-7,51 (2H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,11 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 7,06-6,99 (2H, m), 6,88 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 6,83-6,71 (2H, m), 6,67 (1H, s), 5,35 (2H, s), 4,16 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 1,47 (3H, t, $J = 7,1$ Hz) ppm;
- 5 3-[5-(4-amino-3-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,61 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,54-7,51 (2H, m), 7,46 (1H, dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz), 7,44-7,40 (1H, m), 7,05 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 7,04-6,98 (1H, m), 6,86 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 6,82-6,71 (3H, m), 6,66 (1H, s), 5,35 (2H, s), 4,31 (2H, s) ppm;
- 10 3-[5-(4-amino-3-cloro-fenil)tiofen-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,54-7,51 (2H, m), 7,46 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,44-7,40 (1H, m), 7,24 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,04 - 6,97 (2H, m), 6,84 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 6,82-6,71 (3H, m), 6,66 (1H, s), 5,35 (2H, s), 4,19 (2H, s) ppm;
- 15 8-cloro-3-[4-(3-cloro-4-dietilamino-fenil)tiofen-2-il]-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,55-7,53 (2H, m), 7,43 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J = 5,8, 3,5$ Hz), 7,39 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,29-7,24 (1H, m), 7,11 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,09-7,02 (2H, m), 6,85-6,79 (1H, m), 6,78-6,72 (1H, m), 6,66 (1H, s), 5,33 (2H, s), 3,17 (4H, c, $J = 7,1$ Hz), 1,06 (6H, t, $J = 7,1$ Hz) ppm;
- 20 8-cloro-3-[4-(3-cloro-4-etilamino-fenil)tiofen-2-il]-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,55-7,52 (2H, m), 7,42 (1H, dd, $J = 5,6, 4,0$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,29 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,23 (1H, dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz), 7,08-7,01 (2H, m), 6,84-6,78 (1H, m), 6,78-6,71 (1H, m), 6,67-6,64 (2H, m), 5,33 (2H, s), 4,31-4,25 (1H, m), 3,28-3,20 (2H, m), 1,33 (3H, t, $J = 7,1$ Hz) ppm;
- 25 8-cloro-3-[4-(3-cloro-4-etoxifenil)furan-2-il]-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,66 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,53 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,47-7,43 (2H, m), 7,23 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,10-7,03 (1H, m), 6,93 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,80-6,72 (3H, m), 6,69 (1H, s), 5,39 (2H, s), 4,14 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 1,49 (3H, t, $J = 7,1$ Hz) ppm;
- 30 3-[4-(3,5-bis-trifluorometilfenil)furan-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,87 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 7,84 (2H, s), 7,81 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,56 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 6,6, 2,8$

Hz), 7,15-7,07 (1H, m), 6,81-6,71 (4H, m), 5,39 (2H, s) ppm;

8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(4-etilamino-3-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,62-7,60 (1H, m), 7,55-7,51 (3H, m), 7,44-7,40 (1H, m), 7,05-6,98 (2H, m), 6,85 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 6,82-6,72 (3H, m), 6,67 (1H, s), 5,36 (2H, s), 4,40 (1H, s), 3,29-3,22 (2H, m), 1,32 (3H, t, $J = 7,1$ Hz) ppm;

8-cloro-3-[5-(3-trifluorometil-4-(bis-metanosulfonilamino)-fenil)tiofen-2-il]-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,95 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,77 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 7,56 (1H, s), 7,55 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,45-7,42 (1H, m), 7,31 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,08-6,99 (1H, m), 6,95 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 6,84-6,71 (2H, m), 6,68 (1H, s), 5,34 (2H, s), 3,51 (6H, s) ppm;

8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[4-(4-metanosulfonilfenil)furan-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,98-7,95 (2H, m), 7,86-7,85 (1H, m), 7,63-7,60 (2H, m), 7,58-7,52 (2H, m), 7,47-7,44 (1H, m), 7,13-7,05 (1H, m), 6,81-6,71 (4H, m), 5,39 (2H, s), 3,08 (3H, s) ppm;

8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(3-etanosulfonil-5-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,24-8,22 (1H, m), 8,09 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,56 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 5,6, 3,5$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 7,10-7,03 (1H, m), 6,96 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 6,85-6,79 (1H, m), 6,78-6,71 (1H, m), 6,68 (1H, s), 5,34 (2H, s), 3,21 (2H, c, $J = 7,6$ Hz), 1,36 (3H, t, $J = 7,6$ Hz) ppm;

8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[4-(3-etanosulfonil-5-trifluorometilfenil)furan-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,14-8,12 (1H, m), 8,08 (1H, s), 7,93-7,90 (2H, m), 7,57 (1H, s), 7,56 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 7,46 (1H, $J = 6,6, 2,8$ Hz), 7,16-7,09 (1H, m), 6,83 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 6,81-6,72 (3H, m), 5,39 (2H, s), 3,20 (2H, c, $J = 7,6$ Hz), 1,35 (3H, t, $J = 7,6$ Hz) ppm;

3-[4-(4-amino-3-trifluorometilfenil)furan-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,65 (1H, d, $J = 1,0$ Hz), 7,55-7,51 (2H, m), 7,47-7,43 (2H, m), 7,35 (1H, dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz), 7,10-7,03 (1H, m), 6,79-6,72 (4H, m), 6,69 (1H, d, $J = 1,0$ Hz), 5,39 (2H, s a), 4,24 (2H, s a) ppm;

8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(3-etilsulfanil-5-trifluorometilfenil)furan-2-

il]-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,56 (1H, s), 7,55 (1H, d, $J = 1,0$ Hz), 7,48 (1H, c, $J = 4,0$ Hz), 7,45-7,43 (1H, m), 7,39 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,15-7,08 (1H, m), 6,86-6,71 (4H, m), 6,64 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 5,34 (2H, s), 2,99 (2H, c, $J = 7,3$ Hz), 1,35 (3H, t, $J = 7,3$ Hz) ppm;

5 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(3-etanosulfonil-5-trifluorometilfenil)furan-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,19 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,56 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,53-7,48 (1H, m), 7,17-7,10 (1H, m), 6,94 (1H, d, 3,5 Hz), 6,87-6,82 (1H, m), 6,80 (1H, s), 6,76-6,69 (1H, m), 6,67 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 5,34 (2H, s), 3,17 (2H, c, $J = 7,3$ Hz), 1,34 (3H, t, $J = 7,3$ Hz) ppm;

10 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[4-(4-etilamino-3-trifluorometilfenil)furan-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,65 (1H, d, $J = 1,0$ Hz), 7,55-7,52 (2H, m), 7,48-7,39 (3H, m), 7,10-7,03 (1H, m), 6,79-6,72 (4H, m), 6,69 (1H, d, $J = 1,0$ Hz), 5,39 (2H, s), 4,31 (1H, m), 3,24 (2H, dc, $J = 7,1, 4,8$ Hz), 1,32 (3H, t, $J = 7,3$ Hz) ppm;

15 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(6-etoxi-piridin-3-il)-tiofen-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,35 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,71 (1H, dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz), 7,53 (2H, d, $J = 4,6$ Hz), 7,45-7,40 (1H, m), 7,09 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 7,05-6,98 (1H, m), 6,90 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 6,83-6,72 (3H, m), 6,67 (1H, s), 5,35 (2H, s), 4,39 (2H, c, $J = 7,3$ Hz), 1,42 (3H, t, $J = 7,3$ Hz) ppm;

20 5-{5-[8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il]-tiofen-2-il}-2-etoxinicotinonitrilo; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,50 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,56 (1H, s), 7,54 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J = 5,6, 3,8$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 7,07-7,00 (1H, m), 6,92 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 6,84-6,71 (2H, m), 6,66 (1H, s), 5,33 (2H, s), 4,54 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 1,47 (3H, t, $J = 7,1$ Hz) ppm;

25 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-(4'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,01-7,97 (2H, m), 7,68-7,65 (1H, m), 7,59-7,55 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,53 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,50 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,43-7,37 (1H, m), 7,35-7,33 (1H, m), 7,30-7,27 (1H, m), 7,15-7,09 (1H, m), 6,83-6,77 (1H, m), 6,61-6,55 (1H, m), 6,46 (1H, s), 5,20 (2H, s), 3,10 (3H, s) ppm; y

8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-(3'-etanosulfonil-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-

2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,18 - 8,15 (2H, m), 7,88 (1H, s), 7,71 - 7,67 (1H, m), 7,57 - 7,51 (3H, m), 7,45 - 7,39 (1H, m), 7,38 - 7,31 (2H, m), 7,16 - 7,09 (1H, m), 6,84 - 6,77 (1H, m), 6,61 - 6,55 (1H, m), 6,46 (1H, s), 5,20 (2H, s), 3,19 (2H, c, $J = 7,3$ Hz), 1,35 (3H, t, $J = 7,3$ Hz) ppm;

5 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[3-(6-etoxipiridin-3-il)-fenil]-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,25 (1H, m), 7,59 - 7,51 (4H, m), 7,46 - 7,38 (2H, m), 7,30-7,28 (1H, m), 7,20 - 7,16 (1H, m), 7,12 - 7,05 (1H, m), 6,82 - 6,75 (2H, m), 6,63 - 6,57 (1H, m), 6,46 (1H, s), 5,21 (2H, s), 4,40 (2H, c, $J = 7,3$ Hz), 1,42 (3H, t, $J = 7,3$ Hz) ppm;

10 5-{3-[8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il]-fenil}-2-etoxi-nicotinonitrilo; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,37 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,57 - 7,51 (3H, m), 7,51 - 7,46 (1H, m), 7,42 - 7,39 (1H, m), 7,29 - 7,23 (2H, m), 7,15 - 7,08 (1H, m), 6,84 - 6,78 (1H, m), 6,65 - 6,58 (1H, m), 6,45 (1H, s), 5,19 (2H, s), 4,54 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 1,47 (3H, t, $J = 7,1$ Hz) ppm;

15 3-(3',5'-bis-trifluorometilbifenil-3-il)-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,87 (1H, s), 7,80 (2H, s), 7,69-7,66 (1H, m), 7,56-7,51 (3H, m), 7,41 (1H, dd, $J = 5,8$ Hz, $J = 3,5$ Hz), 7,35-7,31 (2H, m), 7,16 - 7,09 (1H, m), 6,84 - 6,77 (1H, m), 6,62 - 6,55 (1H, m), 6,46 (1H, s), 5,19 (2H, s) ppm; y

20 8-cloro-3-(3'-cloro-4'-etoxibifenil-3-il)-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,60-7,56 (1H, m), 7,54-7,51 (2H, m), 7,45-7,37 (3H, m), 7,29 - 7,25 (1H, m), 7,22 - 7,15 (2H, m), 7,13-7,06 (1H, m), 6,94 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 6,84-6,78 (1H, m), 6,66 - 6,60 (1H, m), 6,46 (1H, s), 5,20 (2H, s), 4,15 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 1,50 (3H, t, $J = 7,1$ Hz) ppm.

25 C. A una solución de 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[4-(3-etilsulfanil-5-trifluorometilfenil)furan-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona (33 mg, 57 μmol) en CH_2Cl_2 (3,0 ml) se añadió ácido 3-cloro-peroxibenzoico (70% puro) (32 mg, 130 μmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 90 min. a temperatura ambiente, el análisis por TLC de la reacción mostró una mancha de un producto principal a inferior r_f . En este momento, la reacción se interrumpió por la adición de solución acuosa del tiosulfato sódico, y por dilución con CH_2Cl_2 adicional (20 ml), H_2O (5 ml), y solución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 ml). Las capas se

30

separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Las capas de CH_2Cl_2 combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir una película amarilla. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice adsorbiendo el material sobre gel de sílice a partir de una solución de CH_2Cl_2 , cargando el sólido resultante sobre la columna y eluyendo con un gradiente del 0% al 32% de EtOAc/hexano. El gran pico que se observó que eluía se recogió y se concentró a presión reducida para producir 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[4-(3-etanosulfonil-5-trifluorometilfenil)furan-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona (22 mg, rendimiento del 62%) en forma de una película amarilla. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,13 (1H, m), 8,08 (1H, m), 7,93-7,88 (2H, m), 7,59-7,55 (2H, m), 7,48-7,44 (1H, m), 7,16-7,08 (1H, m), 6,83 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 6,81-6,73 (3H, m), 5,39 (2H, s), 3,2 (2H, c, $J = 7,3$ Hz), 1,35 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).

D. A una solución de 3-[5-(4-amino-3-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona (28 mg, 51 μmol) en tolueno (1 ml) se añadió una gota de ácido acético, y un exceso molar de acetaldehído. La mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en HOAc al 25%/MeOH (1 ml), y se añadió un exceso molar de NaCNBH_3 . Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, aún había material de partida presente. Se añadió acetaldehído adicional. Después de 30 minutos, apareció un sólido amarillo en la reacción. Este sólido se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0% al 20% de acetato de etilo/hexano sobre sílice. El pico de producto se recogió para producir 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(4-etilamino-3-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona (10 mg, rendimiento del 34%) en forma de un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,62-7,60 (1H, m), 7,55-7,51 (3H, m), 7,44-7,40 (1H, m), 7,05-6,98 (2H, m), 6,85 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 6,82-6,72 (3H, m), 6,67 (1H, s), 5,36 (2H, s), 4,40 (1H, s), 3,29-3,22 (2H, m), 1,32 (3H, t, $J = 7,1$ Hz) ppm.

D. De un modo similar, se prepararon otros compuestos de fórmula (Ie).

EJEMPLO 9

Este ejemplo ilustra la preparación de composiciones farmacéuticas representativas para administración oral que contienen un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

A.	<u>Ingredientes</u>	<u>% p/p</u>
	Compuesto de la invención	20,0%
	Lactosa	79,5%
	Estearato de magnesio	0,5%

Los ingredientes anteriores se mezclan y dosifican en cápsulas de gelatina con cubierta dura que contienen 100 mg cada una, una cápsula sería aproximadamente una dosificación diaria total.

B.	<u>Ingredientes</u>	<u>% p/p</u>
	Compuesto de la invención	20,0%
	Estearato de magnesio	0,9%
	Almidón	8,6%
	Lactosa	69,6%
	PVP (polivinilpirrolidina)	0,9%

Los ingredientes anteriores con la excepción del estearato de magnesio se combinan y se granulan usando agua como líquido de granulación. La formulación después se seca, se mezcla con el estearato de magnesio y se forma en comprimidos con una máquina de formación de comprimidos apropiada.

C.	<u>Ingredientes</u>	
	Compuesto de la invención	0,1 g
	Propilenglicol	20,0 g
	Polietilenglicol 400	20,0 g
	Polisorbato 80	1,0 g
	Agua	c.s. 100 ml

El compuesto de la invención se disuelve en propilenglicol, polietilenglicol 400 y polisorbato 80. Después se añade una cantidad suficiente de agua con agitación para proporcionar 100 ml de la solución que se filtra y se envasa en frascos.

D.	<u>Ingredientes</u>	<u>% p/p</u>
	Compuesto de la invención	20,0%
	Aceite de cacahuete	78,0%
5	Span 60	2,0%

Los ingredientes anteriores se funden, se mezclan y se cargan en cápsulas elásticas blandas.

E.	<u>Ingredientes</u>	<u>% p/p</u>
	Compuesto de la invención	1,0%
10	Metil o carboximetilcelulosa	2,0%
	Solución salina al 0,9%	c.s. 100 ml

El compuesto de la invención se disuelve en la solución de celulosa/salina, se filtra y se envasa en frascos para su uso.

15 EJEMPLO 10

Este ejemplo ilustra la preparación de una formulación farmacéutica representativa para administración parenteral que contiene un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

	<u>Ingredientes</u>	
20	Compuesto de la invención	0,02 g
	Propilenglicol	20,0 g
	Polietilenglicol 400	20,0 g
	Polisorbato 80	1,0 g
	Solución salina al 0,9%	c.s. 100 ml

25 El compuesto de la invención se disuelve en propilenglicol, polietilenglicol 400 y polisorbato 80. Después se añade una cantidad suficiente de solución salina al 0,9% con agitación para proporcionar 100 ml de la solución I.V. que se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 m y se envasa en condiciones estériles.

30 EJEMPLO 11

Este ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica representativa en forma de supositorio que contiene un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

<u>Ingredientes</u>	<u>% p/p</u>
Compuesto de la invención	1,0%
Polietilenglicol 1000	74,5%
Polietilenglicol 4000	24,5%

- 5 Los ingredientes se funden juntos y se mezclan en un baño de vapor, y se vierten en molde que contienen un peso total de 2,5 g.

EJEMPLO 12

- 10 Este ejemplo ilustra la preparación de una formulación farmacéutica representativa para insuflación que contiene un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

<u>Ingredientes</u>	<u>% p/p</u>
Compuesto de la invención micronizado	1,0%
Lactosa micronizada	99,0%

- 15 Los ingredientes se muelen, se mezclan, y se envasan en un insuflador equipado con una bomba dosificadora.

EJEMPLO 13

- 20 Este ejemplo ilustra la preparación de una formulación farmacéutica representativa en forma nebulizada que contiene un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

<u>Ingredientes</u>	<u>% p/p</u>
Compuesto de la invención	0,005%
Agua	89,995%
25 Etanol	10,000%

El compuesto de la invención se disuelve en etanol y se mezcla con agua. La formulación después se envasa en un nebulizador equipado con una bomba dosificadora.

EJEMPLO 14j

- 30 Este ejemplo ilustra la preparación de una formulación farmacéutica representativa en forma de aerosol que contiene un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

	<u>Ingredientes</u>	<u>% p/p</u>
	Compuesto de la invención	0,10%
	Propelente 11/12	98,90%
5	Ácido oleico	1,00%

El compuesto de la invención se dispersa en ácido oleico y los propelentes. La mezcla resultante después se vierte en un recipiente de aerosol equipado con una válvula dosificadora.

10

EJEMPLO 13

ENSAYO CO-ACTIVADOR DE FRET

El ensayo co-activador de FRET mide la capacidad de los ligandos de LXR de promover las interacciones proteína-proteína entre el dominio de unión a ligando (LBD) de LXR y las proteínas co-activadoras de la transcripción. El ensayo
15 implica el uso de una proteína de fusión recombinante de glutatión-S-transferasa (GST)-dominio de unión a ligando (LBD) del receptor nuclear y una secuencia peptídica biotinilada sintética derivada del dominio de interacción con el receptor de un péptido co-activador tal como el co-activador 1 del receptor de esteroides (SRC-1). Típicamente GST-LBD se marca con un quelato de europio (donante)
20 mediante un anticuerpo anti-GST marcado con europio, y el péptido co-activador se marca con alofocianina mediante un enlace estreptavidina-biotina.

En presencia de un agonista para el receptor nuclear, el péptido se recluta a la GST-LBD que porta europio y alofocianina en cercana proximidad para posibilitar la transferencia de energía desde el quelato de europio a la
25 alofocianina. Después de la excitación del complejo con luz a 340 nm, la energía de excitación absorbida por el quelato de europio se transmite al resto de alofocianina provocando la emisión a 665 nm. Si el quelato de europio no se pone en cercana proximidad al resto de alofocianina, habrá poca o ninguna transferencia de energía y la excitación del quelato de europio producirá emisión a
30 615 nm. Por tanto, la intensidad de la luz emitida a 665 nm da una indicación de la fuerza de la interacción proteína-proteína.

A. Materiales requeridos:

1. Proteína recombinante parcialmente purificada que comprende glutatión-S-transferasa fusionada en fase al dominio de unión a ligando de LXR (que comprende los aminoácidos 188-447 de human LXR α , o los aminoácidos 198-461 de LXR β humano).
 2. Péptido biotinilado que contiene un motivo de interacción con el receptor SRC-1 LXXLL (B-SRC-1)
 3. Anticuerpo anti-GST conjugado con un quelato de europio (α GST-K) (de Wallac/PE Life Sciences nº cat. AD0064)
 4. Alofocianina unida a estreptavidina (SA-APC) (de Wallac/PE Life Sciences nº cat. AD0059A)
 5. Tampón FRET 1x ($\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$ 20 mM pH 7,3, NaCl 150 mM, CHAPS 2,5 mM, EDTA 2 mM, DTT 1 mM (añadirlo fresco))
 6. Placas multi-pocillo negras de 96 pocillos o 384 pocillos (de LJL)
- Soluciones madre:
- $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$ 0,5 M: pH 7,3
 - NaCl 5 M
 - CHAPS 80 mM (5%)
 - EDTA 0,5 M pH 8,0
 - DTT 1 M (mantener a -20°C)

B. Preparación de reactivos de exploración:

- La mezcla de reacción para la cantidad apropiada de pocillos se prepara combinando los siguientes reactivos: 5 nM/pocillo de GST-hLXR α LBD, 5 nM/pocillo de GST-hLXR β LBD, 5 nM/pocillo de anticuerpo anti-GST (Eu), 12 nM/pocillo de biotina-péptido SRC-1, 12 nM/pocillo de APC-SA, ajustar el volumen a 10 μ l/pocillo con tampón FRET 1x.

C. Procedimiento:

- Se añaden 0,5 μ l de un compuesto de reserva 1 mM (para una concentración final de aproximadamente 10 μ M) o disolvente a cada pocillo en placa negra de 96 pocillos o 384 pocillos (LJL).

Se añaden 10 µl de la mezcla de reacción (preparada anteriormente) a cada pocillo de la placa multi-pocillo.

Se incuba cubierta o en la oscuridad (la APC es sensible a la luz) a temperatura ambiente durante 1-4 horas. Después de este tiempo, si no se leen las reacciones, pueden almacenarse a 4°C durante varias horas más sin demasiada pérdida de la señal.

Se lee la placa usando un LJL Analyst, o instrumento similar, usando las siguientes condiciones:

Canal 1: La excitación es a 330 nm y la emisión es a 615. Esto es para el quelato de Eu

Canal 2: La excitación es a 330 nm y la emisión es a 665. Esto es para APC

Para el canal 1: Destellos por pocillo = 100; tiempo de integración = 1000 µs; intervalo entre destellos = 1x10 ms; retardo después del destello = 200 µs

Para el canal 2: Destellos por pocillo = 100; tiempo de integración = 100 µs; intervalo entre destellos = 1x10 ms; retardo después del destello = 65 µs

EJEMPLO 14

ENSAYO DE PROXIMIDAD DE CENTELLEO (SPA):

El ensayo SPA mide la señal radiactiva generada por la unión de ³H-24,25-epoxicolesterol a LXRα o LXRβ. La base del ensayo es el uso de perlas SPA que contienen un agente de centello, de modo que cuando se une al receptor poniendo al ligando marcado en proximidad con la perla, la energía del marcador estimula el agente de centelleo que emite luz. La luz se mide usando un lector de centello de microplaca convencional. La capacidad de un ligando de unirse a un receptor puede medirse evaluando el grado al que el compuesto puede competir con un ligando radiomarcado con afinidad conocida por el receptor.

A. Materiales requeridos:

1. Marcador: ³H-24,25-epoxi-colesterol (Amersham)
2. Lisado LXRα: heterodímero LXRα/RXR expresado en baculovirus teniendo RXR una marca 6-HIS producida como un lisado en bruto
3. Lisado LXRβ: heterodímero LXRβ/RXR expresado en baculovirus

teniendo RXR una marca 6-HIS producida como un lisado en bruto

4. Perlas SPA: perlas SPA con marca His con cobre YSI (Amersham)

5. Placas: Placa de 96 pocillos con superficie no de unión (Corning)

6. Tampón de dilución de lisado proteico: (Tris-HCl 20 mM pH 7,9, NaCl 500 mM, imidazol 5 mM).

7. Tampón SPA 2x: (K_2HPO_4/KH_2PO_4 40 mM pH 7,3, NaCl 100 mM, Tween 20 al 0,05%, glicerol al 20%, EDTA 4 mM)

8. Tampón SPA 2x sin EDTA: (K_2HPO_4/KH_2PO_4 40 mM pH 7,3, NaCl 100 mM, Tween 20 al 0,05%, glicerol al 20%).

10

B. Soluciones madre

K_2HPO_4/KH_2PO_4 0,5 M pH 7,3

EDTA 0,5 M pH 8,0

NaCl 5 M

15

Tween-20 al 10%

Glicerol

C. Preparación de lisados proteicos

Se crearon plásmidos de expresión baculovirales de RXR α humano (nº de acceso NM_002957), LXR α (nº de acceso U22662), LXR β (nº de acceso U07132) clonando los ADNc de longitud completa apropiados en el vector pBacPakhis1 (Clontech, CA) siguiendo procedimientos convencionales. La inserción de los ADNc en el polienlazador del vector pBacPakhis1 creó una fusión en fase del ADNc en una marca poli-His N-terminal presente en pBacPakhis1. La clonación correcta se confirmó por mapeado de restricción, y/o secuenciación.

Los lisados celulares se prepararon infectando células de insecto Sf9 sanas a una densidad de aproximadamente $1,25 \times 10^6$ /ml a 27°C, en un volumen total de 500 ml por matraz rotatorio de 1 l de tamaño, se cultivaron en condiciones convencionales. Para preparar el lisado LXR α , las células de insecto se co-transfectaron con el casete de expresión de LXR α a un valor de M.O.I. de 0,5 a 0,8 y con el case de expresión de RXR a un valor de M.O.I. de aproximadamente 1,6. Para preparar el lisado LXR β , las células de insecto se co-transfectaron con el

casete de expresión de LXR β a un valor de M.O.I. de aproximadamente 1,6 y con el case de expresión de RXR a un valor de M.O.I. de aproximadamente 1,6. En ambos casos las células se incubaron durante 48 horas a 27°C con agitación constante antes de la recolección.

5 Después de la incubación, las células se recogieron por centrifugación y se sedimentaron. Los sedimentos celulares se resuspendieron en dos volúmenes de tampón de extracción recién preparado enfriado en hielo (Tris 20 mM pH 8,0, imidazol 10 mM, NaCl 400 mM, que contenía un comprimido de inhibidor de proteasa libre de EDTA (Roche N° cat. 1836170) por 10 ml del tampón de
10 extracción).

Las células se homogeneizaron lentamente en hielo usando un Douncer para conseguir un 80-90% de lisis celular. El producto homogeneizado se centrifugó en un rotor (Ti50 o Ti70, o equivalente) pre-refrigerado a 45.000 rpm durante 30 minutos a 4°C. Las alícuotas del sobrenadante se congelaron en hielo
15 seco y se almacenaron congeladas a -80°C hasta la cuantificación y el control de calidad. Las alícuotas de los lisados se ensayaron en el ensayo SPA para asegurar la coherencia entre lotes, y mediante análisis de SDS-PAGE después de la purificación usando resina Ni-NTA (Qiagen) y se ajustaron para la concentración y el nivel de expresión de las proteínas antes de su uso en los ensayos de
20 exploración.

D. Preparación de reactivos de exploración

Solución de [3 H] 24,25 epoxicoolesterol (EC): Para una única placa de 384 pocillos (o 400 pocillos), se añadieron 21 μ l de [3 H] EC (actividad específica de
25 76,5 Ci/mmol, concentración de 3,2 mCi/ml) a 4,4 ml de tampón SPA 2x para proporcionar una concentración final 200 nM. Para cada placa adicional de 384 pocillos, se añadieron 19,1 μ l adicionales de [3 H] EC a 4,0 ml de tampón SPA 2x adicional. La concentración final de [3 H] EC en el pocillo era 50 nM.

El lisado LXR α (preparado como anteriormente) se diluyó con tampón de
30 dilución de lisado proteico. Se prepararon 1400 μ l de lisado LXR α diluido por placa de 384 pocillos (o 200 pocillos) y se prepararon 1120 μ l de lisado LXR α diluido para cada placa adicional de 384 pocillos.

El lisado LXR β (preparado como anteriormente) se diluyó con tampón de dilución de lisado proteico. Se prepararon 1400 μ l de lisado LXR β diluido por placa de 384 pocillos (o 200 pocillos) y se prepararon 1120 μ l de lisado LXR α diluido para cada placa adicional de 384 pocillos.

- 5 Solución de perlas SPA: Para una placa de 384 pocillos (o 400 pocillos), se mezclaron juntos 3,75 ml de tampón SPA 2x sin EDTA, 2,25 ml de H₂O, y 1,5 ml de perlas SPA con marca His YSI (agitarlas bien con vórtice antes de cogerlas). Para cada placa de 384 pocillos adicional, se mezclaron juntos 3,5 ml adicionales de tampón SPA 2x sin EDTA, 2,1 ml de H₂O, y 1,4 ml de perlas SPA con marca
10 His YSI.

E. Procedimiento:

Se prepararon diluciones apropiadas de cada compuesto y se pipetearon en los pocillos apropiados de una placa multi-pocillos.

- 15 Se añadieron 9,1 μ l de [³H] EC a cada pocillo de la columna 2-23 de la placa multi-pocillo.

Se añadieron 5 μ l del lisado LXR α diluido a cada pocillo de la columna 2-23 en las filas impares de la placa multi-pocillo.

- 20 Se añadieron 5 μ l de lisado LXR β diluido a cada pocillo de la columna 2-23 en las filas pares de la placa multi-pocillo.

Se añadieron 17,5 μ l de solución de perlas SPA a cada pocillo de la columna 2-23 de la placa multi-pocillo.

Las placas se cubrieron con precinto transparente y se colocaron en un incubador a temperatura ambiente durante 1 hora.

- 25 Después de la incubación, se analizaron las placas usando un lector de placa luminescente (MicroBeta, Wallac) usando el programa n ABASE 3H_384DPM. Los ajustes para n ABASE 3H_384DPM fueron:

Modo de recuento: DPM

Tipo de muestra: SPA

- 30 Modo ParaLux: bajo fondo

Tiempo de recuento: 30 segundos

Los ensayos para LXR α y LXR β se hicieron de un modo idéntico. La Ki determinada representa el promedio de al menos dos experimentos de respuesta a dosis independientes. La afinidad de unión para cada compuesto puede determinarse por análisis de regresión no lineal usando la fórmula de competición de un sitio para determinar la IC₅₀ donde:

$$Y = \text{Inferior} + \frac{(\text{superior} - \text{inferior})}{(1 + 10^{X - \log IC_{50}})}$$

Después se calcula la Ki usando la ecuación de Cheng y Prusoff donde:

$$K_i = IC_{50} / (1 + [\text{concentración de ligando}] / K_d \text{ de ligando})$$

Para este ensayo, típicamente la concentración de ligando = 50 nM y la K_d de EC para el receptor es 200 nM determinada por unión por saturación.

Los compuestos de la invención mostraron la capacidad de unirse a LXR α y/o LXR β cuando se ensayaron en este ensayo.

EJEMPLO 15

ENSAYO DE CO-TRANSFECCIÓN

Para medir la capacidad de los compuestos de activar o inhibir la actividad transcripcional de LXR en un ensayo basado en células, se usó el ensayo de co-transfección. Se ha demostrado que LXR funciona como un heterodímero con RXR. Para el ensayo de co-transfección, se introducen los plásmidos de expresión para LXR y RXR mediante transfección transitoria en células de mamífero junto con un plásmido informador de luciferasa que contiene una copia de una secuencia de ADN a la que se unen heterodímeros LXR-RXR (*LXRE*; Willy, P. *et al.* 1995). El tratamiento de las células transfectadas con un agonista de LXR aumenta la actividad transcripcional de LXR, que se mide por un aumento en la actividad luciferasa. Asimismo, la actividad antagonista de LXR puede medirse determinando la capacidad de un compuesto de inhibir de forma competitiva la actividad de un agonista de LXR.

A. Materiales requeridos

1. Células renales de mono verde africano CV-1
2. Plásmidos de expresión de co-transfección, que comprenden LXR α (pCMX-hLXR α), LXR β (pCMX-hLXR β), o RXR α (pCMX-RXR) de longitud

completa, el plásmido informador (LXREx1-Tk-Luciferasa), y el plásmido de control (vector de expresión de pCMX-Galactosidasa) (Willey et al. Genes & Development 9 1033-1045 (1995)).

3. Reactivo de transfección tal como FuGENE6 (Roche).

5 4. Tampón de lisis celular 1x (Triton X 100 al 1% (JT Baker X200-07), glicerol al 10% (JT Baker M778-07), ditioneitol 5 mM (Quantum Bioprobe DTT03; añadirlo fresco antes de la lisis), EGTA 1 mM (ácido etilenglicol-bis (B-amino etil éter)-N,N,N',N'-tetraacético) (Sigma E-4378), tricina 25 mM (ICN 807420) pH 7,8)

10 5. Tampón de ensayo de luciferasa 1x (pH a 7,8) (ATP 0,73 mM, tricina 22,3 mM, EDTA 0,11 mM, DTT 33,3 mM)

6. Luciferina/CoA 1 x (luciferina 11 mM, coenzima A 3,05 mM, HEPES 10 mM).

Preparación de reactivos de exploración

15 Las células CV-1 se prepararon 24 horas antes del experimento sembrándolas en matraces T-175 o placas de 500 cm² para conseguir una confluencia del 70-80% en el día de la transfección. La cantidad de células a transfectar se determinó por la cantidad de placas a explorar. Cada placa de 384 pocillos requiere 1,92 x 10⁶ células o 5000 células por pocillo. El reactivo de transfección de ADN se preparó mezclando los ADN plasmídicos necesarios con un reactivo de transfección de lípidos catiónicos FuGENE6 (Roche) siguiendo las instrucciones proporcionadas con los reactivos. Las cantidades óptimas de ADN se determinaron de forma empírica para la línea celular y el tamaño de recipiente a transfectar. Se añadieron 10-12 ml de medio al reactivo de transfección de ADN

20 y esta mezcla se añadió a las células después de aspirar el medio del matraz T175 cm². Las células después se incubaron al menos 5 horas a 37°C para preparar las células de exploración.

El reactivo de ensayo de luciferasa se preparó combinado antes de su uso (por 10 ml):

30 10 ml de tampón de ensayo de luciferasa 1x
0,54 ml de luciferina/CoA 1x
0,54 ml de sulfato de magnesio 0,2 M

Procedimiento

Las placas de ensayo se prepararon distribuyendo 5 µl de compuesto por pocillo de una placa de 384 pocillos para conseguir una concentración final de compuesto 10 µM y DMSO a no más del 1%. Se retiró el medio de las células de exploración, las células se trataron con tripsina, se recogieron las células por centrifugación, se contaron, y se sembraron a una densidad de aproximadamente 5000 células por pocillo en la placa de ensayo de 384 pocillos preparada anteriormente en un volumen de aproximadamente 45 µl. Las placas de ensayo que contenían tanto los compuestos como las células de exploración (50 µl de volumen total) se incubaron durante 20 horas a 37°C.

Después de la incubación con los compuestos, se retiró el medio de las células y se añadió tampón de lisis (30 µl/pocillo). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió tampón de ensayo de luciferasa (30 µl/pocillo) y las placas de ensayo se leyeron en un luminómetro (lector PE Biosystems Northstar con inyectores sobre la placa, o equivalente). Las placas se leyeron inmediatamente después de la adición del tampón de ensayo de luciferasa.

El ensayo de co-transfección de LXR/LXRE puede usarse para establecer los valores de EC₅₀/IC₅₀ para la potencia y el porcentaje de actividad o de inhibición para la. La eficacia define la actividad de un compuesto con relación a un control alto ((N-(3-((4-fluorofenil)-(naftaleno-2-sulfonil)amino)propil)-2,2-dimetilpropionamida)) o un control bajo (DMSO/vehículo). Las curvas de respuesta a dosis se generan a partir de una curva de 8 puntos con concentraciones que difieren en unidades ¹/₂ LOG. Cada punto representa el promedio de datos de 4 pocillos de una placa de 384 pocillos.

Los datos de este ensayo se ajustan a la siguiente ecuación, a partir de la cual puede resolverse el valor de EC₅₀:

$$Y = \text{Inferior} + (\text{superior} - \text{inferior}) / (1 + 10^{((\log EC_{50} - X) * \text{pendiente})})$$

El EC₅₀/IC₅₀, por lo tanto, se define como la concentración a la que un agonista o antagonista provoca una respuesta que está en el centro entre los valores superior (máximo) e inferior (inicial). Los valores de EC₅₀/IC₅₀ representados son los promedios de al menos 3 experimentos independientes. La

determinación de la eficacia relativa o el % de control para un agonista es por comparación con la respuesta máxima conseguida por ((N-(3-((4-fluorofenil)-(naftaleno-2-sulfonyl)-amino)propil)-2,2-dimetilpropionamida) que se mide individualmente en cada experimento de respuesta a dosis.

- 5 Para el ensayo de antagonista, puede añadirse un agonista de LXR a cada pocillo de una placa de 384 pocillos para provocar una respuesta. El % de inhibición para cada antagonista es, por lo tanto, una medida de la inhibición de la actividad del agonista. En este ejemplo, una inhibición del 100% indicaría que la actividad de una concentración específica de agonista de LXR se ha reducido a los niveles basales, definida como la actividad del ensayo en presencia de DMSO solamente.

Los compuestos de la invención, cuando se ensayan en este ensayo, mostraron la capacidad de modular la actividad de LXR α y/o LXR β , como se ilustra en la siguiente Tabla:

15

20

Nombre del compuesto	Ki(a)	Ki(b)	EC ₅₀ (a)	%Ef.(a)	EC ₅₀ (b)	%Ef.(b)
2-(2,4-dimetilbencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona	F	G	B	Y	A	Y
2-bencil-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona	E	E	A	Z	A	Y
2-(2,4-dimetilbencil)-3-tiofen-3-il-2H-isoquinolin-1-ona	E	F	A	Y	A	Y
2-(2,4-dimetilbencil)-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-2H-isoquinolin-1-ona	E	E	A	Y	A	Y
2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona	G	G	C	X	C	X
8-metil-2-(4-metilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona	G	G	C	Y	C	Y

5	8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona	G	G	C	X	C	X
10	8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(4-metanosulfonilfenil)tiofen-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona	G	G	C	Y	D	X
	8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[4-(pirazin-2-iloxi)fenil]-2H-isoquinolin-1-ona	G	G	D	X	C	X
15	8-cloro-3-[4-(3-cloro-4-etoxifenil)tiofen-2-il]-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona	E	F	C	Y	C	X
20	3-[4-(3,5-bis-trifluorometilfenil)furan-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona	F	G	C	Y	C	X
	8-cloro-2-ciclohexilmetil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona	G	G	C	Y	B	X
25	8-cloro-3-(4-fenoxifenil)-2-tiofen-2-ilmetil-2H-isoquinolin-1-ona	G	G	C	Y	B	X
30	3-[4-(4-amino-3-tritluorometilfenil)furan-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona	G	G	D	X	C	X

La Tabla anterior proporciona datos *in vitro* para compuestos representativos cuya síntesis se describe en los Ejemplos. Se proporcionan datos

para los receptores LXR α y LXR β . Los valores promedio de EC₅₀ para el agonismo con respecto a LXR α (EC₅₀(a)) o LXR β (EC₅₀(b)) en el ensayo de co-transfección se proporcionan del siguiente modo: A = mayor de 0,5 μ M, B = mayor de 0,15 μ M y menor de 0,5 μ M, C = mayor de 0,01 μ M y menor de 0,15 μ M, y D = menor de 0,01 μ M. El porcentaje promedio de la eficacia con respecto a LXR α (%Ef.(a)), o LXR β (%Ef.(b)), con relación al control (N-(3-((4-fluoro-fenil)-(naftaleno-2-sulfonil)-amino)propil)-2,2-dimetilpropionamida) en el ensayo de co-transfección se proporciona del siguiente modo: X = mayor del 90% de eficacia, Y = mayor del 40% de eficacia y menor del 90% de eficacia, Z = menor del 40% de eficacia. Los valores promedio de Ki con respecto a LXR α (Ki(a)), y LXR β (Ki(b)), en base a los datos del ensayo de SPA se proporcionan del siguiente modo: E = mayor de 0,5 μ M, F = mayor de 0,15 μ M y menor de 0,5 μ M, G = mayor de 0,01 μ M y menor de 0,15 μ M, H = menor de 0,01 μ M.

EJEMPLO 16

ESTUDIOS IN VIVO:

Para evaluar la regulación directa de genes diana clave por los compuestos de la invención, se administró a animales una única dosis oral del compuesto de ensayo y se recogieron los tejidos a las seis o quince horas después de la dosis. Se dosificó a ratones C57BL/6 macho (n=8) por sonda oral vehículo o compuesto. A las seis y quince horas después de la dosis, se extrae sangre de los animales mediante el seno retro-orbital para la recogida de plasma. Después se sacrifica a los animales y se recogen los tejidos, tales como el hígado y la mucosa intestinal y se congelan rápidamente para su análisis adicional. Se analiza el plasma para los parámetros lipídicos, tales como los niveles de colesterol total, de colesterol HDL y de triglicéridos. Se extrae el ARN de los tejidos congelados y puede analizarse por PCR cuantitativa a tiempo real para la regulación de los genes diana clave. Para identificar la especificidad de la regulación de genes diana por subtipos de LXR, se usan ratones deficientes en LXR (LXR α -/- o LXR β -/-) y controles de tipo silvestre C57BL/6 en este mismo protocolo.

Evaluación de lípidos en plasma:

Para comparar los efectos de los compuestos sobre los niveles plasmáticos

de colesterol y triglicéridos, se dosifica a los animales el compuesto durante una semana y se controlan los niveles plasmáticos de lípidos durante todo el estudio. Se dosifica a ratones C57BL/6 macho (n=8) diariamente por sonda oral vehículo o compuesto. Las muestras plasmáticas se toman en el día -1 (para clasificar a los
 5 animales), en el día 1, 3, y 7. Las muestras se recogen tres horas después de la dosis diaria. En el día 7 del estudio, después de la recogida del plasma, se sacrifica a los animales y se recogen los tejidos, tales como el hígado y la mucosa intestinal y se congelan rápidamente para su análisis adicional. Se analiza el
 10 plasma para los parámetros lipídicos, tales como los niveles de colesterol total, de colesterol HDL y de triglicéridos. Se extrae el ARN de los tejidos congelados y puede analizarse por PCR cuantitativa a tiempo real para la regulación de los genes diana clave. Para identificar la especificidad de la regulación de genes diana por subtipos de LXR, se usan ratones deficientes en LXR (LXR α -/- o LXR β -/-) y controles de tipo silvestre C57BL/6 en este mismo protocolo.

15

Absorción de colesterol:

La evaluación de los compuestos para inhibir la absorción del colesterol se hace mediante la medición de colesterol marcado en las heces. Se dosifica diariamente a ratones A129 macho (n=7) por sonda oral vehículo o compuesto
 20 durante 7 días. En el día 7 del estudio, se administra a los animales [^{14}C]-colesterol y [^3H]-sitostanol por sonda oral. Los animales se alojan individualmente en rejillas de alambre durante las siguientes 24 horas para recoger las heces. Después se secan las heces y se muelen hasta un polvo fino. El colesterol y el sitostanol marcados se extraen de las heces y se recuentan las proporciones de
 25 los dos en un contador de centelleo líquido para evaluar la cantidad de colesterol absorbido por el animal individual.

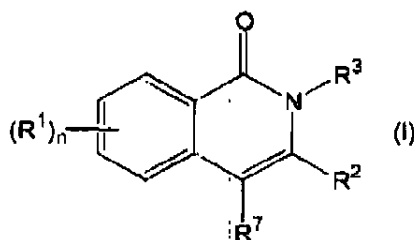
Todas las patentes de Estados Unidos, las publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos, las solicitudes de patente de Estados Unidos, las
 30 patentes foráneas, las solicitudes de patente foráneas y las publicaciones no de patente mencionadas en esta memoria descriptiva y/o enumeradas en la hoja de datos de solicitud, se incorporan en este documento por referencia, en su

totalidad.

5 A partir de lo anterior se apreciará que, aunque se han descrito realizaciones específicas de la invención en este documento para propósitos de ilustración, puede hacerse diversas modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la invención. Por consiguiente, la invención no está limitada excepto por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

n es de 0 a 4;

cada R^1 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), halo, haloalquilo (C_1-C_8), haloalquenilo (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_{10}), cicloalquil (C_3-C_{10})alquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{19}), ar (C_6-C_{19})alquilo (C_1-C_8), heterociclilo, heterociclilalquilo (C_1-C_8), ciano, nitro, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

R^2 es alquenilo opcionalmente sustituido con $-Si(R^4)_3$, hidroxialquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{19}) opcionalmente sustituido, o cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido,

o R^2 es arilo (C_6-C_{19}) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), ciano, nitro, halo, haloalquilo (C_1-C_8), haloalquenilo (C_2-C_8), arilo (C_6-C_{19}) opcionalmente sustituido, ar (C_6-C_{19})alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C_3-C_{10})alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2)

o R^2 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), ciano, nitro, halo, haloalquilo (C_1-C_8), haloalquenilo (C_2-C_8), arilo (C_6-C_{19}) opcionalmente sustituido, ar (C_6-C_{19})alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, 5 cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C_3-C_{10})alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

R^3 es cicloalquil (C_3-C_{10})alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), ciano, nitro, halo, haloalquilo (C_1-C_8), haloalquenilo (C_2-C_8), $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

o R^3 es ar (C_6-C_{19})alquilo (C_1-C_8) donde el grupo arilo del sustituyente aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), arilo (C_6-C_{19}), ar (C_6-C_{19})alquilo (C_1-C_8), ciano, nitro, halo, haloalquilo (C_1-C_8), haloalquenilo (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C_3-C_{10})alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo 25 (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

o R^3 es heteroarilalquilo (C_1-C_8) donde el grupo heteroarilo del sustituyente heteroalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), arilo (C_6-C_{19}), ar (C_6-C_{19})alquilo (C_1-C_8), ciano, nitro, halo, haloalquilo (C_1-C_8),

haloalqueno (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₁₀) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C₃-C₁₀)alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, -R⁶-OR⁴, -R⁶-N(R⁴)₂, -R⁶-C(O)OR⁴, -R⁶-C(O)N(R⁴)₂, -R⁶-N(R⁴)C(O)R⁴, -R⁶-N(R⁴)C(O)OR⁵, -R⁶-N[S(O)_tR⁴]₂ (donde t es de 0 a 2), -R⁶-N(R⁴)(S(O)_tR⁴) (donde t es de 0 a 2), -R⁶-S(O)_tR⁴ (donde t es de 0 a 2), y -R⁶-S(O)_pN(R⁴)₂ (donde p es 1 ó 2);

10 cada R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₁₀) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C₃-C₁₀)alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, arilo (C₆-C₁₉) opcionalmente sustituido, ar (C₆-C₁₉)alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

15 cada R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquil (C₃-C₁₀)alquilo (C₁-C₈), y ar (C₆-C₁₉)alquilo (C₁-C₈);

20 cada R⁶ es un enlace directo o una cadena alqueno lineal o ramificada; y R⁷ es hidrógeno o ar (C₆-C₁₉)alquilo (C₁-C₈);

en forma de un estereoisómero individual, una mezcla de estereoisómeros, o en forma de una mezcla racémica de estereoisómeros; o en forma de un solvato o polimorfo; o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

25 donde cada cicloalquilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, R⁶-OR⁴, -R⁶-N(R⁴)₂, -R⁶-C(O)R⁴, -R⁶-C(O)OR⁴, -R⁶-C(O)N(R⁴)₂, -R⁶-N(R⁴)C(O)OR⁵, -R⁶-N(R⁴)C(O)R⁴, -R⁶-N[S(O)_tR⁴]₂ (donde t es de 0 a 2), -R⁶-N(R⁴)(S(O)_tR⁴) (donde t es de 0 a 2), -R⁶-S(O)_pOR⁴ (donde p es de 1 a 2), y -R⁶-S(O)_tR⁴ (donde t es de 0 a 2), -R⁶-S(O)_pN(R⁴)₂ (donde p es de 1 a 2);

30 donde cada heterociclilo es independientemente un radical de anillo de 3 a 18 miembros de átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre

- el grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno y azufre, y donde cada heterociclilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_pOR^4$ (donde p es de 1 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es de 1 a 2);
- donde cada heteroarilo es independientemente un radical de anillo de 3 a 18 miembros de átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno y azufre; y donde cada heteroarilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_pOR^4$ (donde p es de 1 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es de 1 a 2);
- con las siguientes condiciones:
- (a) cuando n es 0, R^7 es hidrógeno y R^3 es bencilo o 4-metilbencilo, R^2 no puede ser 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, o 3-clorofenilo;
- (b) cuando R^7 es hidrógeno, n es 0 ó 1, R^1 es cloro, metilo, trifluorometilo o metoxi, y R^3 es metilo, R^2 no puede ser furanilo no sustituido o tiofenilo opcionalmente sustituido con metilo;
- (c) cuando R^7 es hidrógeno, n es 0, 1 ó 2, cada R^1 es independientemente halo, trifluorometilo, un grupo alquilo de 1 a 3 carbonos o $-R^6-OR^4$ donde R^6 es un enlace directo y R^4 es un grupo alquilo de 1 a 3 carbonos, y R^3 es un grupo alquilo de 1 a 3 carbonos, R^2 no puede ser fenilo opcionalmente sustituido con halo, un grupo alquilo de 1 a 3 carbonos o $-R^6-OR^4$ donde R^6 es un enlace directo y R^4 es un grupo alquilo de 1 a 4 carbonos;
- (d) cuando R^7 es hidrógeno, n es 0 ó 1, R^1 es halo, metilo o metoxi, y R^3 es

metilo, R^2 no puede ser oxazol.

2. El compuesto de la reivindicación 1 donde:

R^3 es alquilino opcionalmente sustituido con $-\text{Si}(R^4)_3$, hidroxialquilo (C_1-C_8),
5 arilo (C_6-C_{19}) opcionalmente sustituido, o cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 1 donde:

10 cada R^1 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8), halo, haloalquilo (C_1-C_8) o hidroxil;

R^3 es bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), arilo (C_6-C_{19}), ar (C_6-C_{19})alquilo (C_1-C_8); ciano, nitro, halo, haloalquilo (C_1-C_8), haloalqueno (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_{10})alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, $-\text{R}^6-\text{OR}^4$, $-\text{R}^5-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{R}^6-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{R}^6-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{R}^6-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{R}^6-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{R}^5-\text{N}[\text{S}(\text{O})_t\text{R}^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-\text{R}^6-\text{N}(\text{R}^4)(\text{S}(\text{O})_t\text{R}^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-\text{R}^6-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-\text{R}^6-\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^4)_2$ (donde p es 1 ó 2); y

R^7 es hidrógeno.

4. El compuesto de la reivindicación 3 donde:

25 n es 0;

R^2 es etinilo opcionalmente sustituido con $\text{Si}(\text{R}^4)_3$, hidroxialquilo, fenilo o ciclohexilo opcionalmente sustituido con hidroxil;

R^3 es bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8) y arilo (C_6-C_{19}); y

30 cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, metilo, fenilo y bencilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1 donde:

R^2 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), ciano, nitro, halo, haloalquilo (C_1-C_8), haloalquenilo (C_2-C_8), arilo (C_6-C_{19}) opcionalmente sustituido, ar (C_6-C_{19})alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, 5 cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C_3-C_{10})alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ 10 (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2).

6. El compuesto de la reivindicación 5 donde:

R^3 es ar (C_6-C_{19})alquilo (C_1-C_8) donde el grupo arilo del sustituyente aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), arilo (C_6-C_{19}), ar 15 (C_6-C_{19})alquilo (C_1-C_8), ciano, nitro, halo, haloalquilo (C_1-C_8), haloalquenilo (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C_3-C_{10})alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo 20 (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2).

25

7. El compuesto de la reivindicación 5 donde:

R^5 es bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{19}), ciano, nitro, halo, haloalquilo (C_1-C_8), R^6-OR^4 , $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$. 30

30

8. El compuesto de la reivindicación 7 donde:

cada R^1 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8), halo, haloalquilo (C_1-C_8), ciano, nitro, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-$

$C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$;

- R^2 es tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo o benzofuranilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8), ciano, nitro, halo, haloalquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{19}) opcionalmente sustituido, ar (C_6-C_{19})alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$.

9. El compuesto de la reivindicación 3 donde:

R^2 es tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo o benzofuranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, $-R^6-OR^4$, fenilo opcionalmente sustituido y piridinilo opcionalmente sustituido;

- cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{19}), y ar (C_6-C_{19})alquilo (C_1-C_8); y

R^7 es hidrógeno.

10. El compuesto de la reivindicación 9 donde:

R^3 es tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo o benzofuranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo y $-R^6-OR^4$.

11. El compuesto de la reivindicación 10 donde:

R^2 es tiofenilo o furanilo, cada uno de los cuales está sustituido con fenilo o piridinilo, donde el fenilo y el piridinilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8), halo, haloalquilo (C_1-C_8), ciano, nitro, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es de 1 a 2).

12. El compuesto de la reivindicación 1 donde:

R^2 es arilo (C_6-C_{19}) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), ciano, nitro, halo, haloalquilo (C_1-C_8), haloalquenilo (C_2-C_8), arilo (C_6-C_{19})
 5 opcionalmente sustituido, ar (C_6-C_{19})alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C_3-C_{10})alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$
 10 (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2).

13. El compuesto de la reivindicación 12 donde:

R^3 es ar (C_6-C_{19})alquilo (C_1-C_8) donde el grupo arilo del sustituyente aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), arilo (C_6-C_{19}), ar (C_6-C_{19})alquilo (C_1-C_8), ciano, nitro, halo, haloalquilo (C_1-C_8), haloalquenilo (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C_3-C_{10})alquilo (C_1-C_8)
 20 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde
 25 t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2).

14. El compuesto de la reivindicación 13 donde:

cada R^1 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8), halo, haloalquilo (C_1-C_8), ciano, nitro, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$;

R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8), ciano, nitro, halo, haloalquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{19}) opcionalmente sustituido, ar (C_6-C_{19})alquilo (C_1-

C₈) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, -R⁶-OR⁴, -R⁶-N(R⁴)₂, -R⁶-C(O)OR⁴, -R⁶-C(O)N(R⁴)₂, -R⁶-N(R⁴)C(O)R⁴;

R³ es bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₁₉), ciano, nitro, halo, haloalquilo (C₁-C₈), -R⁶-OR⁴, -R⁶-N(R⁴)₂, -R⁶-C(O)OR⁴, -R⁶-C(O)N(R⁴)₂; cada R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquil (C₃-C₁₀)alquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₁₉), y ar (C₆-C₁₉)alquilo (C₁-C₈); y R⁷ es hidrógeno.

15. El compuesto de la reivindicación 14 donde:

R¹ es alquilo o halo;

R² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₁₉) opcionalmente sustituido y ar (C₆-C₁₉)alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido; y

R³ es bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₈), halo y arilo (C₆-C₁₉).

16. El compuesto de la reivindicación 13 donde:

cada R¹ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₈), halo, haloalquilo (C₁-C₈), ciano, nitro, -R⁶-OR⁴, -R⁶-N(R⁴)₂, -R⁶-C(O)OR⁴, -R⁶-C(O)N(R⁴)₂;

R² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₈), -R⁶-OR⁴, y -R⁶-S(O)_tR⁴ (donde t es de 0 a 2);

R³ es bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₁₉), ar (C₆-C₁₉)alquilo (C₁-C₈), ciano, nitro, halo, haloalquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterociclilo, -R⁶-OR⁴, -R⁶-N(R⁴)₂, -R⁶-C(O)OR⁴, -R⁶-C(O)N(R⁴)₂, -R⁶-N(R⁴)C(O)R⁴, -R⁶-N(R⁴)C(O)OR⁵, -R⁶-S(O)_tR⁴ (donde t es de 0 a 2), y -R⁶-S(O)_pN(R⁴)₂ (donde p es 1 ó 2).

17. El compuesto de la reivindicación 13 donde:

R^3 es bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8), halo, y haloalquilo (C_1-C_8);

cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{19}) opcionalmente sustituido, ar (C_6-C_{19})alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

10 cada R^6 es un enlace directo.

18. El compuesto de la reivindicación 13 donde:

R^1 es alquilo (C_1-C_8) o halo;

15 R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por ciano, halo, haloalquilo (C_1-C_8), $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, y $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$;

R^3 es bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{19}), ar (C_6-C_{19})alquilo (C_1-C_8), ciano, nitro, halo, haloalquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterociclilo, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), hidroxialquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_{10}), cicloalquil (C_3-C_{10})alquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{19}), y ar (C_6-C_{19})alquilo (C_1-C_8);

cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), hidroxialquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_{10}), cicloalquil (C_3-C_{10})alquilo (C_1-C_8), y ar (C_6-C_{19})alquilo (C_1-C_8).

19. El compuesto de la reivindicación 13 donde:

R^3 es bencilo donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o

más sustituyentes alquilo (C_1-C_8);

cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{19}), y ar (C_6-C_{19})alquilo (C_1-C_8); y

cada R^6 es un enlace directo.

5

20. El compuesto de la reivindicación 1 donde:

R^3 es cicloalquil (C_3-C_{10})alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), ciano, nitro, halo, haloalquilo (C_1-C_8), haloalquenilo (C_2-C_8), $-R^6-$ OR⁴, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2);

o R^3 es heteroarilalquilo (C_1-C_8) donde el grupo heteroarilo del sustituyente heteroalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), arilo (C_6-C_{19}), ar (C_6-C_{19})alquilo (C_1-C_8), ciano, nitro, halo, haloalquilo (C_1-C_8), haloalquenilo (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C_3-C_{10})alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, $-R^6-$ OR⁴, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)_2$, $-R^6-N(R^4)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^4)C(O)OR^5$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-N(R^4)(S(O)_tR^4)$ (donde t es de 0 a 2), $-R^6-S(O)_tR^4$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^6-S(O)_pN(R^4)_2$ (donde p es 1 ó 2).

25

21. El compuesto de la reivindicación 20 donde:

cada R^1 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8), halo, haloalquilo (C_1-C_8), ciano, nitro, $-R^6-OR^4$, $-R^6-N(R^4)_2$, $-R^6-C(O)OR^4$, y $-R^6-C(O)N(R^4)_2$;

30

R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8), ciano, nitro, halo, haloalquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{19}) opcionalmente sustituido, ar (C_6-C_{19})alquilo (C_1-

C₈) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, -R⁶-OR⁴, -R⁶-N(R⁴)₂, -R⁶-C(O)OR⁴, y -R⁶-C(O)N(R⁴)₂;

5 R³ es cicloalquilalquilo (C₃-C₁₀) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₈), ciano, nitro, halo, haloalquilo (C₁-C₈), -R⁶-OR⁴, -R⁶-N(R⁴)₂, -R⁶-C(O)OR⁴, y -R⁶-C(O)N(R⁴)₂;

10 cada R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₁₉) opcionalmente sustituido, ar (C₆-C₁₉)alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

22. El compuesto de la reivindicación 21 donde:

15 cada R¹ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₈), halo, haloalquilo (C₁-C₈), ciano, nitro, -R⁶-OR⁴, -R⁶-N(R⁴)₂, -R⁶-C(O)OR⁴, y -R⁶-C(O)N(R⁴)₂;

20 R² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₈), ciano, nitro, halo, haloalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₁₉) opcionalmente sustituido, ar (C₆-C₁₉)alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, -R⁶-OR⁴, -R⁶-N(R⁴)₂, -R⁶-C(O)OR⁴, y -R⁶-C(O)N(R⁴)₂;

25 R³ es heteroarilalquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₈), ciano, nitro, halo, haloalquilo (C₁-C₈), -R⁶-OR⁴, -R⁶-N(R⁴)₂, -R⁶-C(O)OR⁴, y -R⁶-C(O)N(R⁴)₂;

30 cada R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₁₉) opcionalmente sustituido, ar (C₆-C₁₉)alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

23. El compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente seleccionado entre el grupo compuesto por:

- 2-bencil-3-tiofen-2-il-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-3-furan-3-il-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-3-tiofen-3-il-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-3-furan-2-il-2H-isoquinolin-1-ona;
 5 2-bencil-3-tiofen-3-il-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-3-tiofen-2-il-2H-isoquinolin-1-ona;
 3-benzo[b]tiofen-2-il-2-(4-metilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 3-benzofuran-2-il-2-(4-metilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 3-benzofuran-2-il-2-(2,4-dimetilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 10 3-benzo[b]tiofen-2-il-2-(2,4-dimetilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 3-(5-bromotiofen-2-il)-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(3,4-dimetoxifenil)tiofen-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona;
 3-[5-(3,5-bis-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 15 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(4-metanosulfonilfenil)tiofen-il]-2H-isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-3-[5-(3-cloro-4-etoxifenil)tiofen-2-il]-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 20 8-cloro-3-[5-(3-cloro-4-etoxifenil)furan-2-il]-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 3-[5-(3,5-bis-trifluorometilfenil)furan-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(4-metanosulfonilfenil)furan-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona;
 25 8-cloro-3-[4-(3-cloro-4-etoxifenil)tiofen-2-il]-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 3-[4-(3,5-bis-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 30 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[4-(4-metanosulfonilfenil)tiofen-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona;
 3-[4-(4-amino-3-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;

- 3-[4-(4-amino-3-cloro-fenil)tiofen-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
- 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[4-(4-etoxi-3-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona;
- 5 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(4-etoxi-3-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona;
- 3-[5-(4-amino-3-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
- 3-[5-(4-amino-3-cloro-fenil)tiofen-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
- 10 8-cloro-3-[4-(3-cloro-4-dietilamino-fenil)tiofen-2-il]-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
- 8-cloro-3-[4-(3-cloro-4-etilamino-fenil)tiofen-2-il]-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
- 15 8-cloro-3-[4-(3-cloro-4-etoxifenil)furan-2-il]-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
- 3-[4-(3,5-bis-trifluorometilfenil)furan-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
- 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(4-etilamino-3-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona;
- 20 8-cloro-3-[5-(3-trifluorometil-4-(bis-metanosulfonilamino)-fenil)tiofen-2-il]-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
- 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[4-(4-metanosulfonilfenil)furan-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona;
- 25 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(3-etanosulfonil-5-trifluorometilfenil)tiofen-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona;
- 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[4-(3-etanosulfonil-5-trifluorometilfenil)furan-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona;
- 3-[4-(4-amino-3-trifluorometilfenil)furan-2-il]-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
- 30 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(3-etilsulfanil-5-trifluorometilfenil)furan-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona;
- 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(3-etanosulfonil-5-trifluorometilfenil)furan-2-il]-2H-

- isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[4-(4-etilamino-3-trifluorometilfenil)furan-2-il]-2H-
 isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[5-(6-etoxipiridin-3-il)-tiofen-2-il]-2H-isoquinolin-1-
 5 ona;
 5-{5-[8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il]-tiofen-2-il}-2-
 etoxi-nicotinonitrilo;
 2-bifenil-4-ilmetil-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
 10 2-bencil-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(3,5-dimetilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
 5-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
 5-cloro-2-(4-metilbencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
 15 5-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
 5-cloro-2-(4-metilbencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-8-cloro-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
 20 2-bencil-8-cloro-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-8-metil-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
 8-metil-2-(4-metilbencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-8-metil-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-8-metil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
 25 8-metil-2-(4-metilbencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-8-metil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-7-metil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-7-metil-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
 7-metil-2-(4-metilbencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
 30 7-metil-2-(4-metilbencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
 7-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-7-metil-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-7-metil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;

- 2-bencil-6-metil-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-6-metil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-6-metil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
 6-metil-2-(4-metilbencil)-3-m-tolil-2H-isoquinolin-1-ona;
 5 6-metil-2-(4-metilbencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
 7-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(4-metilbencil)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
 3-(4-bencilfenil)-2-(2,4-dimetilbencil)-8-metil-2H-isoquinolin-1-ona;
 10 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-(4'-metanosulfonilbifenil-3-il)-2H-isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-(3'-etanosulfonil-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-2H-isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[3-(6-etoxipiridin-3-il)-fenil]-2H-isoquinolin-1-ona;
 5-{3-[8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il]-fenil}-2-etoxi-
 15 nicotinonitrilo;
 3-(3',5'-bis-trifluorometilbifenil-3-il)-8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-3-(3'-cloro-4'-etoxibifenil-3-il)-2-(2,4-difluorobencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 20 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-metoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-3-(4-hidroxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-hidroxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 25 2-(2,4-dimetilbencil)-3-[3-metil-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)fenil]-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-hidroxi-3-metilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(4-metilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-metilsulfanilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 30 2-(4-metil-bencil)-3-(4-metilsulfanilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(3-metil-4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 5-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;

- 5-cloro-2-(4-metilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-5-fluoro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-5-fluoro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 5 2-bencil-8-cloro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-8-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 8-metil-2-(4-metilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-8-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-7-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 10 7-metil-2-(4-metilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-7-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-6-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-6-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 6-metil-2-(4-metilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 15 7-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-7-cloro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-6-cloro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 6-cloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-6,8-dimetil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 20 2-(2,4-dimetilbencil)-6,8-dimetil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-5-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-5,6,7,8-tetrametil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-5-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-8-metoxi-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 25 2-(2,4-dimetilbencil)-8-fluoro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-2-(2,4-dicloro-bencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-8-fluoro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-8-trifluorometil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-8-metoxi-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 30 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 7,8-dicloro-2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-5-metil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 6,7-dicloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;

- 8-cloro-2-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 5,6-dicloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-{4-[8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il]-fenoxi}-
 nicotinonitrilo;
- 5 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-(4-hidroxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-2-(2,4-difluorobencil)-3-[4-(pirazin-2-iloxi)fenil]-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-{4-[2-(2,4-difluorobencil)-7-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il]-fenoxi}-
 nicotinonitrilo;
 2-(2,4-difluorobencil)-7-fluoro-3-[4-(pirazin-2-iloxi)fenil]-2H-isoquinolin-1-ona;
- 10 2-(2,4-difluorobencil)-7-fluoro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-difluorobencil)-5-fluoro-3-[4-(pirazin-2-iloxi)fenil]-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-{4-[2-(2,4-difluorobencil)-5-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il]-fenoxi}-
 nicotinonitrilo;
 2-(2,4-difluorobencil)-5-fluoro-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
- 15 N-[4-(2-bencil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)fenil]acetamida;
 3-(4-aminofenil)-2-(2,4-dimetilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 3-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-2-(2,4-dimetilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 éster metílico del ácido 4-[2-(2,4-dimetilbencil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-
 il]benzoico;
- 20 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(4-metoxi-3-trifluorometilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 N-{4-[2-(2,4-dimetilbencil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il]fenil}-acetamida;
 4-[2-(2,4-dimetilbencil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il]benzonitrilo;
 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(3-trifluorometilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(4-metilbencil)-3-(3-trifluorometilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
- 25 2-bencil-3-(3-trifluorometilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 3-(4-bromofenil)-2-(2,4-dimetilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 3-(4-bromofenil)-2-(4-metilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-2-ciclohexilmetil-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 8-cloro-3-(4-fenoxifenil)-2-piridin-3-ilmetil-2H-isoquinolin-1-ona-sal del ácido
- 30 trifluoroacético;
 8-cloro-2-(5-metil-furan-2-ilmetil)-3-(4-fenoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona; y
 8-cloro-3-(4-fenoxifenil)-2-tiofen-2-ilmetil-2H-isoquinolin-1-ona.

24. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo compuesto por:
 2-bifenil-4-ilmetil-3-trimetilsilaniletinil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(2,4-dimetilbencil)-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 5 2-(2,4-dimetilbencil)-3-trimetilsilaniletinil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-2-(4-metilbencil)-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-bencil-3-trimetilsilaniletinil-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-(4-metilbencil)-3-trimetilsilaniletinil-2H-isoquinolin-1-ona;
 10 2-(2,4-dimetilbencil)-3-feniletinil-2H-isoquinolin-1-ona; y
 (2,4-dimetilbencil)-3-(1-hidrox ciclohexiletinil)-2H-isoquinolin-1-ona.
25. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con
 15 cualquier reivindicación precedente.
26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o una composición de acuerdo con la reivindicación 25 para su uso como un medicamento.
- 20 27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, o una composición de acuerdo con la reivindicación 25 para uso en el tratamiento de una patología asociada con la actividad de un receptor nuclear o aterosclerosis o hiperlipidemia.
- 25 28. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, o una composición de acuerdo con la reivindicación 25 para su uso como un medicamento en el tratamiento de una patología asociada con la actividad de un receptor nuclear o aterosclerosis o hiperlipidemia.
- 30 29. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 o una composición de acuerdo con la reivindicación 25 en la fabricación de un medicamento.

30. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o una composición de acuerdo con la reivindicación 25 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una patología asociada con la actividad de un receptor nuclear, o aterosclerosis o hiperlipidemia.