

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 375 094**

(51) Int. Cl.:

C07D 209/48 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07717845 .7**

(96) Fecha de presentación: **10.01.2007**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1993554**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **26.11.2008**

(54)

Título: **ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE UROTENSINA II.**

(30)

Prioridad:
10.01.2006 US 757692 P

(73)

Titular/es:
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.02.2012

(72)

Inventor/es:
MARYANOFF, Bruce E.;
KINNEY, William A.;
LAWSON, Edward C.;
LUCI, Diane K.;
MARCHENKO, Nikolay;
SVIRIDOV, Sergey y
SHYAMALI, Ghosh

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.02.2012

(74)

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 375 094 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

Antagonistas del receptor de Urotensina II

Campo de la invención

La presente invención se refiere a determinados compuestos novedosos, la solicitud enseña procedimientos para preparar compuestos, composiciones, intermedios y derivados de los mismos y procedimientos para tratar trastornos mediados por Urotensina II. Más particularmente, los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor de Urotensina II útiles para tratar trastornos mediados por Urotensina II.

Antecedentes de la invención

Urotensina II (U-II) es un péptido cíclico enlazado a cisteína, que ejerce efectos potentes sobre los sistemas cardiovascular, renal, pancreático y nervioso central. Originalmente, esta sustancia se aisló a partir de la urófisis (un órgano neurosecretor caudal) del pez gobio (*Gillichthys mirabilis*) como un AGTAD-ciclo(CFWKYC)-V de 12 unidades (D. Pearson, J. E. Shively, B. R. Clark, I.I. Geschwind, M. Barkley, R. S. Nishioka, H. A. Bern, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 1980, 77, 5021-5024), pero ahora se ha identificado en todas las clases de vertebrados. La composición de U-II varía de 11 aminoácidos en seres humanos a 14 aminoácidos en ratones, siempre con un macrociclo enlazado a cisteína conservado, CFWKYC. Recientemente, se ha identificado el receptor de U-II (R. S. Ames, H. M. Sarau, J. K. Chambers, R. N. Willette, N. V. Aiyar, A. M. Romanic, C. S. Louden, J. J. Foley, C. F. Sauermelch, R. W. Coatney, Z. Ao, J. Disa, S. D. Holmes, J. M. Stadel, J. D. Martin, W.-S. Liu, G. I. Glover, S. Wilson, D. E. McNulty, C. E. Ellis, N. A. Elshourbagy, U. Shabon, J. J. Trill, D. W. P. Hay, E. H. Ohlstein, D. J. Bergsma, S. A. Douglas, Nature (Londres) 1999, 401, 282-286) como un receptor acoplado a proteína G (GPCR) conocido previamente como el receptor huérfano GPR14 (M. Tal, D. A. Ammar, M. Karpur, V. Krizhanovsky, M. Naim, D. A. Thompson, Biochem. Biophys. Res. Commun. 1995, 209, 752-759; and A. Marchese, M. Heiber, T. Nguyen, H. H. Q. Heng, V. R. Saldivia, R. Cheng, P. M. Murphy, L.-C. Tsui, X. Shi, P. Gregor, S. R. George, B. F. O'Dowd, J. M. Docherty, Genomics 1995, 29, 335-344) que se expresa principalmente en tejidos cardiovasculares.

La U-II de gobio posee actividad vasoconstrictora potente en peces, mamíferos y seres humanos (J. M. Conlon, K. Yano, D. Waugh, N. Hazon, J. Exp. Zool. 1996, 275, 226-238; F. Böhm, J. Pernow, Br. J. Pharmacol. 2002, 135, 25-27). Además, la misma parece ser el vasoconstrictor más potente conocido, (S. A. Douglas, E. H. Ohlstein, Trends Cardiovasc. Med. 2000, 10, 229-237), provocando contracción dependiente de concentración de anillos arteriales aislados de ratas y seres humanos con un valor de EC_{50} de menos de 1 nM, lo cual es aproximadamente diez veces más potente que endotelina-1. Recientemente, Kikkawa, H. y Kushida, H. en la Publicación Internacional WO2005/072226 divulgaron el uso de antagonistas de Urotensina II para la prevención y/o tratamiento de enfermedades intestinales inflamatorias que incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y colitis inflamatoria causada por bacterias, isquemia, radiación, fármacos o sustancias químicas.

Con relación al papel de U-II en enfermedad vascular crónica, este péptido se ha informado que induce hipertrofia en cardiomocitos (Y. Zou, R. Nagai, T. Yamazaki, FEBS Letters 2001, 508, 57-60) y la proliferación de células de músculo liso (T. Watanabe, R. Pakala, T. Katagiri, C. R. Benedict, Circulation 2001, 104, 16-18), lo cual sugiere una participación en insuficiencia cardíaca y ateroesclerosis. Adicionalmente, U-II ha demostrado que aumenta el tono vascular periférico, una característica de insuficiencia cardíaca crónica (M. Lim, S. Honisett, C. D. Sparkes, P. Komesaroff, A. Kompa, H. Krum, Circulation 2004, 109, 1212-1214). Resultados recientes han demostrado niveles de receptor de U-II aumentados observados en lesiones ateroescleróticas de la aorta humana (N. Boussette, L. Patel, S. A. Douglas, E. H. Ohlstein, A. Giaid, Atherosclerosis 2004, 176, 117-123).

Con relación a individuos sanos, la expresión de inmunoreactividad similar a U-II fue 2 veces más elevada en el plasma de pacientes con disfunción renal que no estaban en diálisis y 3 veces más elevada en aquellos en hemodiálisis (K. Totsune, K. Takahashi, Z. Arihara, M. Sone, F. Satoh, S. Ito, Y. Kimura, H. Sasano, O. Murakami, Lancet 2001, 358, 810-811). Recientemente, Kinoshita, M. y Kushida, H. en la Publicación Internacional WO 2005/034873 divulgaron el uso de antagonistas de Urotensina II para reducir la nefrotoxicidad y diarrea causadas por agentes antineoplásicos.

Se ha descrito U-II como un mediador potencial en la diabetes. Por ejemplo, se ha demostrado que U-II inhibe la liberación de insulina en el páncreas de rata perfundido como respuesta a niveles de glucosa crecientes (R. A. Silvestre, J. Rodriguez-Gallardo, E. M. Egido, J. Marco, Horm. Metab. Res. 2001, 33, 379-381). Se observaron niveles de U-II elevados en pacientes con diabetes mellitus (K. Totsune, K. Takahashi, Z. Arihara, M. Sone, S. Ito, O. Murakami, Clin. Sci. 2003, 104, 1-5) aun sin insuficiencia renal.

Un antagonista de U-II puede ser útil para el tratamiento de dolor, afecciones neurológicas y psiquiátricas, migraña, déficit neuromuscular y trastornos cardiovasculares. La administración ICV (intracerebroventricular) de U-II aumenta el desarrollo, el acicalado y la actividad motora lo que sugiere una actividad estimuladora del SNC (J. Gartlon, F. Parker, D. C. Harrison, S. A. Douglas, T. E. Ashmeade, G. J. Riley, Z. A. Hughes, S. G. Taylor, R. P. Munton, J. J. Hagan, J. A. Hunter, D. N. C. Jones, Psychopharmacology 2001, 155, 426-433). U-II aumenta la expresión de Fos en las regiones de la corteza cingulada y la materia gris periacueductal importantes en las respuestas cognitiva, emocional y motora; las percepciones de dolor; y respuestas de pánico (J. E. Gartlon, T. Ashmeade, M. Duxon, J. J.

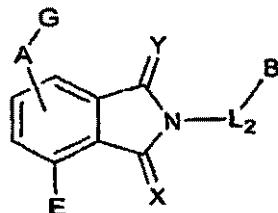
Hagan, D. N. C. Jones. Eur. J. of Pharmacol. 2004, 493, 95-98). U-II induce respuestas similares a anxiógeno en roedores en las pruebas de laberinto en cruz elevado y de tablero con agujeros (Y. Matsumoto, M. Abe, T. Watanabe, Y. Adachi, T. Yano, H. Takahashi, T. Sugo, M. Mori, C. Kitada, T. Kurokawa, M. Fujino, Neuroscience Letters 2004, 358, 99-102).

- 5 La Patente de Estados Unidos Nº 6.911.464 y las Publicaciones de Solicitud US2004/0259873 y US2005/0203090 (equivalentes a Man, H-W. y Muller, G.W. Publicación Internacional WO/2004080422) divultan compuestos de N-alquil-ácido hidroxámico-isoindolilo para el tratamiento o prevención de diversas enfermedades y trastornos mediados por la inhibición de PDE4, asociados con niveles de TNA-alfa anormales y/o mediados por inhibición de MMP.
- 10 La Patente de Estados Unidos Nº 7.043.052 y las Publicaciones de Solicitud US2004/0259873 y US2005/0203090 (equivalentes a Man, H-W., Muller, G.W. y Zhang, W. Publicación Internacional WO2004/080423) divultan compuestos de 7-amido-isoindolilo para el tratamiento, prevención o manejo de diversas enfermedades y trastornos, incluyendo pero sin limitación cáncer, enfermedad intestinal inflamatoria y síndrome mielodisplásico.
- 15 Kawasaki, H., Shinagawa, Y., y Mimura, T. en la Publicación Internacional WO98/52919 divultan derivados de ftalamida y un agente antialérgico que contiene los mismos, que tienen actividades inhibidoras de la producción de IgE e IL-5 selectivas.
- La Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos US2004/0267051 (de la Publicación Internacional WO2003/014061) describe un procedimiento para la producción de aminas mediante la aminación reductora de compuestos carboxilo en condiciones de hidrogenación de transferencia.
- 20 La patente de los Estados Unidos 6.884.887 (de la publicación PCT WO2001/005741) describe un procedimiento para producir aminas mediante la aminación reductora catalizada de forma homogénea de compuestos carbonilo.

Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos que sean antagonistas de Urotensina II útiles para tratar trastornos mediados por Urotensina II. Es otro objeto de la divulgación proporcionar un procedimiento para preparar compuestos, composiciones, intermedios y derivados de los mismos. Es un objeto adicional de la invención proporcionar compuestos para su uso en procedimientos para tratar trastornos mediados por Urotensina II que incluyen, pero sin limitación, hipertensión vascular, insuficiencia cardíaca, ateroesclerosis, insuficiencia renal, nefrotoxicidad y diarrea causadas por agentes antineoplásicos, post infarto de miocardio, hipertensión/fibrosis pulmonar, diabetes e indicaciones del SNC incluyendo dolor, Alzheimer, convulsiones, depresión, migraña, psicosis, ansiedad, déficit neuromuscular y apoplejía.

30 Sumario de la invención

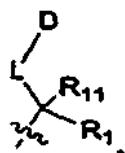
La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que:

35 cuando A está presente, entonces G se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₄ o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D:



en el que el alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes flúor, y en el que el cicloalquilo C₃₋₁₄ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes alquilo C₁₋₃; o,

cuando A está ausente y R₂ es distinto de benciloximetilo, entonces G es alcoxi C₁₋₈ o heterociclico,

en el que el alcoxi C₁₋₈ está sustituido con uno de amino, (alquil C₁₋₈)amino, di(alquil C₁₋₈)amino, (bencil)amino o [(bencil)(alquil C₁₋₄)]amino, y

en el que el heterociclico está opcionalmente sustituido en el heterociclo con uno, dos o tres sustituyentes alquilo C₁₋₃;

5 R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, y alquinilo C₂₋₈;

R₁₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y ciclopropilo;

L está ausente o es alquíleno C₁₋₄;

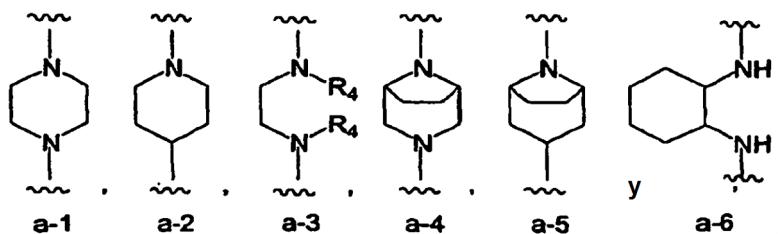
D es arilo (distinto de naftalen-2-ilo), cicloalquilo C₃₋₁₄, cicloalquenilo C₅₋₁₄, heterociclico o heteroarilo,

10 en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquenilo C₂₋₈, alqueniloxi C₂₋₃, hidroxi, alquilitio C₁₋₃, flúor, cloro, ciano, alquilcarbonilo C₁₋₃, (alquilcarbonil C₁₋₃)amino, (alquil C₁₋₃)amino, di(alquil C₁₋₃)amino y cicloalquilo C₃₋₁₄, estando el cicloalquilo C₃₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes alquilo C₁₋₃,

15 con la condición de que D sea distinto de 2-hidroxi-5-cloro-fenilo, 3-metoxifenilo, 4-etil-fenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-en-2-il-metilo, ciclohex-3-enilo, 2,6-dicloro-fenilo y 2-cloro-4-fluoro-fenilo;

A es un birradical opcionalmente presente seleccionado entre el grupo que consiste en a-1, a-2 opcionalmente insaturado, a-3, a-4, a-5 opcionalmente insaturado y a-6,

en el que, la parte inferior de A está unida, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 o 4 de la parte de anillo de benceno de Fórmula (I);



20 en las que a-1, a-2, a-3, a-4 y a-5 están opcionalmente sustituidos con uno a dos sustituyentes alquilo C₁₋₄;

con la condición de que A sea distinto de cis-(1,2)-ciclohexildiamino;

R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₈;

25 L₂ está ausente o es -C(R₂)(R₅)-(CR₆R₇)-, en la que r es 0, 1 o 2; y en el que R₅, R₆, y R₇ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

con la condición de que L₂ sea distinto de -CH(R-carboximetil)-;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en un heteroarilo que no está condensado con otro anillo, fenilo y alquilo C₁₋₆,

estando el fenilo opcionalmente sustituido con (R₂₀₀-alquil C₁₋₆)amino o [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino, y

30 estando el alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxi, hidroxi, R₂₀₀, NR_aR_b, alcoxi C₁₋₆, R₂₀₀-alcoxi C₁₋₆, R₂₀₀-oxi, aminocarbonilo, carboxi-alcoxi C₁₋₆, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, [(R₂₀₀-alquil C₁₋₆)(R_a)]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (trihalo-alquilcarbonil C₁₋₄)amino, (R₂₀₀-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxycarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alcoxycarbonil C₁₋₆)amino, (C₁₋₆alcoxi-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-carbonil)amino, (amino-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, [(alquil C₁₋₆)amino-alquilcarbonil C₁₋₆]amino, [di(alquil C₁₋₆)amino-alquilcarbonil C₁₋₆]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆-acetonitrilo-carbonil)amino, ureido, tioureido, acetamidino, guanidino, [(R₂₀₀)(R_a)]aminocarbonil-(R_c)amino, [(R₂₀₀-oxicarbonil)(R_a)]amino,

35 [(R₂₀₀)(R_a)]aminocarboniloxi, aminosulfonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, (alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquenilsulfonil C₂₋₆)amino, (alquilsulfonil C₁₋₆-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, R₂₀₀-sulfoniloxi, aminosulfoniloxi, (alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxi, di(alquil C₁₋₈)aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, (alquil C₁₋₆)aminosulfonilamino, [di(alquil C₁₋₆)aminosulfoni]amino, [(hidroxisulfani)(R_a)]amino, [(R₂₀₀-oxisulfonil)(R_a)]amino, [(R₂₀₀-sulfonil)(R_a)]amino, [(R₂₀₀)(R_a)]aminosulfoniloxi o {[(R₂₀₀)(R_a)]aminosulfonil}(R_c)amino;

40

R_a y R_c se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclico;

5 R₂₀₀ es arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, trihalo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trihalo-alcoxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₆, aloxicarbonilo C₁₋₆, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxisulfonilo, aminosulfonilo, cloro, flúor, bromo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁₋₆, aril-sulfonilo y heteroaril-sulfonilo,

estando el heterociclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes oxo;

10 B es arilo C₆₋₁₀, tetralinilo, indanilo o un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-4-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, imidazol-1-ilo, tien-2-ilo, isoquinolinilo, indolilo, quinolinilo y tiazol-5-ilo,

15 estando B opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi (C₁₋₄) fluorado, halógeno, ciano, hidroxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo (C₁₋₄), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₄), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C₁₋₄), dialquilaminosulfonilo (C₁₋₄), hidroxisulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino (C₁₋₄), dialquilaminosulfonilamino (C₁₋₄), aminosulfoniloxi, alquilaminosulfoniloxi (C₁₋₄) y dialquilaminosulfoniloxi (C₁₋₄),

con la condición de que cuando B se selecciona entre el grupo que consiste en arilo C₆₋₁₀, tetralinilo, indanilo, tien-2-ilo e indolilo, entonces B esté independientemente sustituido con dos a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi C₁₋₃ e hidroxi,

20 con la condición de que cuando B es fenilo sustituido en las posiciones 3,4-, 3,5- o 4,5 con un sustituyente alcoxi C₁₋₃ no ramificado en cada posición, entonces el fenilo pueda estar opcionalmente sustituido en una posición 3-, 4- o 5- abierta restante con un sustituyente alcoxi C₁₋₃ o hidroxi adicional, y

con la condición de que B sea distinto de 3-hidroxi-4-metoxi-fenilo y 3-(n-propiloxi)-4-metoxi-fenilo;

E es hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquil C₂₋₅-R_E o -CH=CH-alquil C₀₋₃-R_E;

25 en el que R_E se selecciona entre el grupo que consiste en carboxi, amino, (alquil C₁₋₆)amino, di(alquil C₁₋₆)amino, aminocarbonilo, (alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, (alquil C₁₋₆)carbonilamino, aloxicarbonilamino C₁₋₆, aminocarbonilalcoxi (C₁₋₆), ureido, tioureido, aminosulfonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, amino-sulfoniloxi, (alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxi, di(alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, (alquil C₁₋₆)aminosulfonilamino, di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilamino, (R₂₀₀)(R_a)aminocarbonil-(R_c)amino, R₂₀₀carbonilamino, R₂₀₀oxicarbonil-(R_a)amino, (R₂₀₀)(R_a)aminocarboniloxi, R₂₀₀oxisulfonil-(R_a)amino, R₂₀₀sulfonil-(R_a)amino, (R₂₀₀)(R_a)aminosulfoniloxi y (R₂₀₀)(R_a)aminosulfonil-(R_c)amino;

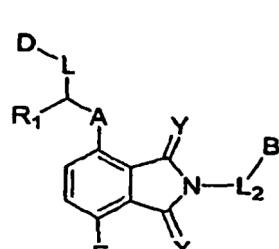
30 X e Y son independientemente O o S;

y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

35 El Ejemplo 1 de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 31, 33, 34, 36, 38, 40, 44, 46, 47, 52, 55, 56, 57, 60, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 y 87, como se describe a continuación en el presente documento, están excluidos del género de Fórmula (I) descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 1a de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del género de Fórmula (I) descrito anteriormente en el presente documento.

40 La presente invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (II):



Fórmula (II)

en la que:

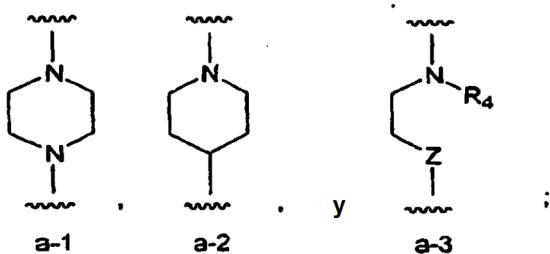
R_1 es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈ y ciclopropilo; o, cuando cada uno de R_1 y D es distinto de hidrógeno, R_1 y D se toman opcionalmente junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes alquilo C₁₋₃;

- 5 L está ausente o es alquieno C₁₋₄;
D es hidrógeno; arilo (distinto de naftalen-2-ilo); alquilo C₁₋₈; alquenilo C₁₋₈; cicloalquilo C₃₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes alquilo C₁₋₃; cicloalquenilo C₅₋₁₄ (distinto de ciclohex-3-enilo) opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes alquilo C₁₋₃; heterociclico; o heteroarilo;

10 estando el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alqueniloxi C₂₋₃, hidroxi, alquiltio C₁₋₃, flúor, cloro, ciano, alquilcarbonilo C₁₋₃, alquilcarbonilamino C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃ y di(alquil C₁₋₃)amino;

o D es -O(CH₂)₁₋₃O- unido a dos tomos de carbono adyacentes;

A es un birradical seleccionado entre el grupo que consiste en a-1, a-2 opcionalmente insaturado, y a-3 de tal forma que la parte inferior de A está unida al anillo de fenilo de Fórmula (II);



15 en la que a-1, a-2 y a-3 están opcionalmente sustituidos con uno a dos sustituyentes alquilo C₁₋₄ que, cuando están unidos a tomos de carbono adyacentes, se toman opcionalmente junto con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 5 a 8 miembros;

Z es O, CH₂ o NH;

20 R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₈;
L₂ está ausente o es -C(R₂)(R₅)(CR₆R₇)_r, en la que r es de 0 a 2; y en el que R₅, R₆, y R₇ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

25 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en un heteroarilo que no está condensado con otro anillo, fenilo y alquilo C₁₋₆; estando el alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxi, hidroxi, NR_aR_b, R₂₀₀oxi, aminocarbonilo, (alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, (alquil C₁₋₆)carbonilamino, alcoxycarbonilamino C₁₋₆, aminocarbonilalcoxi (C₁₋₆), ureido, tioureido, (R₂₀₀)(R_a)aminocarbonil-(R_c)amino, R₂₀₀carbonilamino, R₂₀₀oxicarbonil-(R_a)amino, (R₂₀₀)(R_a)aminocarboniloxi, aminosulfonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfoniloxi, (alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxi, di(alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, (alquil C₁₋₆)aminosulfonilamino, di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilamino, R₂₀₀oxisulfonil-(R_a)amino, R₂₀₀sulfonil-(R_a)amino, (R₂₀₀)(R_a)aminosulfoniloxi o (R₂₀₀)(R_a)aminosulfonil-(R_c)amino;

30 en los que R_a y R_c se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclico;

35 y en los que R₂₀₀ es arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclico; y R₂₀₀ está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cloro y flúor;

40 B es arilo C₆₋₁₀, tetralinilo, indanilo o un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-4-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, imidazol-1-ilo, tien-2-ilo, isoquinolinilo, indolilo, quinolinilo y tiazol-5-ilo;

estando B opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C(C₁₋₄) fluorado, halógeno, ciano, hidroxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo (C₁₋₄), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₄), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C₁₋₄), dialquilaminosulfonilo (C₁₋₄), hidrosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino (C₁₋₄), dialquilaminosulfonilamino (C₁₋₄), aminosulfoniloxi, alquilaminosulfoniloxi (C₁₋₄) y dialquilaminosulfoniloxi (C₁₋₄);

con la condición de que cuando B se selecciona entre el grupo que consiste en arilo C₆₋₁₀, tetralinilo, indanilo,

tien-2-ilo e indolilo, B esté independientemente sustituido con dos a tres sustituyentes alcoxi C₁₋₃ sin ramificar o hidroxi;

y con la condición adicional de que cuando B es fenilo, el fenilo esté sustituido en las posiciones 3,4- 3,5- o 4,5- con dos sustituyentes alcoxi C₁₋₃ sin ramificar, y el fenilo esté opcionalmente sustituido en la posición 3-, 4- o 5- con un sustituyente alcoxi C₁₋₃ o hidroxi adicional;

E es hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquil C₂₋₅-R_E o -CH=CH-alquil C₀₋₃-R_E; en el que R_E se selecciona entre el grupo que consiste en carboxi, amino, (alquil C₁₋₆)amino, di(alquil C₁₋₆)amino, aminocarbonilo, (alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, (alquil C₁₋₆)carbonilamino, alcoxcarbonilamino C₁₋₆, aminocarbonilalcoxi (C₁₋₆), ureido, tioureido, aminosulfonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfoniloxi, (alquil C₁₋₄)aminosulfoniloxi, di(alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, (alquil C₁₋₆)aminosulfonilamino, di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilamino, (R₂₀₀)(R_a)aminocarbonil-(R_c)amino, R₂₀₀carbonilamino, R₂₀₀oxicarbonil-(R_a)amino, (R₂₀₀)(R_a)aminocarboniloxi, R₂₀₀oxisulfonil-(R_a)amino, R₂₀₀sulfonil-(R_a)amino, (R₂₀₀)(R_a)aminosulfoniloxi y (R₂₀₀)(R_a)aminosulfonil-(R_c)amino;

X e Y son independientemente O o S;

y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

con la condición de que el compuesto de Fórmula (II) sea distinto de

un compuesto en el que D es fenilo, L está ausente, R₁ es (R)-metilo, A es piperazinilo, E es H, X es O, Y es O, L₂ es -CH₂-, y B es 3-hidroxi-4-metoxi-fenilo;

un compuesto en el que D es 2-hidroxi-5-cloro-fenilo, L está ausente, R₁ es H, A es piperazinilo, E es H, X es O Y es O, L₂ es -CH₂-, y B es 3,4-dimetoxi-fenilo;

un compuesto en el que D es 3-metoxi-fenilo, L está ausente, R₁ es H, A es piperazinilo, E es H, X es O Y es O L₂ es -CH₂-, y B es 3,4-dimetoxi-fenilo;

un compuesto en el que D es 4-etil-fenilo, L está ausente, R₁ es H, A es piperazinilo, E es H, X es O Y es O L₂ es -CH₂-, y B es 3,4-dimetoxi-fenilo;

un compuesto en el que D es 6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-eno-2-metilo, L está ausente, R₁ es H, A es piperazinilo, E es H, X es O Y es O, L₂ es -CH₂-, y B es 3,4-dimetoxi-fenilo;

un compuesto en el que D es 2,6-dicloro-fenilo, L está ausente, R₁ es H, A es piperazinilo, E es H, X es O, Y es O, L₂ es -CH₂-, y B es 3,4-dimetoxi-fenilo;

un compuesto en el que D es 2-cloro-4-fluoro-fenilo, L está ausente, R₁ es H, A es piperazinilo, E es H, X es O, Y es O, L₂ es -CH₂-, y B es 3,4-dimetoxi-fenilo;

un compuesto en el que D es fenilo, L está ausente, R₁ es H, A es cis-(1,4)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilo, E es H, X es O, Y es O, L₂ es -CH₂-, y B es 3,4-dimetoxi-fenilo;

un compuesto en el que D es fenilo, L está ausente, R₁ es H, A es cis-(1,2)-ciclohexildiamino, E es H, X es O, Y es O, L₂ es -CH₂-, y B es 3,4-dimetoxi-fenilo;

un compuesto en el que D es fenilo, L está ausente, R₁ es (R)-metilo, A es piperazinilo, E es H, X es O, Y es O, L₂ es -CH(R-carboximetil)-, y B es 3,4-dimetoxi-fenilo; o

un compuesto en el que D es fenilo, L está ausente, R₁ es (R)-metilo, A es piperazinilo, E es H, X es O, Y es O, L₂ es -CH₂-, y B es 3-(n-propiloxi)-4-metoxi-fenilo.

El Ejemplo 2 de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 31, 33, 34, 36, 38, 40, 44, 46, 47, 52, 55, 56, 57, 60, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85 y 86, como se describen en el presente documento, están excluidos del género de Fórmula (II) descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 2a de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del género de Fórmula (II) descrito anteriormente en el presente documento.

Es ilustrativa de la invención una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (I) o de Fórmula (II). Es ilustrativo de la invención un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de Fórmula (I) o de Fórmula (II) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere adicionalmente a compuestos para su uso en procedimientos de tratamiento o mejora de un trastorno mediado por Urotensina II. En particular, los compuestos son útiles en procedimientos dirigidos a tratar o mejorar un trastorno mediado por Urotensina II incluyendo, pero sin limitación, hipertensión

vascular, insuficiencia cardiaca, aterosclerosis, insuficiencia renal, nefrotoxicidad y diarrea provocada por agentes anti-neoplásicos, tras infarto de miocardio, hipertensión pulmonar/fibrosis, diabetes e indicaciones del SNC incluyendo dolor, Alzheimer, convulsiones, depresión, migrañas, psicosis, ansiedad, deficiencia neuromuscular e ictus.

- 5 La presente divulgación también se refiere a procedimientos para producir los compuestos de la presente invención y composiciones farmacéuticas y medicamentos de los mismos.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en el presente documento, con respecto a los sustituyentes, el término "independientemente" se refiere a que cuando es posible más de uno de dichos sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

10 La expresión "alquilo C₁₋₈" se refiere a un radical alquilo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada o grupo de unión alquildiilo, respectivamente, que comprende de 1 a 8 átomos de carbono, en el que el radical se obtiene por la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual y el grupo de unión alquildiilo se obtiene por la retirada de un átomo de hidrógeno de cada uno de dos átomos de carbono en la cadena. Los ejemplos incluyen 15 metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, butilo terciario (también denominado t-butilo o terc-butilo), 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y similares. Otros ejemplos incluyen grupos alquilo C₁₋₄. El alquilo C₁₋₈ está sustituido en uno o más átomos de carbono disponibles de la cadena con uno o más sustituyentes cuando esté permitido por las valencias disponibles.

20 La expresión "alquieno C₁₋₈" se refiere a un sustituyente birradical formado a partir de un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento, en el que el birradical se forma por la retirada de dos átomos de hidrógeno.

Las expresiones "alquenilo C₂₋₈" y "alquinilo C₂₋₈" se refieren a cadenas de carbono lineales o ramificadas que tienen de 2 a 8 átomos de carbono o cualquier número dentro de este intervalo, donde una cadena alquenilo C₂₋₈ tiene al menos un doble enlace en la cadena y una cadena alquinilo C₂₋₈ tiene al menos un triple enlace en la cadena.

25 La expresión "alcoxi C₁₋₈" se refiere a un radical hidrocarburo alquilo de cadena lineal o ramificada o grupo de unión alquildiilo de la fórmula -O-alquilo C₁₋₈, que comprende de 1 a 8 átomos de carbono, en el que el grupo de unión alquildiilo se obtiene a por la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono en la cadena. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi y similares. Otros ejemplos incluyen grupos alcoxi C₁₋₄ y alqueniloxi C₂₋₃. El alcoxi C₁₋₈ está sustituido en uno o más átomos disponibles de la cadena con uno o más sustituyentes cuando esté permitido por las valencias disponibles.

30 La expresión "cicloalquilo C₃₋₁₄" se refiere a un radical de sistema de anillo hidrocarburo monocíclico o policíclico, saturado o parcialmente insaturado, obtenido a partir de la retirada de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono del anillo. El término incluye también sistemas de anillo cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₅₋₆, cicloalquilo C₅₋₈, cicloalquilo C₅₋₁₂, cicloalquilo C₉₋₁₃, cicloalquenilo C₅₋₁₄ o cicloalquilo C₃₋₁₄ benzocondensados. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 35 1H-indenilo, indanilo, 9H-fluorenilo, tetrahidronaftalenilo, acenaftenilo, adamantanilo, biciclo[2.2.1]heptenilo y similares. Los radicales cicloalquilo C₃₋₁₄ pueden estar fijados a una molécula central y sustituidos adicionalmente en cualquier átomo cuando esté permitido por las valencias disponibles.

40 El término "arilo" se refiere a sistemas de anillo aromáticos, monocíclicos o bicíclicos, que contienen de 6 a 12 carbonos en el anillo. Los ejemplos incluyen fenilo, bifenilo, naftaleno (denominado también naftalenilo y naftilo), azulenilo, antracenilo y similares. Los radicales arilo pueden estar fijados a una molécula central y estar sustituidos adicionalmente en cualquier átomo cuando esté permitido por las valencias disponibles.

45 El término "hetero", cuando se usa como un prefijo para un sistema de anillo, se refiere a la sustitución de al menos un miembro de átomo de carbono en el sistema de anillo con un heteroátomo seleccionado entre N, O, S, S(O), o SO₂. Un hetero anillo puede tener 1, 2, 3 o 4 miembros de átomos de carbono reemplazados por un átomo de nitrógeno. Como alternativa, un anillo puede tener 0, 1, 2 o 3 miembros de átomo de nitrógeno y 1 miembro de átomo de oxígeno o azufre. Como alternativa, hasta dos miembros adyacentes del anillo pueden ser heteroátomos, siendo un heteroátomo nitrógeno y el otro heteroátomo se selecciona entre N, S u O.

50 El término "heterociclico" se refiere a un radical de sistema de anillo "hetero" monocíclico o policíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene un anillo de cicloalquilo como la molécula central. Los sistemas de anillo de heterociclico incluyen 2H-pirrol, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 2-imidazolinilo (denominado también 4,5-dihidro-1H-imidazolilo), imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, tetrazolidinilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azetidinilo, azepanilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, hexahidro-1,4-oxazepanilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tienilo, tetrahidro-piranilo, tetrahidro-piridazinilo y similares.

55 El término "heterociclico" también incluye un radical sistema de anillo de heterociclico benzocondensado y similares, tal como indolinilo (denominado también 2,3-dihidro-indolilo), benzo[1,3]dioxolilo (denominado también 1,3-benzodioxolilo), 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, 1,2-dihidro-ftalazinilo y similares. Los

radicales de heterociclico pueden estar fijados a una molécula central y sustituidos adicionalmente en cualquier átomo cuando esté permitido por las valencias disponibles.

- 5 El término "heteroarilo" se refiere a un radical heterociclico aromático, monocíclico o policíclico. Los sistemas de anillo de heteroarilo incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, 1*H*-imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, 1*H*-tetrazolilo, 2*H*-tetrazolilo, 1*H*-[1,2,3]triazolilo, 2*H*-[1,2,3]triazolilo, 4*H*-[1,2,4]triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y similares. Los radicales de heteroarilo pueden estar fijados a una molécula central y sustituidos adicionalmente en cualquier átomo cuando esté permitido por las valencias disponibles.
- 10 El término "heteroarilo" también incluye un radical de sistema de anillo heteroarilo benzocondensado y similares, tal como indolizinilo, indolilo, indolinilo, azaindolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tienilo, indazolilo, azaindazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, 4*H*-quinolizinilo, quinolinilo, iso-quinolinilo, cinnolinilo, ftalzinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo y similares. Los radicales de heteroarilo benzocondensados pueden estar fijados a una molécula central y sustituidos adicionalmente en cualquier átomo cuando esté permitido por las valencias disponibles.
- 15 El término "benzocondensado", cuando se usa como un prefijo para un sistema de anillo, se refiere a un radical formado por cualquier radical monocíclico condensado con un anillo de benceno; pudiendo estar el radical benzocondensado fijado a una molécula central a través de cualquier anillo del sistema bicíclico.
- El término "alcoxicarbonilo C₁₋₈" se refiere a un radical de la fórmula: -C(O)-O-alquilo C₁₋₈. Los ejemplos incluyen alcoxicarbonilo C₁₋₆.
- 20 El término "(alcoxicarbonil C₁₋₈)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C(O)-O-alquilo C₁₋₈. Los ejemplos incluyen (alcoxicarbonil C₁₋₆)amino.
- El término "(alcoxi C₁₋₆-alquilcarbonil C₁₋₆)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C(O)-alquil C₁₋₆-O- alquilo C₁₋₆.
- 25 El término "(alquil C₁₋₈)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-alquilo C₁₋₈. Los ejemplos incluyen (alquil C₁₋₃)amino.
- El término "di(alquil C₁₋₈)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquil C₁₋₈)₂. Los ejemplos incluyen di(alquil C₁₋₃) amino.
- El término "alquilcarbonilo C₁₋₈" se refiere a un radical de la fórmula: -C(O)-alquilo C₁₋₈. Los ejemplos incluyen alquil C₁₋₃ carbonilo.
- 30 El término "alquil C₁₋₈ tio" se refiere a un radical de la fórmula: -S-alquilo C₁₋₈.
- El término "(alquilcarbonil C₁₋₈)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C(O)-C₁₋₈alquilo. Los ejemplos incluyen (alquilcarbonil C₁₋₆)amino y (alquilcarbonil C₁₋₃)amino.
- El término "(amino-alquilcarbonil C₁₋₈)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C(O)-alquil C₁₋₈-NH₂, Los ejemplos incluyen (alquilcarbonil C₁₋₆)amino y (alquilcarbonil C₁₋₃)amino.
- 35 El término "[(alquil C₁₋₆)amino-alquilcarbonil C₁₋₆]amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C(O)-alquil C₁₋₆- NH-alquilo C₁₋₆.
- El término "[di(alquil C₁₋₆)amino-alquilcarbonil C₁₋₆]amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C (O)-alquil C₁₋₆- (alquil C₁₋₆)₂.
- 40 El término "alquilcarbonil C₁₋₆-acetonitrilo-carbonil)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C(O)-CH(CN)-C(O)-alquilo C₁₋₆.
- El término "alquilsulfonilo C₁₋₆" se refiere a un radical de la fórmula: -SO₂-alquilo C₁₋₆.
- El término "alquilsulfonil C₁₋₆)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-SO₂-alquilo C₁₋₆.
- El término "(alquilsulfonil C₁₋₆-alquilsulfonil C₁₋₆)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-SO₂-alquil C₁₋₆-SO₂- alquilo C₁₋₆.
- 45 El término "(alquenilsulfonil C₂₋₆)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-SO₂-alquenilo C₂₋₆.
- El término "amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH₂.
- El término "(alquil C₁₋₆)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-alquilo C₁₋₆. Los ejemplos incluyen alquilamino (C₁₋₄).

El término "di(alquil C₁₋₆)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquil C₁₋₆)₂. Los ejemplos incluyen dialquil(C₁₋₄)amino.

El término "aminocarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C(O)-NH₂.

El término "aminocarboniloxi" se refiere a un radical de la fórmula: -O-C(O)-NH₂.

5 El término "aminocarbonil-C₁₋₆alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula: -O-alquil C₁₋₆-C(O)-NH₂.

El término "(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C(O)-NH-alquilo C₁₋₆. Los ejemplos incluyen alquil (C₁₋₄)aminocarbonilo.

El término "di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C(O)-N(alquil C₁₋₆)₂. Los ejemplos incluyen dialquil (C₁₋₄)aminocarbonilo.

10 El término "aminosulfonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -SO₂-NH₂.

El término "(alquil C₁₋₆)aminosulfonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -SO₂-NH-alquilo C₁₋₆. Los ejemplos incluyen (alquil C₁₋₄)aminosulfonilo.

El término "di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -SO₂-N(alquil C₁₋₆)₂. Los ejemplos incluyen di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo.

15 El término "aminosulfonilamino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-SO₂-NH₂.

El término "(alquil C₁₋₆)aminosulfonilamino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-SO₂-NH-alquilo C₁₋₆. Los ejemplos incluyen (alquil C₁₋₄)aminosulfonilamino.

El término "di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilamino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-SO₂-N(alquil C₁₋₆)₂. Los ejemplos incluyen di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilamino.

20 El término "aminosulfoniloxi" se refiere a un radical de la fórmula: -O-SO₂-NH₂.

El término "(alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxi" se refiere a un radical de la fórmula: -O-SO₂-NH-alquilo C₁₋₆. Los ejemplos incluyen (alquil C₁₋₄)aminosulfoniloxi.

El término "di(alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxi" se refiere a un radical de la fórmula: -O-SO₂-N(alquil C₁₋₆)₂. Los ejemplos incluyen di(alquil C₁₋₄)aminosulfoniloxi.

25 El término "(bencil)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-CH₂-fenilo.

El término "[(bencil)(alquil C₁₋₄)]amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquil C₁₋₄)-CH₂-fenilo.

El término "carboxi" se refiere a un radical de la fórmula: -C(O)OH.

El término "carboxi-alcoxi C₁₋₈" se refiere a un radical de la fórmula: -O-alquil C₁₋₈-C(O)OH. Los ejemplos incluyen carboxi-alcoxi C₁₋₆.

30 El término "aril-alquilo C₁₋₆" se refiere a un radical de la fórmula: -alquil C₁₋₆-arilo.

El término "aril-sulfonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -SO₂-arilo.

El término "heterociclioxi" se refiere a un radical de la fórmula: -O-heterociclico.

El término "heteroaril-sulfonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -SO₂-heteroarilo.

El término "oxi" se refiere a un radical de la fórmula: -O-.

35 El término "ureido" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C(O)-NH₂; denominado también "aminocarbonilamino."

El término "tioureido" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C(S)-HH₂.

El término "acetamidino" se refiere a un radical de la fórmula: -C(NH)-NH₂.

El término "guanidino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C(NH)-NH₂.

40 El término "halógeno" o "halo" se refiere al grupo cloro, bromo, fluoro o yodo. Los sustituyentes que están sustituidos con múltiples halógenos están sustituidos de una manera que proporciona compuestos, que son estables.

El término "trihalo-alquilo C₁₋₄" se refiere a un radical de la fórmula: -alquil C₁₋₄ (halo)₃, en la que uno o más átomos de halógeno pueden estar sustituidos en el alquilo C₁₋₄ cuando esté permitido por las valencias disponibles.

El término "trihalo-alcoxi C₁₋₄" se refiere a un radical de la fórmula: -O-alquil C₁₋₄ (halo)₃, en la que uno o más átomos de halógeno pueden estar sustituidos en el alquilo C₁₋₄ cuando esté permitido por las valencias disponibles.

El término "alcoxi (C₁₋₄) fluorado" se refiere a un radical de la fórmula: -O-alquil C₁₋₄ (fluoro)_n, donde n representa uno o más átomos de halógeno sustituido en el alquilo C₁₋₄ cuando esté permitido por las valencias disponibles.

- 5 El término "(trihalo-alquilcarbonil C₁₋₄)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C(O)-alquil C₁₋₄ (halo)₃, en la que uno o más átomos de halógeno pueden estar sustituidos en el alquilo C₁₋₄ cuando esté permitido por las valencias disponibles.

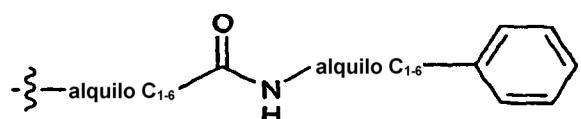
El término "hidroxisulfonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -SO₂-OH.

El término "(hidroxisulfonil)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-SO₂-OH.

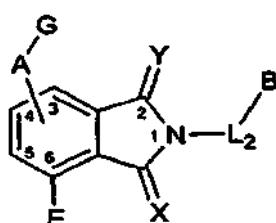
- 10 Cuando el término "alquilo" o "arilo" o cualquiera de sus raíces o prefijos aparezca en el nombre de un sustituyente (por ejemplo, arilalquilo, alquilamino) se interpretará como que incluye aquellas limitaciones dadas anteriormente para "alquilo" y "arilo". Los números indicados de átomos de carbono (por ejemplo, C_{1-C₆}) se referirán, independientemente, al número de átomos de carbono en un resto alquilo o a la parte alquilo de un sustituyente más grande en el que el alquilo aparece como su raíz o prefijo. Para los sustituyentes alquilo y alcoxi el número indicado de átomos de carbono incluye todos los miembros independientes incluidos en el intervalo especificado individualmente y todas las combinaciones de intervalos dentro del intervalo especificado. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ incluiría metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo individualmente, así como sub-combinaciones de los mismos (por ejemplo, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₂₋₅, etc.).
- 15

- 20 En general, según las reglas de la nomenclatura convencional usadas a lo largo de esta divulgación, la parte terminal de la cadena lateral indicada se describe en primer lugar, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión.

Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente "fenil-alquil C₁₋₆-amino-carbonil-alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo de la fórmula:



- 25 Además, cuando se hace referencia a una sustitución en el compuesto de Fórmula (I), la presente invención usa el siguiente sistema de numeración para designar el punto de unión para sustituyentes relativos al átomo de nitrógeno de Fórmula (I):



- 30 Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una localización particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en cualquier otra parte en esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención pueden ser seleccionados por un experto en la materia para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente por técnicas conocidas en la técnica, así como los procedimientos expuestos en el presente documento.

- 35 El término "sujeto" como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o ser humano que está buscando un investigador, veterinario, médico u otro clínico que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

- 40 Como se usa en el presente documento, el término "composición" tiene por objeto abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que se produce como resultado, directamente o indirectamente, a partir de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

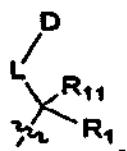
Como se usa en el presente documento, el término "neoplasia" se refiere a un crecimiento normal de células o tejido que se comprende que incluye crecimientos benignos, es decir, no cancerosos y malignos, es decir, crecimientos cancerosos. El término "neoplásico" se refiere a, o está relacionado con, neoplasia.

5 Como se usa en el presente documento, se entiende que el término "agente" se refiere a una sustancia que produce un efecto deseado en un tejido, sistema, animal, mamífero (en particular ser humano) u otro sujeto. Por consiguiente, se entiende que el término "agente antineoplásico" se refiere a una sustancia que produce un efecto antineoplásico en un tejido, sistema, animal, mamífero (en particular ser humano) u otro sujeto. Se comprende que un "agente" puede ser un compuesto único o una combinación o composición de dos o más compuestos.

10 Algunos de los agentes antineoplásicos típicos incluyen agentes alquilantes tales como melfalan, clorambucilo, ciclofosfamida, mecloretamina, hexametilmelamina, busulfan, carmustina, lomustina y dacarbazina; antimetabolitos tales como 5-fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptoperurina y tioguanina; agentes antimitóticos tales como paclitaxel, docetaxel, vinblastina, vincristina; inhibidores de topoisomerasa I tales como irinotecan, camptotecina y derivados de camptotecina, por ejemplo topotecan; inhibidores de topoisomerasa II tales como doxorrubicina; y complejos de coordinación de platino tales como cisplatino y carboplatino.

15 Un ejemplo 3 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que:

cuando A está presente, entonces G se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₄ o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D:



estando el alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes flúor; o,

20 cuando A está ausente y R₂ es distinto de benciloximetilo, entonces G es alcoxi C₁₋₈ o heterociclico;

estando el alcoxi C₁₋₈ sustituido con uno de di(alquil C₁₋₈)amino, (bencil)amino o [(bencil)(alquil C₁₋₄)]amino, y

estando el heterociclico opcionalmente sustituido en el heterociclico con alquilo C₁₋₃;

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y alquinilo C₂₋₈;

R₁₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y ciclopropilo;

25 L está ausente o es alqueno C₁₋₄;

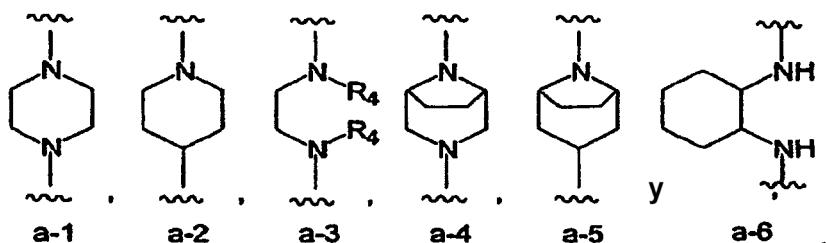
D es arilo (distinto de naftalen-2-ilo), cicloalquilo C₃₋₁₄ o heteroarilo,

estando el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, hidroxi, flúor, cloro y ciano,

30 con la condición de que D sea distinto de 2-hidroxi-5-cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-etil-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo y 2-cloro-4-fluoro-fenilo;

A es un birradical opcionalmente presente seleccionado entre el grupo que consiste en a-1, a-2 opcionalmente insaturado, a-3, a-4, a-5 opcionalmente insaturado y a-6,

en el que, la parte inferior de A está unida, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 o 4 de la parte de anillo de benceno de Fórmula (I);



35

en la que a-1 está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes alquilo C₁₋₄;

con la condición de que A sea distinto de cis-(1,2)-ciclohexildiamino;

R₄ es hidrógeno;

L₂ está ausente o es -C(R₂)(R₅)-(CR₆R₇)_r, en la que r es 0, 1 o 2; y en la que R₅, R₆, y R₇ son hidrógeno,

con la condición de que L₂ sea distinto de -CH(R-carboximetil)-;

5 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, y alquilo C₁₋₆, estando el fenilo opcionalmente sustituido con (R₂₀₀-alquil C₁₋₆)amino, o [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino, y

estando el alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxi, hidroxi, R₂₀₀, NR_aR_b, alcoxi C₁₋₆, R₂₀₀-alcoxi C₁₋₆, carboxi-alcoxi C₁₋₆, [(R₂₀₀-alquil C₁₋₆)(R_a)]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (trihalo-alquilcarbonil C₁₋₄)amino, (R₂₀₀-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alcoxcarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxi C₁₋₆-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-carbonil)amino, [di(alquil C₁₋₆)amino]-alquilcarbonil C₁₋₆]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆-acetonitrilo-carbonil)amino, acetamidino, guanidino, {[(R₂₀₀)(R_a)]aminocarbonil-(R_c)}amino, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquenilsulfonil C₂₋₆)amino, (alquilsulfonil C₁₋₆-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, R₂₀₀-sulfoniloxi, di(alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, [di(alquil C₁₋₆)aminosulfonil]amino, [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino o [(R₂₀₀-sulfonil)(R_a)]amino;

15 R_a y R_c se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heterociclico;

20 R₂₀₀ es arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, o heterociclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, trihalo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxcarbonilo C₁₋₆, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxisulfonilo, aminosulfonilo, cloro, flúor, bromo, heteroarilo, aril-alquilo C₁₋₆, aril-sulfonilo y heteroaril-sulfonilo,

estando el heterociclico opcionalmente sustituido con dos sustituyentes oxo;

25 B es arilo C₆₋₁₀, indanilo o un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-4-ilo y imidazol-1-ilo,

estando B opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno, e hidroxi,

con la condición de que cuando B se selecciona entre el grupo que consiste en arilo C₆₋₁₀ e indanilo, entonces B está independientemente sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi C₁₋₃ e hidroxi, y

con la condición de que B sea distinto de 3-hidroxi-4-metoxi-fenilo y 3-(n-propiloxi)-4-metoxi-fenilo;

30 E es hidrógeno, halógeno o -CH=CH-sulfonil-alquilo C₁₋₆;

X e Y son O;

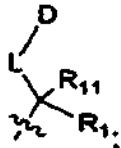
y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El Ejemplo 3a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 31, 33, 36, 38, 40, 44, 46, 47, 55, 56, 57, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 y 87, como se describen en el 35 presente documento, están excluidos del Ejemplo 3 descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 3b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 3 descrito anteriormente en el presente documento.

Un ejemplo 4 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que:

40 cuando A está presente, entonces G se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₄ o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D:



o,

cuando A está ausente y R₂ es distinto de benciloximetilo, entonces G es alcoxi C₁₋₈,

estando el alcoxi C₁₋₈ sustituido con uno de di(alquil C₁₋₈)amino;

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y alquinilo C₂₋₈;

R₁₁ es hidrógeno;

L está ausente o es alquíleno C₁₋₄;

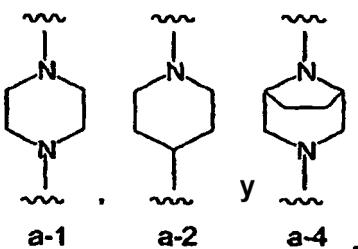
5 D es arilo (distinto de naftalen-2-ilo), cicloalquilo C₃₋₁₄ o heteroarilo,

estando el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ o flúor,

con la condición de que D sea distinto de 4-etyl-fenilo;

A es un birradical opcionalmente presente seleccionado entre el grupo que consiste en a-1, a-2 y a-4,

10 en el que, la parte inferior de A está unida, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la 3 posición en la parte de anillo de benceno de Fórmula (I):



L₂ es -CH(R₂)-;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, y alquilo C₁₋₆,

15 estando el fenilo opcionalmente sustituido con (R₂₀₀-alquil C₁₋₆)amino, o [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino, y

estando el alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxi, R₂₀₀, NR_aR_b, alcoxi C₁₋₆, R₂₀₀-alcoxi C₁₋₆, carboxi-alcoxi C₁₋₆, (R₂₀₀-alquil C₁₋₆)(R_a)amino, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (trihalo-alquilcarbonil C₁₋₄)amino, (R₂₀₀-alquil C₁₋₆-carbonil)amino, (alcoxicarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alcoxicarbonil C₁₋₆)amino, (C₁₋₆alcoxi-alquilcarbonil C₁₋₆)amino. (R₂₀₀-carbonil)amino, [di(alquil C₁₋₆)amino-alquilcarbonil C₁₋₆]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆-acetonitrilo-carbonil) amino, acetamidino, guanidino, {[(R₂₀₀)(R_a)]aminocarbonil-(R_c)}amino, (alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquenilsulfonil C₂₋₆)amino, (alquilsulfonil C₁₋₆-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, R₂₀₀-sulfoniloxí, di(alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxí, aminosulfoniloxí, aminosulfonilamino, [di(alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxí]amino, [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino o [(R₂₀₀-sulfoniloxí)(R_a)]amino;

20 25 R_a y R_c se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heterociclico;

R₂₀₀ es arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, o heterociclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, trihalo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆; (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxisulfonilo, aminosulfonilo, cloro, flúor, bromo, heteroarilo, aril-alquilo C₁₋₆, aril-sulfonilo y heteroaril-sulfonilo,

30 estando el heterociclico opcionalmente sustituido con dos sustituyentes oxo;

B es arilo C₆₋₁₀ o indanilo, cada uno sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C₁₋₄ e hidroxi, con la condición de que B sea distinto de 3-hidroxi-4-metoxi-fenilo y 3-(n-propiloxi)4-metoxi-fenilo;

E es hidrógeno, halógeno o -CH=CH-sulfonil-alquilo C₁₋₆;

35 X e Y son O;

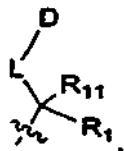
y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El Ejemplo 4a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 24, 29, 33, 36, 40, 46, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 4 descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 4b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 4 descrito anteriormente en el presente documento.

Un ejemplo 5 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que:

cuando A está presente, entonces G se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, indanilo, adamantanilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D;



estando el alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes flúor, y

estando el indanilo, adamantanilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes alquilo C₁₋₃; o,

cuando A está ausente y R₂ es distinto de benciloximetilo, entonces G es alcoxi C₁₋₈, pirrolidinil-oxi, o piperidinil-oxi;

estando el alcoxi C₁₋₈ sustituido con uno de amino, (alquil C₁₋₈)amino, di(alquil C₁₋₈)amino, (bencil)amino o [(bencil) (alquil C₁₋₄)]amino, y

estando el pirrolidinil-oxi y el piperidinil-oxi opcionalmente sustituidos en el pirrolidinilo y el piperidinilo con uno, dos o tres sustituyentes alquilo C₁₋₃;

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, y alquinilo C₂₋₈;

R₁₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y ciclopropilo;

L está ausente o es alquieno C₁₋₄;

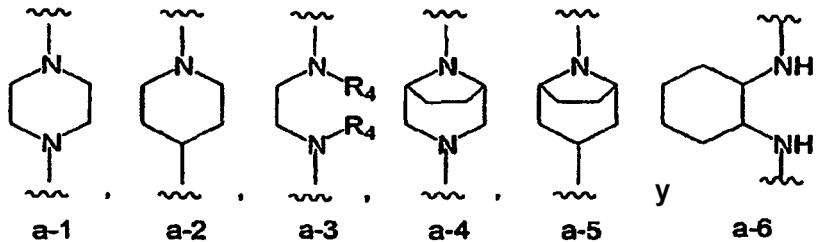
D se selecciona entre fenilo, ciclopentilo, cicloalquenilo C₅₋₁₄, heterociclico, furanilo, tienilo o piridinilo,

estando el fenilo y furanilo opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquenilo C₂₋₈, alqueniloxi C₂₋₃, hidroxi, alquilitio C₁₋₃, flúor, cloro, ciano, alquilcarbonilo C₁₋₃, (alquilcarbonil C₁₋₃)amino, (alquil C₁₋₃)amino, di(alquil C₁₋₃)amino y cicloalquilo C₃₋₁₄, estando el cicloalquilo C₃₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes alquilo C₁₋₃,

con la condición de que D sea distinto de 2-hidroxi-5-cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-etil-fenilo, 6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-en-2-il-metilo, ciclohex-3-enilo, 2,6-dicloro-fenilo y 2-cloro-4-fluoro-fenilo;

A es un birradical opcionalmente presente seleccionado entre el grupo que consiste en a-1, a-2 opcionalmente insaturado, a-3, a-4, a-5 opcionalmente insaturado y a-6,

en el que, la parte inferior de A está unida, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 o 4 de la parte de anillo de benceno de Fórmula (I);



en las que a-1, a-2, a-3, a-4 y a-5 están opcionalmente sustituidos con uno a dos sustituyentes alquilo C₁₋₄;

con la condición de que A sea distinto de cis-(1,2)-ciclohexildiamino;

R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₈;

L₂ está ausente o es -C(R₂)(R₅)-(CR₆R₇)_r, en la que r es 0, 1 o 2; y en la que R₅, R₆, y R₇ son

- independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃;
- con la condición de que L₂ sea distinto de -CH(R-carboximetil)-;
- R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en un heteroarilo que no está condensado con otro anillo, fenilo y alquilo C₁₋₆,
- 5 estando el fenilo opcionalmente sustituido con (R₂₀₀-alquil C₁₋₆)amino, o [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino, y estando el alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxi, hidroxi, R₂₀₀, NR_aR_b, alcoxi C₁₋₆, R₂₀₀-alcoxi C₁₋₆, R₂₀₀-oxi, aminocarbonilo, carboxi-alcoxi C₁₋₆, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, [(R₂₀₀-alquil C₁₋₆)(R_a)]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (trihalo-alquilcarbonil C₁₋₄)amino, (R₂₀₀-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxycarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alcoxicarbonil C₁₋₆)amino, (C₁₋₆alcoxi-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-carbonil)amino, (amino-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, [(alquil C₁₋₆)amino-alquilcarbonil C₁₋₆]amino, [di(alquil C₁₋₆)amino-alquilcarbonil C₁₋₆]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆-acetonitrilo-carbonil)amino, ureido, tioureido, acetamidino, guanidino, [(R₂₀₀)(R_a)]aminocarbonil-(R_c)amino, [(R₂₀₀-oxicarbonil)(R_a)]amino, [(R₂₀₀)(R_a)]aminocarboniloxi, aminosulfonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, (alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquenilsulfonil C₂₋₆)amino, (alquilsulfonil C₁₋₆-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, R₂₀₀-sulfoniloxi, aminosulfoniloxi, (alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxi, di(alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, (alquil C₁₋₆)aminosulfonilamino, [di(alquil C₁₋₆)aminosulfonil]amino, [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino, [(R₂₀₀-oxisulfonil)(R_a)]amino, [(R₂₀₀-sulfonil)(R_a)]amino, [(R₂₀₀)(R_a)]aminosulfoniloxi o [(R₂₀₀)(R_a)]aminosulfonil o [(R₂₀₀)(R_a)]aminosulfonil(R_c)amino:
- R_a y R_c se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, piridinilo, pirimidinilo, cicloalquilo C₃₋₈, piperidinilo o 4,5-dihidro-1H-pirrolilo;
- 20 R₂₀₀ es fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, quinolinilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, o piperidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, trihalo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trihalo-alcoxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxisulfonilo, aminosulfonilo, cloro, flúor, bromo, arilo, isoxazolilo, fenil-alquilo C₁₋₆, fenil-sulfonilo y tienil-sulfonilo,
- 25 estando el tetrahdro-tienil opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes oxo;
- B es fenilo, tetralinilo, indanilo o un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-4-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, imidazol-1-ilo, tien-2-ilo, isoquinolinilo, indolilo, quinolinilo y tiazol-5-ilo,
- 30 estando B opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C(C₁₋₄) fluorado, halógeno, ciano, hidroxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo (C₁₋₄), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₄), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C₁₋₄), dialquilaminosulfonilo (C₁₋₄), hidroxisulfonilo, aminosulfonilamino, (C₁₋₄)alquilaminosulfonilamino, dialquilaminosulfonilamino (C₁₋₄), aminosulfoniloxi, alquilaminosulfoniloxi (C₁₋₄) y dialquilaminosulfoniloxi (C₁₋₄),
- 35 con la condición de que cuando B se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, tetralinilo, indanilo, tien-2-ilo, e indolilo, entonces B está independientemente sustituido con dos a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi C₁₋₃ e hidroxi,
- con la condición de que cuando B es fenilo sustituido en las posiciones 3,4-, 3,5- o 4,5- con un sustituyente alcoxi C₁₋₃ no ramificado en cada posición, entonces el fenilo puede estar adicionalmente opcionalmente sustituido en una posición 3-, 4-, o 5- abierta restante con un sustituyente alcoxi C₁₋₃ o hidroxi adicional, y
- 40 con la condición de que B sea distinto de 3-hidroxi-4-metoxi-fenilo y 3-(n-propiloxi)-4-metoxi-fenilo;
- con la condición de que B sea distinto de 3-hidroxi-4-metoxi-fenilo y 3-(n-propiloxi)-4-metoxi-fenilo;
- E es hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquil C₂₋₅-R_E, o -CH=CH-alquil C₀₋₃-R_E;
- seleccionándose R_E entre el grupo que consiste en carboxi, amino, (alquil C₁₋₆)amino, di(alquil C₁₋₆)amino, aminocarbonilo, (alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, (alquil C₁₋₆)carbonilamino, alcoxycarbonilamino C₁₋₆, aminocarbonilalcoxi (C₁₋₆), ureido, tioureido, aminosulfonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, amino-sulfoniloxi, (alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxi, di(alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, (alquil C₁₋₆)aminosulfonilamino, di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilamino, (R₂₀₀)(R_a)aminocarbonil-(R_c)amino, R₂₀₀carbonilamino, R₂₀₀oxicarbonil-(R_a)amino, (R₂₀₀)(R_a)aminocarboniloxi, R₂₀₀oxisulfonil-(R_a)amino, R₂₀₀sulfonil-(R_a)amino, (R₂₀₀)(R_a)aminosulfoniloxi y (R₂₀₀)(R_a)aminosulfonil-(R_c)amino;
- 50 X e Y son independientemente O o S;
- y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

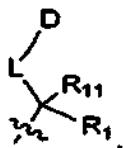
El Ejemplo 5a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 23,

24, 29, 31, 33, 34, 36, 38, 40, 44, 46, 47, 52, 55, 56, 57, 60, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 5 descrito anteriormente en el presente documento.

5 El Ejemplo 5b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 5 descrito anteriormente en el presente documento.

Un ejemplo 6 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en el que

cuando A está presente, entonces G se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, indanilo, adamantanilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D:



10 estando el alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con tres sustituyentes flúor; o,
cuando A está ausente y R₂ es distinto de bencilogimetilo, entonces G es alcoxi C₁₋₈, pirrolidinil-oxi, o piperidinil-oxi, estando el alcoxi C₁₋₈ sustituido con uno de di(alquil C₁₋₈)amino, (bencil)amino o [(bencil)(alquil C₁₋₄)]amino, y estando el pirrolidinil-oxi y piperidinil-oxi opcionalmente sustituidos en el pirrolidinilo y piperidinilo con uno, dos o tres sustituyentes alquilo C₁₋₃;

15 R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y alquinilo C₂₋₈;

R₁₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y ciclopropilo;

L está ausente o es alquieno C₁₋₄;

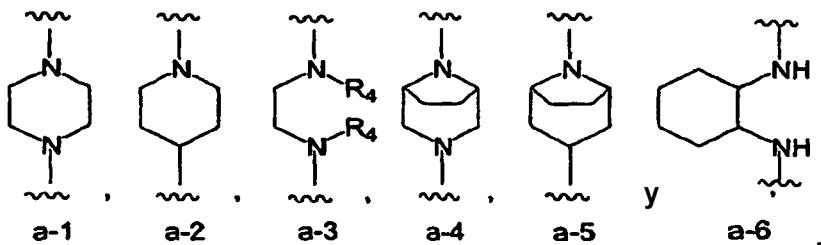
D se selecciona entre fenilo, ciclopentilo, furanilo, tienilo, o piridinilo,

20 estando fenilo y furanilo opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, hidroxi, flúor, cloro y ciano,

con la condición de que D sea distinto de 2-hidroxi-5-cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-etil-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo y 2-cloro-4-fluoro-fenilo;

A es un birradical opcionalmente presente seleccionado entre el grupo que consiste en a-1, a-2 opcionalmente insaturado, a-3, a-4, a-5 opcionalmente insaturado y a-6,

25 en el que, la parte inferior de A está unida, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 o 4 en la parte del anillo de benceno de Fórmula (I);



estando a-1 opcionalmente sustituido con dos sustituyentes alquilo C₁₋₄; con la condición de que A sea distinto de cis-(1,2)-ciclohexildiamino;

30 R₄ es hidrógeno;

L₂ está ausente o es -C(R₂)(R₅)-(CR₆R₇)_r, en la que r es 0, 1 o 2; y en la que R₅, R₆, y R₇ son hidrógeno;

con la condición de que L₂ sea distinto de -CH(R-carboximetil)-;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, y alquilo C₁₋₆,

estando el fenilo opcionalmente sustituido con (R_{200} -alquil C_{1-6})amino, o [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino, y estando el alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con carboxi, hidroxi, R_{200} , NR_aR_b , alcoxi C_{1-6} , R_{200} -alcoxi C_{1-6} , carboxi-alcoxi C_{1-6} , [(R_{200} -alquil C_{1-6})(R_a)]amino, (alquilcarbonil C_{1-6})amino, (trihalo-alquilcarbonil C_{1-4})amino, (R_{200} -alquil C_{1-6} -carbonil)amino, (alcoxicarbonil C_{1-6})amino, (R_{200} -alcoxicarbonil C_{1-6})amino, (alcoxi C_{1-6} -alquilcarbonil C_{1-6})amino, (R_{200} -carbonil)amino, [di(alquil C_{1-6})amino-alquilcarbonil C_{1-6}]amino, (alquilcarbonil C_{1-6} -acetonitrilo-carbonil)amino, acetamidino, guanidino, [{(R_{200})(R_a)]aminocarbonil-(R_c)]amino, (alquilsulfonil C_{1-6})amino, (R_{200} -alquilsulfonil C_{1-6})amino, (R_{200} -alquenilsulfonil C_{2-6})amino, (alquilsulfonil C_{1-6} -alquilsulfonil C_{1-6})amino, R_{200} -sulfoniloxi, di(alquil C_{1-6})amino-sulfoniloxi, aminosulfonilamino, [di(alquil C_{1-6})aminosulfonil]amino, [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino o [(R_{200} -sulfonil) (R_a)]amino;

5 10 R_a y R_c se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y R_b es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo o 4,5-dihidro-1H-pirrolilo;

15 R_{200} es fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, quinolinilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, o piperidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , trihalo-alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alcoxicarbonilo C_{1-6} , (C_{1-6} alquilcarbonil) amino, alquilsulfonilo C_{1-6} , hidroxisulfonilo, aminosulfonilo, cloro, flúor, bromo, isoxazolilo, fenil-alquilo C_{1-6} , fenil-sulfonilo y tienil-sulfonilo,

estando el tetrahidro-tienilo opcionalmente sustituido con dos sustituyentes oxo;

20 20 B es fenilo, indanilo o un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-4-ilo y imidazol-1-ilo,

estando B opcionalmente sustituido con dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halógeno e hidroxi,

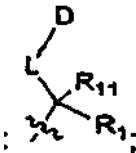
25 con la condición de que cuando B se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, e indanilo, entonces B está independientemente sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi C_{1-3} e hidroxi, y con la condición de que B sea distinto de 3-hidroxi-4-metoxi-fenilo y 3-(*n*-propiloxi)-4-metoxi-fenilo; E es hidrógeno, halógeno o -CH=CH-sulfonil-alquilo C_{1-6} ; X e Y son O;

y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 El Ejemplo 6a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 31, 33, 36, 38, 40, 44, 46, 47, 55, 56, 57, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 6 descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 6b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R_2 es H están excluidos del Ejemplo 6 descrito anteriormente en el presente documento.

35 Un ejemplo 7 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que cuando A está presente, entonces G se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , adamantanilo, ciclobutilo, ciclohexilo, o un resto -C[(R_1)(R_{11})]-L-D:



O,

cuando A está ausente y R_2 es distinto de benciloximetilo, entonces G es alcoxi C_{1-8} ,

estando el alcoxi C_{1-8} sustituido con uno de di(alquil C_{1-6})amino;

40 40 R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} y alquinilo C_{2-8} ;

R_{11} es hidrógeno;

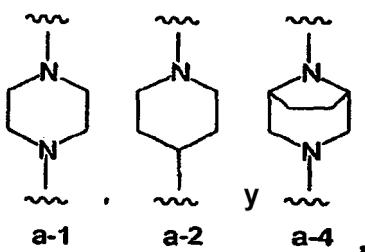
L está ausente o es alquíleno C_{1-4} ;

45 D se selecciona entre fenilo, ciclopentilo, furanilo, tienilo, o piridinilo, estando fenilo y furanilo opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-3} y flúor,

con la condición de que D sea distinto de 4-etil-fenilo;

A es un birradical opcionalmente presente seleccionado entre el grupo que consiste en a-1, a-2 y a-4, en el que, la

parte inferior de A está unida, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 en la parte de anillo de benceno de Fórmula (I);



estando a-1 opcionalmente sustituido con dos sustituyentes alquilo C₁₋₄;

5 L₂ es -CH(R₂)-;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, y alquilo C₁₋₆,

estando el fenilo opcionalmente sustituido con (R₂₀₀-alquil C₁₋₆)amino, o [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino, y estando el alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxi, R₂₀₀, NR_aR_b, alcoxi C₁₋₆, R₂₀₀-alcoxi C₁₋₆, carboxi-alcoxi C₁₋₆, [(R₂₀₀-alquil C₁₋₆)(R_a)]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (trihalo-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alcoxicarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxi C₁₋₆-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-carbonil)amino, [di(alquil C₁₋₆)amino-alquilcarbonil C₁₋₆]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆-acetonitrilo-carbonil)amino, acetamidino, guanidino, {[R₂₀₀](R_a)]aminocarbonil-(R_c)}amino, (alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquenilsulfonil C₂₋₆)amino, (alquilsulfonil C₁₋₆-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, R₂₀₀-sulfoniloxi, di(alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, [di(alquil C₁₋₆)aminosulfonil]amino, [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino o [(R₂₀₀-sulfonil)(R_a)]amino;

15 R_a y R_c se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo o 4,5-dihidro-1H-pirrolilo;

20 R₂₀₀ es fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, quinolinilo, benzoimidazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tienilo, pirrolidinilo, o piperidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, trihalo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxisulfonilo, aminosulfonilo, cloro, flúor, bromo, isoxazolilo, fenil-alquilo C₁₋₆, fenil-sulfonilo y tienil-sulfonilo,

estando el tetrahidro-tienilo opcionalmente sustituido con dos sustituyentes oxo;

25 B es fenilo o indanilo, cada uno sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C₁₋₄ e hidroxi, con la condición de que B sea distinto de 3-hidroxi-4-metoxi-fenilo y 3-(n-propiloxi)-4-metoxi-fenilo;

E es hidrógeno, halógeno o -CH=CH-sulfonil-alquilo C₁₋₆; X e Y son O;

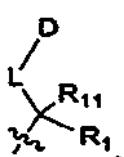
y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 El Ejemplo 7a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 24, 29, 33, 36, 40, 46, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 7 descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 7b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 7 descrito anteriormente en el presente documento.

Un ejemplo 8 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que

35 cuando A está presente, entonces G se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₄ o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D:



estando el alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes flúor; o,

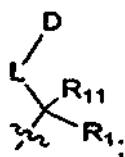
cuando A está ausente y R₂ es distinto de bencilogimetilo, entonces G es alcoxi C₁₋₈ o heterociclico, en el que el alcoxi C₁₋₈ está sustituido con uno de di(alquil C₁₋₈)amino, (bencil)amino o [(bencil)(alquil C₁₋₄)]amino, y en el que el heterociclico está opcionalmente sustituido en el heterociclo con alquilo C₁₋₃.

El Ejemplo 8a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 31, 33, 34, 36, 38, 40, 44, 46, 47, 52, 55, 56, 57, 60, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 y 87, como se han descrito en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 8 descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 8b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 8 descrito anteriormente en el presente documento.

Un ejemplo 9 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que

10 cuando A está presente, entonces G se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₄ o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D:



O,

cuando A está ausente y R₂ es distinto de bencilogimetilo, entonces G es alcoxi C₁₋₈,

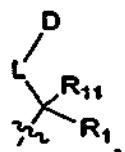
15 estando el alcoxi C₁₋₈ sustituido con uno de di(alquil C₁₋₈)amino.

El Ejemplo 9a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 31, 33, 34, 36, 38, 40, 44, 46, 47, 52, 55, 56, 57, 60, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 9 descrito anteriormente en el presente documento.

20 El Ejemplo 9b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 9 descrito anteriormente en el presente documento.

Un ejemplo 10 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que

cuando A está presente, entonces G se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, indanilo, adamantanilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D:



25 estando el alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes flúor,

estando el indanilo, adamantanilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes alquilo C₁₋₃; O,

cuando A está ausente y R₂ es distinto de bencilogimetilo, entonces G es alcoxi C₁₋₈, pirrolidinil-oxi, o piperidinil-oxi,

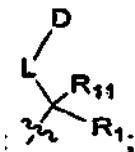
30 en el que el alcoxi C₁₋₈ está sustituido con uno de amino, (alquil C₁₋₈)amino, di(alquil C₁₋₈)amino, (bencil)amino o [(bencil)(alquil C₁₋₄)]amino, y

estando el pirrolidinil-oxi y piperidinil-oxi opcionalmente sustituidos en el pirrolidinilo y piperidinilo con uno, dos o tres sustituyentes alquilo C₁₋₃.

El Ejemplo 10a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 31, 33, 34, 36, 38, 40, 44, 46, 47, 52, 55, 56, 57, 60, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 10 descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 10b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 10 descrito anteriormente en el presente documento.

Un ejemplo 11 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que cuando A está presente, entonces G se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, adamantanilo, ciclobutilo, ciclohexilo o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D:



5 o,

cuando A está ausente y R₂ es distinto de benciloximetilo, entonces G es alcoxi C₁₋₈, en el que el alcoxi C₁₋₈ está sustituido con uno de di(alquil C₁₋₈)amino.

10 El Ejemplo 11a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 31, 33, 34, 36, 38, 40, 44, 46, 47, 52, 55, 56, 57, 60, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 11 descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 11b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 11 descrito anteriormente en el presente documento.

15 Un ejemplo 12 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que D es arilo (distinto de naftalen-2-ilo), cicloalquilo C₃₋₁₄ o heteroarilo,

estando el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, hidroxi, flúor, cloro y ciano,

con la condición de que D sea distinto de 2-hidroxi-5-cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-etil-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo y 2-cloro-4-fluoro-fenilo.

20 El Ejemplo 12a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 31, 33, 34, 36, 38, 40, 44, 46, 47, 52, 55, 56, 57, 60, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 12 descrito anteriormente en el presente documento.

25 El Ejemplo 12b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 12 descrito anteriormente en el presente documento.

Un ejemplo 13 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que D es arilo (distinto de naftalen-2-ilo), cicloalquilo C₃₋₁₄ o heteroarilo,

estando el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ o flúor, con la condición de que D sea distinto de 4-etil-fenilo.

30 El Ejemplo 13a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 33, 34, 36, 40, 44, 46, 47, 52, 55, 60, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 13 descrito anteriormente en el presente documento.

35 El Ejemplo 13b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 13 descrito anteriormente en el presente documento.

Un ejemplo 14 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que D se selecciona entre fenilo, ciclopentilo, cicloalquenilo C₅₋₁₄, heterociclico, furanilo, tienilo o piridinilo, estando el fenilo y furanilo opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquenilo C₂₋₈, alqueniloxi C₂₋₃, hidroxi, alquiltio C₁₋₃, flúor, cloro, ciano, alquilcarbonilo C₁₋₃, (alquilcarbonil C₁₋₃)amino, (alquil C₁₋₃)amino, di(alquil C₁₋₃)amino y cicloalquilo C₃₋₁₄, estando el cicloalquilo C₃₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes alquilo C₁₋₃,

40 con la condición de que D sea distinto de 2-hidroxi-5-cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-etil-fenilo, 6,6-dimetilbicielo[3.1.1]hept-2-en-2-il-metilo, ciclohex-3-enilo, 2,6-dicloro-fenilo y 2-cloro-4-fluoro-fenilo.

45 El Ejemplo 14a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 31, 33, 34, 36, 38, 40, 44, 46, 47, 52, 55, 56, 57, 60, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 14 descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 14b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 14 descrito anteriormente en el presente documento.

Un ejemplo 15 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que D se selecciona entre fenilo, ciclopentilo, furanilo, tienilo, o piridinilo,

5 estando el fenilo y furanilo opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, hidroxi, flúor, cloro y ciano,

con la condición de que D sea distinto de 2-hidroxi-5-cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-etil-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo y 2-cloro-4-fluoro-fenilo.

10 El Ejemplo 15a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 31, 33, 34, 36, 38, 40, 44, 46, 47, 52, 55, 56, 57, 60, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 15 descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 15b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 15 descrito anteriormente en el presente documento.

15 Un ejemplo 16 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que D se selecciona entre fenilo, ciclopentilo, furanilo, tienilo, o piridinilo,

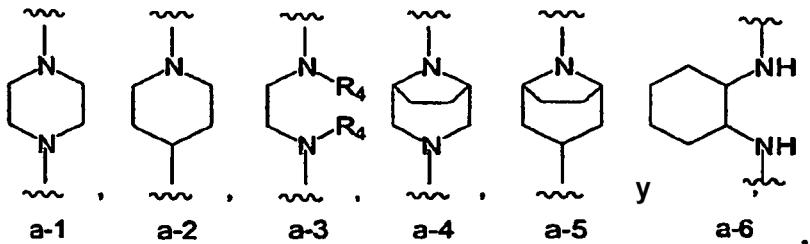
estando el fenilo y furanilo opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ y flúor, con la condición de que D sea distinto de 4-etil-fenilo.

20 El Ejemplo 16a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 33, 34, 36, 40, 46, 47, 52, 55, 60, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 16 descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 16b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 16 descrito anteriormente en el presente documento.

25 Un ejemplo 17 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que A es un birradical opcionalmente presente seleccionado entre el grupo que consiste en a-1, a-2 opcionalmente insaturado, a-3, a-4, a-5 opcionalmente insaturado y a-6,

en el que, la parte inferior de A está unida, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 o 4 de la parte de anillo de benceno de Fórmula (I);



30 estando a-1 opcionalmente sustituido con dos sustituyentes alquilo C₁₋₄,
con la condición de que A sea distinto de cis-(1,2)-ciclohexildiamino; y
R₄ es hidrógeno.

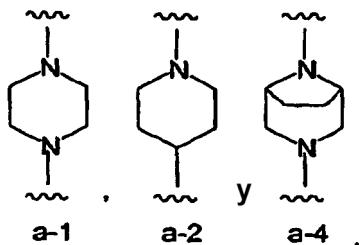
El Ejemplo 17a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 31, 33, 34, 36, 38, 40, 44, 46, 47, 52, 55, 56, 57, 60, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 17 descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 17b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 17 descrito anteriormente en el presente documento.

40 Un ejemplo 18 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que

A es un birradical opcionalmente presente seleccionado entre el grupo que consiste en a-1, a-2 y a-4, en el que, la parte inferior de A está unida, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 en la parte de anillo

de benceno de Fórmula (I);



5 El Ejemplo 18a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 31, 33, 34, 36, 38, 40, 44, 46, 47, 52, 55, 56, 57, 60, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 18 descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 18b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 18 descrito anteriormente en el presente documento.

10 Un ejemplo 19 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que A es un birradical opcionalmente presente seleccionado entre el grupo que consiste en piperazina y 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano fijado, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 en la parte de anillo de benceno de Fórmula (I).

15 El Ejemplo 19a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 31, 33, 34, 36, 38, 40, 44, 46, 47, 52, 55, 56, 57, 60, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 19 descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 19b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 19 descrito anteriormente en el presente documento.

20 Un ejemplo 20 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que A es un birradical piperazina fijado, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 en la parte de anillo de benceno de Fórmula (I).

25 El Ejemplo 20a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 31, 33, 34, 36, 38, 40, 44, 46, 47, 52, 55, 56, 57, 60, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 20 descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 20b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 20 descrito anteriormente en el presente documento.

30 Un ejemplo 21 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que L₂ está ausente o es -C(R₂)(R₅)-(CR₆R₇)_r, en la que r es 0, 1 o 2, y en la que R₅, R₆, y R₇ son hidrógeno, con la condición de que L₂ sea distinto de -CH(R-carboximetil)-.

El Ejemplo 21 a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 31, 33, 34, 36, 38, 40, 44, 46, 47, 52, 55, 56, 57, 60, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 21 descrito anteriormente en el presente documento.

35 El Ejemplo 21b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 21 descrito anteriormente en el presente documento.

Un ejemplo 22 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que L₂ es -CH(R₂)-, con la condición de que L₂ sea distinto de -CH(R-carboximetil)-.

40 El Ejemplo 22a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 31, 33, 34, 36, 38, 40, 44, 46, 52, 55, 56, 57, 60, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 22 descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 22b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 22 descrito anteriormente en el presente documento.

Un ejemplo 23 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, y alquilo C₁₋₆,

estando el fenilo opcionalmente sustituido con (R₂₀₀-alquil C₁₋₆)amino, o [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino, y estando el alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con carboxi, hidroxi, R₂₀₀, NR_aR_b, alcoxi C₁₋₆, R₂₀₀-alcoxi C₁₋₆, carboxi-alcoxi C₁₋₆, [(R₂₀₀-alquil C₁₋₆)(R_a)]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (trihalo-alquilcarbonil C₁₋₄)amino, (R₂₀₀-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alcoxcarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxi C₁₋₆-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-carbonil)amino, [di(alquil C₁₋₆)amino-alquilcarbonil C₁₋₆]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆-acetonitrilo-carbonil)amino, acetamidino, guanidino, {[(R₂₀₀)(R_a)]aminocarbonil-(R_c)}amino, (alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquenilsulfonil C₂₋₆)amino, (alquilsulfonil C₁₋₆-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, R₂₀₀-sulfoniloxi, di(alquil C₁₋₆)amino-sulfoniloxi, aminosulfonilamino, [di(alquil C₁₋₆)aminosulfonil]amino, [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino o [(R₂₀₀-sulfonil) (R_a)]amino.

El Ejemplo 23a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 31, 33, 34, 36, 38, 40, 44, 46, 47, 52, 55, 56, 57, 60, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 23 descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 23b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 23 descrito anteriormente en el presente documento.

Un ejemplo 24 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que R_a y R_c se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heterociclico.

Un ejemplo 25 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que R_a y R_c se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, piridinilo, pirimidinilo, cicloalquilo C₃₋₈, piperidinilo o 4,5-dihidro-1H-pirrolilo.

Un ejemplo 26 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que R₂₀₀ es arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, o heterociclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, trihalo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxcarbonilo C₁₋₆, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxisulfonilo, aminosulfonilo, cloro, flúor, bromo, heteroarilo, aril-alquilo C₁₋₆, aril-sulfonilo y heteroaril-sulfonilo, estando el heterociclico opcionalmente sustituido con dos sustituyentes o xo.

Un ejemplo 27 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que R₂₀₀ es fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, quinolinilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, o piperidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, trihalo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trihalo-alcoxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxcarbonilo C₁₋₆, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxisulfonilo, aminosulfonilo, cloro, flúor, bromo, arilo, isoxazolilo, fenil-alquilo C₁₋₆, fenil-sulfonilo y tienil-sulfonilo,

estando el tetrahidro-tienilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes o xo.

Un ejemplo 28 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que B es arilo C₆₋₁₀, indanilo o un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-4-ilo y imidazol-1-ilo,

estando B opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno, e hidroxi,

con la condición de que cuando B se selecciona entre el grupo que consiste en arilo C₆₋₁₀ e indanilo, entonces B está independientemente sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi C₁₋₃ e hidroxi, y con la condición de que B sea distinto de 3-hidroxi-4-metoxi-fenilo y 3-(n-propiloxi)-4-metoxi-fenilo.

El Ejemplo 28a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 31, 33, 36, 38, 40, 44, 46, 47, 55, 56, 57, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 28 descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 28b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 28 descrito anteriormente en el presente documento.

Un ejemplo 29 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que B es arilo C₆₋₁₀ o indanilo, cada uno sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C₁₋₄ e hidroxi, con la condición de que B sea distinto de 3-hidroxi-4-metoxi-fenilo y 3-(n-propiloxi)-4-metoxi-fenilo.

El Ejemplo 29a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 24, 29, 31, 33, 36, 38, 40, 44, 46, 56, 57, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 y 87, como se describen en el presente

documento, están excluidos del Ejemplo 29 descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 29b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 29 descrito anteriormente en el presente documento.

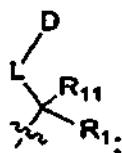
Un ejemplo 30 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que E es hidrógeno, halógeno o -CH=CH-sulfonil-C₁₋₆alquilo.

El Ejemplo 30a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 31, 33, 34, 36, 38, 40, 44, 46, 47, 52, 55, 56, 57, 60, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 30 descrito anteriormente en el presente documento.

10 El Ejemplo 30b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 30 descrito anteriormente en el presente documento.

Un ejemplo 31 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que

cuando A está presente, entonces G se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₄ o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D:



15

O,

cuando A está ausente y R₂ es distinto de bencilogimetilo, entonces G es alcoxi C₁₋₈, en el que el alcoxi C₁₋₈ está sustituido con uno de di(alquil C₁₋₈)amino; R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈; R₁₁ es hidrógeno; L está ausente;

20 D es arilo (distinto de naftalen-2-ilo) o heteroarilo, estando el arilo opcionalmente sustituido con un sustituyente flúor;

A es un birradical opcionalmente presente seleccionado entre el grupo que consiste en piperazina y 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano fijado, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 en la parte de anillo de benceno de Fórmula (I); L₂ está ausente o-CH(R₂)-;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, y alquilo C₁₋₆,

25 estando el fenilo opcionalmente sustituido con (R₂₀₀-alquil C₁₋₆)amino, o [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino, y estando el alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxi, R₂₀₀, NR_aR_b, alcoxi C₁₋₆, R₂₀₀-alcoxi C₁₋₆, carboxi-alcoxi C₁₋₆, [(R₂₀₀-alquil C₁₋₆)(R_a)]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (trihalo-alquilcarbonil C₁₋₄)amino, (R₂₀₀-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxicarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alcoxicarbonil C₁₋₆)amino, (C₁₋₆alcoxi-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-carbonil) amino, [di(alquil C₁₋₆)amino-alquilcarbonil C₁₋₆]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆-acetonitrilo-carbonil)amino, acetamidino, guanidino, {[[(R₂₀₀)(R_a)]aminocarbonil-(R_c)]amino, (alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquenilsulfonil C₂₋₆)amino, (alquilsulfonil C₁₋₆-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, R₂₀₀-sulfoniloxi, di(alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, [di(alquil C₁₋₆)aminosulfonil]amino, [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino o [(R₂₀₀-sulfonil)(R_a)]amino;

30 R_a y R_c se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heterociclico;

35 R₂₀₀ es arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, o heterociclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, trihalo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxisulfonilo, aminosulfonilo, cloro, flúor, heteroarilo, aril-alquilo C₁₋₆ y heteroaril-sulfonilo,

estando el heterociclico sustituido con uno, dos o tres sustituyentes oxo;

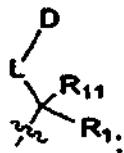
40 B es arilo C₆₋₁₀ o indanilo opcionalmente sustituido con dos sustituyentes alcoxi C₁₋₄, con la condición de que B sea distinto de 3-(n-propiloxi)-4-metoxi-fenilo; E es hidrógeno o halógeno; X e Y son O;

y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

45 El Ejemplo 31 a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 17, 78, 79, 81, 82, 83, 84, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 31 descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 31b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 31 descrito anteriormente en el presente documento.

Un ejemplo 32 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que cuando A está presente, entonces G se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, adamantanilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D:



O,

cuando A está ausente y R₂ es distinto de benciloximetilo, entonces G es alcoxi C₁₋₈,

en el que el alcoxi C₁₋₈ está sustituido con uno de di(alquil C₁₋₈)amino;

10 R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈;

R₁₁ es hidrógeno;

L está ausente;

D es fenilo, furanilo, tienilo o piridinilo,

estando el fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente flúor;

15 A es un birradical opcionalmente presente seleccionado entre el grupo que consiste en piperazina y 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano fijado, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 en la parte de anillo de benceno de Fórmula (I);

L₂ está ausente o es -CH(R₂)-;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, y alquilo C₁₋₆,

20 estando el fenilo opcionalmente sustituido con (R₂₀₀-alquil C₁₋₆)amino, o [(hidroxisulfonil)(R_a)amino, y estando el alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxi, R₂₀₀, NR_aR_b, alcoxi C₁₋₆, R₂₀₀-alcoxi C₁₋₆, carboxi-alcoxi C₁₋₆, [(R₂₀₀-alquil C₁₋₆)(R_a)amino, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (trihalo-alquilcarbonil C₁₋₄)amino, (R₂₀₀-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxicarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alcoxicarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxi C₁₋₆-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-carbonil)amino, [di(alquil C₁₋₆)amino-alquilcarbonil C₁₋₆]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆-acetonitrilo-carbonil)amino, acetamidino, guanidino, {[R₂₀₀(R_a)amino]aminocarbonil-(R_c)amino, (alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquenilsulfonil C₂₋₆)amino, (alquilsulfonil C₁₋₆-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, R₂₀₀-sulfoniloxi, di(alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, [di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilamino, [(hidroxisulfonil)(R_a)amino o [(R₂₀₀-sulfonil)(R_a)amino;

25 R_a y R_c se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heterociclico;

30 R₂₀₀ es fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, quinolinilo, benzoimidazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tienilo, pirrolidinilo o piperidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, trihalo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxisulfonilo, aminosulfonilo, cloro, flúor, isoxazolilo, fenil-alquilo C₁₋₆ y tienil-sulfonilo, estando el tetrahidro-tienilo sustituido con dos sustituyentes oxo;

35 B es fenilo o indanilo opcionalmente sustituido con dos sustituyentes alcoxi C₁₋₄, con la condición de que B sea distinto de 3-(n-propiloxi)-4-metoxi-fenilo;

E es hidrógeno o halógeno;

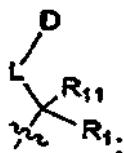
X e Y son O;

40 y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El Ejemplo 32a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 17, 78, 79, 81, 82, 83, 84, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 32 descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 32b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 32 descrito anteriormente en el presente documento.

Un ejemplo 33 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que G es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₄ o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D:



5

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈;

R₁₁ es hidrógeno;

L está ausente;

D es arilo (distinto de naftalen-2-il) o heteroarilo;

10 A es un birradical piperazina fijado, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 en la parte de anillo de benceno de Fórmula (I);

L₂ es -CH(R₂);

R₂ es alquilo C₁₋₆,

15 estando el alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxi, R₂₀₀, NR_aR_b, R₂₀₀-alcoxi C₁₋₆, [(R₂₀₀-alquil C₁₋₆)(R_a)]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (trihalo-alquilcarbonil C₁₋₄)amino, (R₂₀₀-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alcoxcarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxi C₁₋₆-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-carbonil)amino, [di(alquil C₁₋₆)amino-alquilcarbonil C₁₋₆]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆-acetonitrilo-carbonil)amino, acetamidino, guanidino, (R₂₀₀-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (alquilsulfonil C₁₋₆-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, di(alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, [di(alquil C₁₋₆)aminosulfonil]amino, [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino o [(R₂₀₀-sulfonil)(R_a)]amino;

20 R_a y R_c se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R_b es heteroarilo o heterociclico;

25 R₂₀₀ es arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, o heterociclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, trihalo-alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxcarbonilo C₁₋₆, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxisulfonilo, aminosulfonilo, cloro, heteroarilo y heterociclo-sulfonilo, estando el heterociclico sustituido con dos sustituyentes oxo;

B es arilo C₆₋₁₀ sustituido con dos sustituyentes alcoxi C₁₋₄, con la condición de que B sea distinto de 3-(n-propiloxi)-4-metoxi-fenilo;

E es hidrógeno;

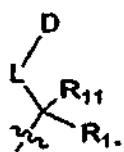
30 X e Y son O;

y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El Ejemplo 33a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 78, 79, 81, 82, 83, 84, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 33 descrito anteriormente en el presente documento.

35 El Ejemplo 33b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 33 descrito anteriormente en el presente documento.

Un ejemplo 34 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que G es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D:



R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈;

R₁₁ es hidrógeno;

L está ausente;

D es fenilo, furanilo, tienilo o piridinilo;

5 A es un birradical piperazina fijado, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 en la parte de anillo de benceno de Fórmula (I);

L₂ es -CH(R₂)-;

R₂ es alquilo C₁₋₆,

10 estando el alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxi, R₂₀₀, NR_aR_b, R₂₀₀-alcoxi C₁₋₆, [(R₂₀₀-alquil C₁₋₆)(R_a)]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (trihalo-alquilcarbonil C₁₋₄)amino, (R₂₀₀-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alcoxcarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxi C₁₋₆-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-carbonil)amino, [di(alquil C₁₋₆)amino-alquilcarbonil C₁₋₆]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆-acetonitrilo-carbonil)amino, acetamidino, guanidino, (R₂₀₀-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (alquilsulfonil C₁₋₆-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, di(alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, [di(alquil C₁₋₆) aminosulfonil]amino, [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino o [(R₂₀₀-sulfonil)(R_a)]amino;

15 R_a y R_c se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R_b es piridinilo, pirimidinilo o 4,5-dihidro-1H-pirrolilo;

20 R₂₀₀ es fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, quinolinilo, benzoimidazolilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tienilo, pirrolidinilo, o piperidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, trihalo-alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxcarbonilo C₁₋₆, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxisulfonilo, amino-sulfonilo, cloro, isoxazolilo y tienil-sulfonilo, estando el tetrahidro-tienilo sustituido con dos sustituyentes oxo;

25 B es fenilo sustituido con dos sustituyentes alcoxi C₁₋₄, con la condición de que B sea distinto de 3-(n-propiloxi)-4-metoxi-fenilo;

E es hidrógeno;

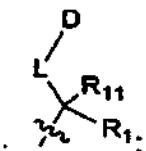
X e Y son O;

y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 El Ejemplo 34a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 78, 79, 81, 82, 83, 84, y 86, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 34 descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 34b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 34 descrito anteriormente en el presente documento.

35 Un ejemplo 35 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que G es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₄ o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D:



R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈;

R₁₁ es hidrógeno;

L está ausente;

40 D es arilo (distinto de naftalen-2-il) o heteroarilo;

A es un birradical piperazina fijado, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 en la parte de anillo de benceno de Fórmula (I);

L₂ es -CH(R₂)-;

R₂ es alquilo C₁₋₆,

estando el alquilo C₁₋₆ sustituido con NR_aR_b, R₂₀₀-alcoxi C₁₋₆, [(R₂₀₀-alquil C₁₋₆)(R_a)]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (trihalo-alquilcarbonil C₁₋₄)amino, (R₂₀₀-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (C₁₋₆alcoxi-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-carbonil)amino,

5 [di(alquil C₁₋₆)amino-alquilcarbonil C₁₋₆]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆-acetonitrilo-carbonil)amino, acetamidino, guanidino, (R₂₀₀-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (alquilsulfonil C₁₋₆-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, aminosulfonilamino, [di(alquil C₁₋₆) aminosulfonil]amino, [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino o [(R₂₀₀-sulfonil)(R_a)]amino;

R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R_b es heteroarilo o heterociclico;

10 R₂₀₀ es arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, o heterociclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres substituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxcarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aminosulfonilo y cloro,

estando el heterociclico sustituido con dos sustituyentes o xo;

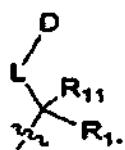
B es arilo C₆₋₁₀ sustituido con dos sustituyentes alcoxi C₁₋₄, con la condición de que B sea distinto de 3-(n-propiloxi)-4-metoxi-fenilo; E es hidrógeno; X y Y son O;

15 y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El Ejemplo 35a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 78, 79, 81, 82, 83, 84, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 35 descrito anteriormente en el presente documento.

20 El Ejemplo 35b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 35 descrito anteriormente en el presente documento.

Un ejemplo 36 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que G es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D:



R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈;

25 R₁₁ es hidrógeno;

L está ausente;

D es fenilo, furanilo, tienilo o piridinilo;

A es un biradical piperazina fijado, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 en la parte de anillo de benceno de Fórmula (I);

30 L₂ es -CH(R₂)-;

R₂ es alquilo C₁₋₆,

estando el alquilo C₁₋₆ sustituido con NR_aR_b, R₂₀₀-alcoxi C₁₋₆, [(R₂₀₀-alquil C₁₋₆)(R_a)]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (trihalo-alquilcarbonil C₁₋₄)amino, (R₂₀₀-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxi C₁₋₆-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-carbonil)

35 amino, [di(alquil C₁₋₆)amino-alquilcarbonilamino C₁₋₆, (alquilcarbonil C₁₋₆-acetonitrilo-carbonil)amino, acetamidino, guanidino, (R₂₀₀-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (alquilsulfonil C₁₋₆-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, aminosulfonilamino, [di(alquil C₁₋₆) aminosulfonil]amino, [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino o [(R₂₀₀-sulfonil)(R_a)]amino; R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R_b es pirimidinilo o 4,5-dihidro-1H-pirrolilo;

40 R₂₀₀ es fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, quinolinilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tienilo o pirrolidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxcarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aminosulfonilo y cloro,

estando el tetrahidro-tienilo sustituido con dos sustituyentes o xo;

B es fenilo sustituido con dos alcoxi C₁₋₄ sustituyentes, con la condición de que B sea distinto de 3-(n-propiloxi)-4-

metoxi-fenilo; E es hidrógeno; X e Y son O;

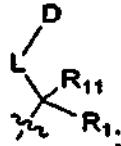
y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El Ejemplo 36a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 78, 79, 81, 82, 83, 84, y 86, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 36 descrito anteriormente en el

5 presente documento.

El Ejemplo 36b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 36 descrito anteriormente en el presente documento.

Un ejemplo 37 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que G es alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₄ o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D:



10

R₁ es alquilo C₁₋₈;

R₁₁ es hidrógeno;

L está ausente;

D es arilo (distinto de naftalen-2-ilo) o heteroarilo; A es un birradical piperazina fijado, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 en la parte de anillo de benceno de Fórmula (I);

15 L₂ es -CH(R₂)-;

R₂ es alquilo C₁₋₆ sustituido con (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxi C₁₋₆-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-carbonil)amino, (alquilcarbonil C₁₋₆-acetonitrilo-carbonil)amino, [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino o [(R₂₀₀-sulfonil)(R_a)]amino;

R_a es hidrógeno;

20 R₂₀₀ es heteroarilo o heterociclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes alquilo C₁₋₄;

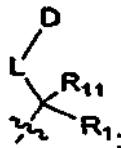
B es arilo C₆₋₁₀ sustituido con dos sustituyentes alcoxi C₁₋₄, con la condición de que B sea distinto de 3-(n-propiloxi)-4-metoxi-fenilo;

E es hidrógeno;

X e Y son O;

25 y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Un ejemplo 38 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que G es alquilo C₁₋₈, ciclobutilo, ciclopentilo o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D:



30 R₁ es alquilo C₁₋₈;

R₁₁ es hidrógeno;

L está ausente;

D es fenilo o furanilo;

A es un birradical piperazina fijado, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 en la parte de anillo de benceno de Fórmula (I);

35 L₂ es -CH(R₂)-;

R₂ es alquilo C₁₋₆ sustituido con (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxi C₁₋₆-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-carbonil)amino,

(alquilcarbonil C₁₋₆-acetonitrilo-carbonil)amino, [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino o [(R₂₀₀-sulfonil)(R_a)]amino;

R_a es hidrógeno;

R₂₀₀ es tienilo, imidazolilo, pirazolilo o tetrahidro-furanilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes alquilo C₁₋₄;

5 B es fenilo sustituido con dos sustituyentes alcoxi C₁₋₄, con la condición de que B sea distinto de 3-(n-propiloxi)-4-metoxi-fenilo;

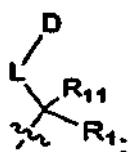
E es hidrógeno;

X e Y son O;

y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 Un ejemplo 39 de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que

G es etilo, isopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D:



R₁ es metilo;

R₁₁ es hidrógeno;

15 L está ausente;

D es fenilo o furanilo;

A es piperazina fijada, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 en la parte de anillo de benceno de Formula (I);

L₂ es -CH(R₂)-;

20 R₂ es 3-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il-sulfonil)-amino]-prop-1-ilo, 3-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il-sulfonil)-amino]-prop-1-ilo, 3-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il-sulfonil)-amino]-prop-1-ilo, 3-[(1-metil-1H-pirazol-4-il-sulfonil)-amino]-prop-1-ilo, 3-

25 [(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il-sulfonil)-amino]-prop-1-ilo, 3-{{(1H-pirazol-4-il)-carbonil}-amino}-prop-1-ilo, 3-(tetrahidro-furan-2-il-carbonil-amino)-prop-1-ilo, 3-(etyl-carbonil-amino)-prop-1-ilo, 3-[(metoxi-etyl-carbonil)-amino]-prop-1-ilo, 3-[(metoxi-metil-carbonil)-amino]-prop-1-ilo, 3-[(etoxi-metil-carbonil)-amino]-prop-1-ilo, 3-[(etoxi-etyl-carbonil)-amino]-prop-1-ilo, 3-(t-butil-carbonil-amino)-prop-1-ilo, 3-[(metil-carbonil-acetonitrilo-carbonil)-amino]-prop1-ilo, 3-(tien-2-il-sulfonil-amino)-prop-1-ilo o 3-(hidroxí-sulfonil-amino)-prop-1-ilo;

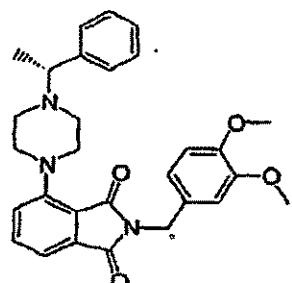
B es 3,4-dimetoxi-fenilo;

E es hidrógeno;

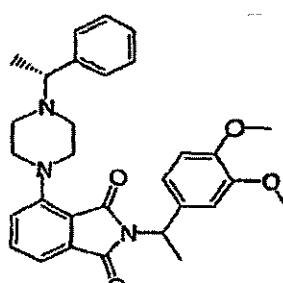
X e Y son O;

30 y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

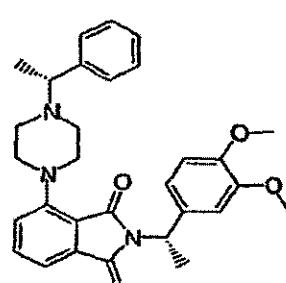
Un ejemplo 40 de la presente invención se refiere a compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en (los compuestos marcados con un * no son realizaciones de la invención como se reivindica):



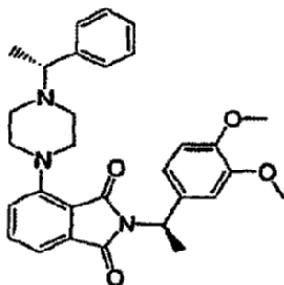
Compuesto 1



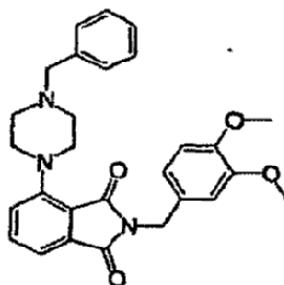
Compuesto 2



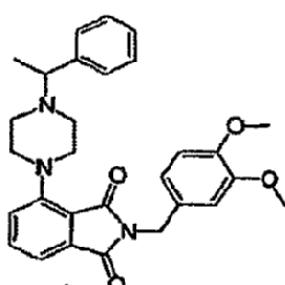
Compuesto 3



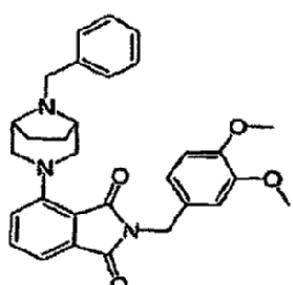
Compuesto 4



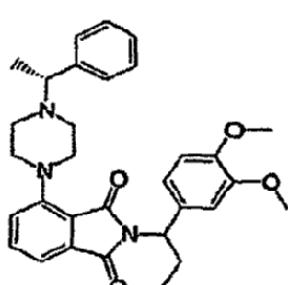
Compuesto 5



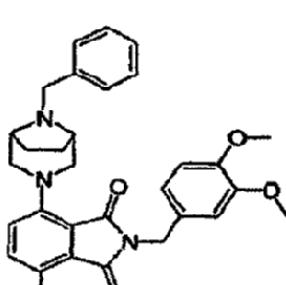
Compuesto 6



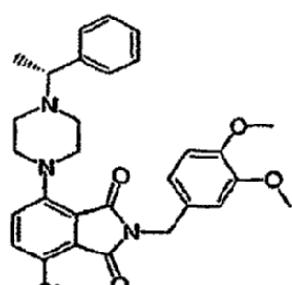
Compuesto 7



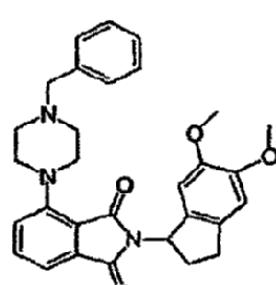
Compuesto 8



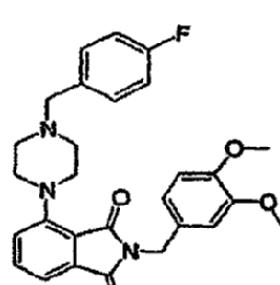
Compuesto 9



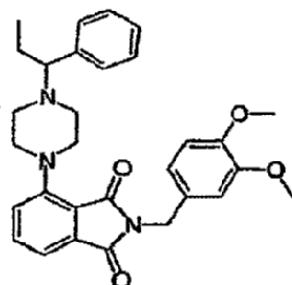
Compuesto 10



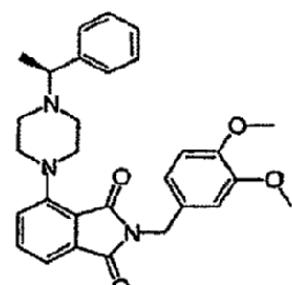
Compuesto 11



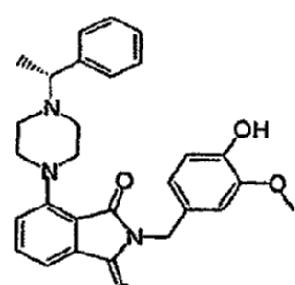
Compuesto 12



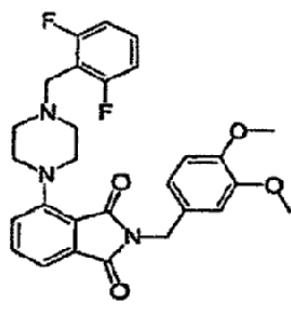
Compuesto 13



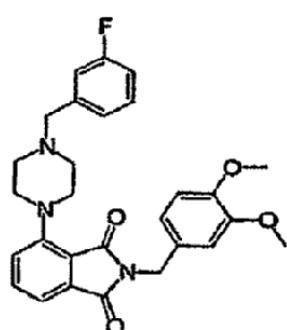
Compuesto 14



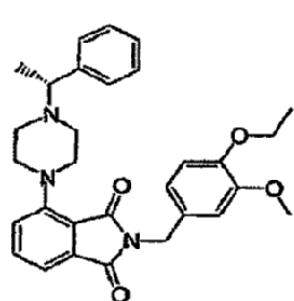
Compuesto 15



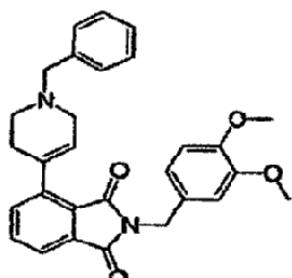
* Compuesto 16



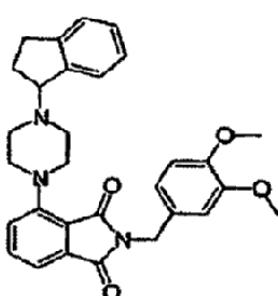
* Compuesto 17



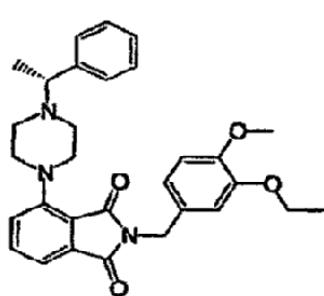
* Compuesto 18



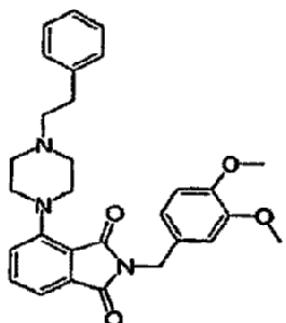
Compuesto 19



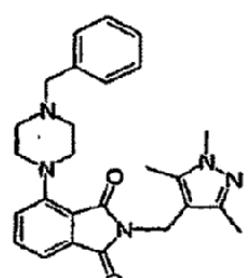
Compuesto 20



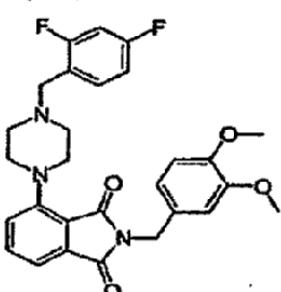
Compuesto 21



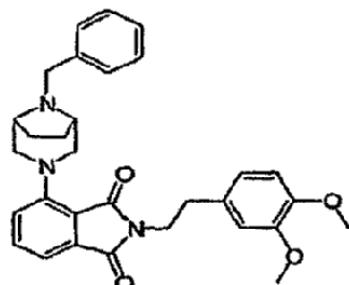
* Compuesto 22



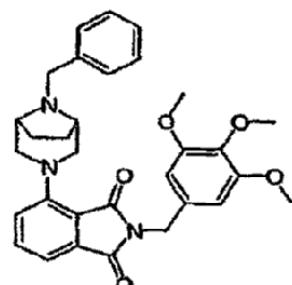
* Compuesto 23



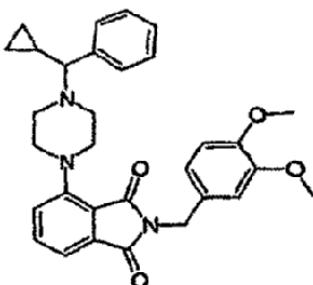
* Compuesto 24



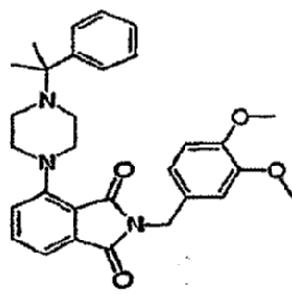
* Compuesto 25



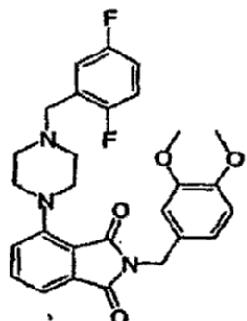
* Compuesto 26



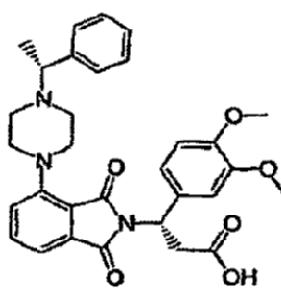
* Compuesto 27



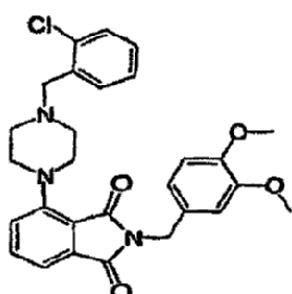
* Compuesto 28



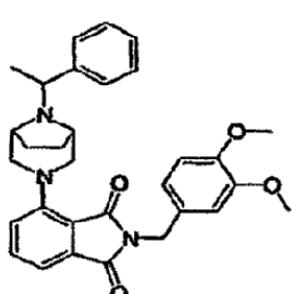
* Compuesto 29



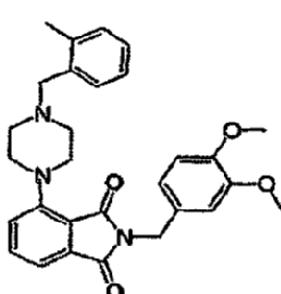
Compuesto 30



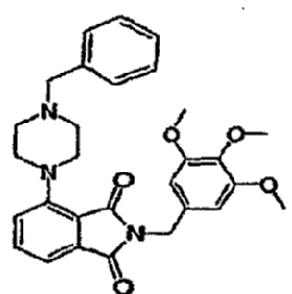
* Compuesto 31



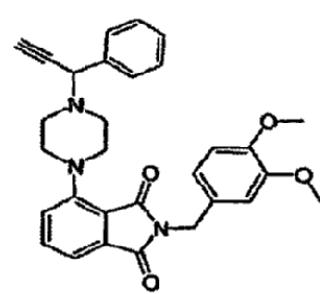
* Compuesto 32



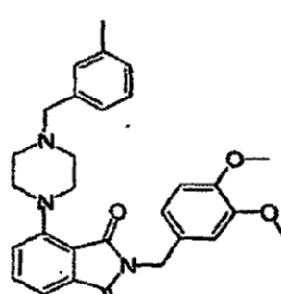
* Compuesto 33



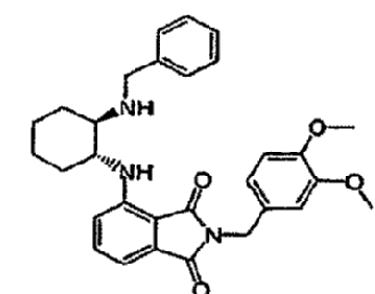
* Compuesto 34



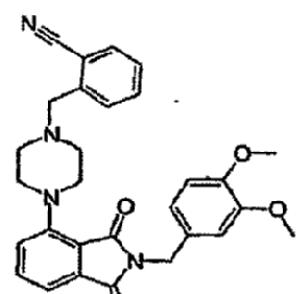
* Compuesto 35



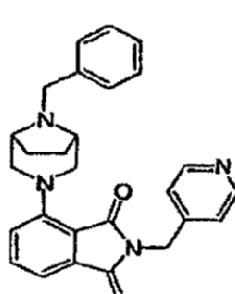
* Compuesto 36



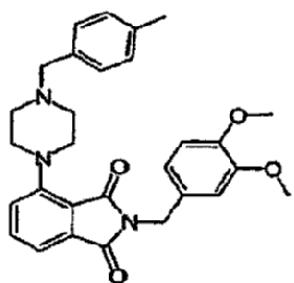
* Compuesto 37



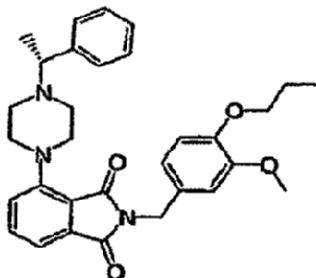
* Compuesto 38



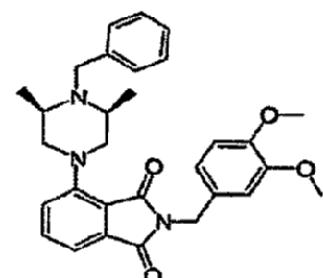
* Compuesto 39



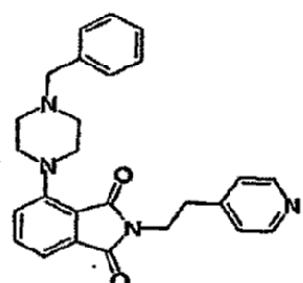
* Compuesto 40



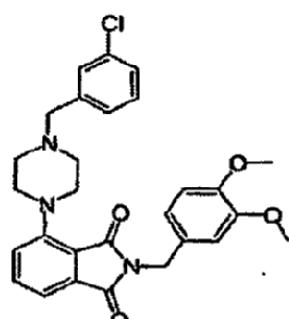
* Compuesto 41



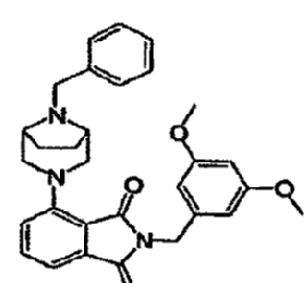
* Compuesto 42



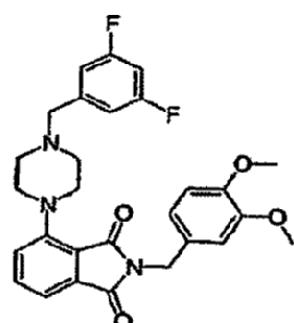
* Compuesto 43



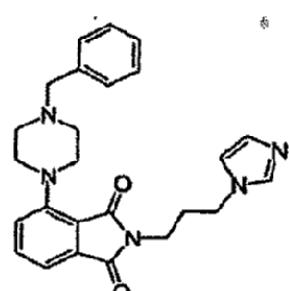
* Compuesto 44



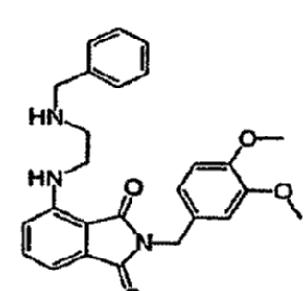
* Compuesto 45



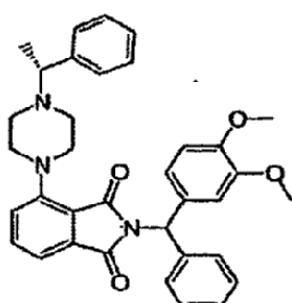
* Compuesto 46



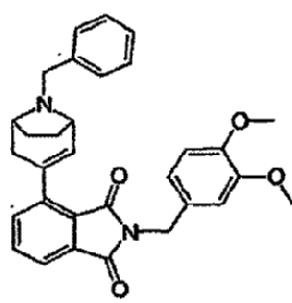
* Compuesto 47



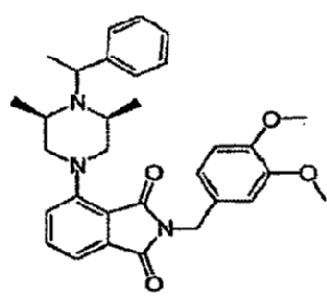
* Compuesto 48



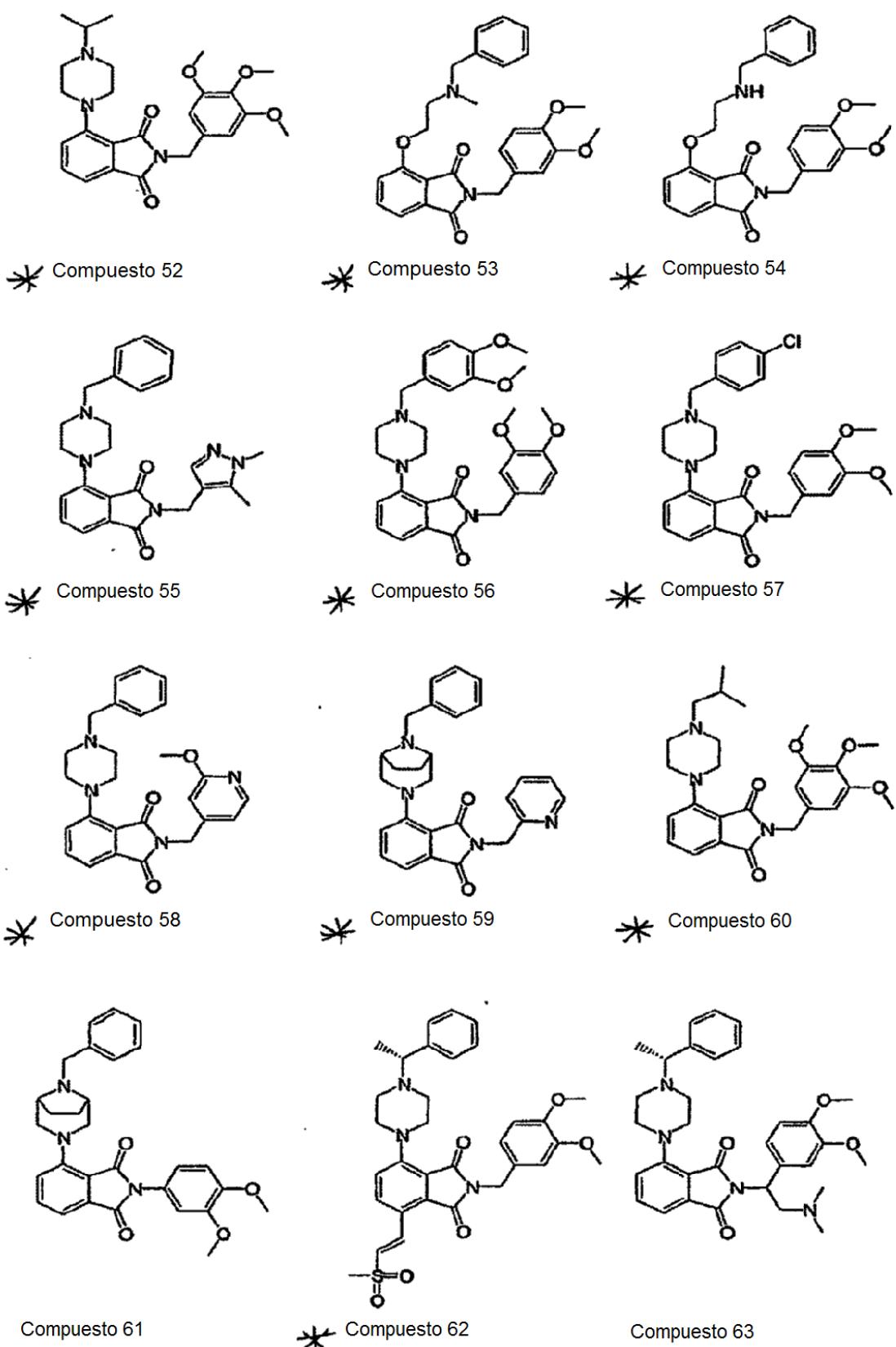
Compuesto 49

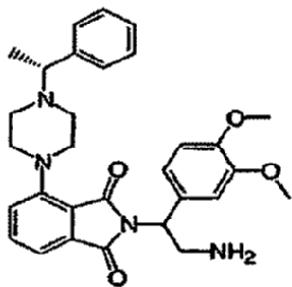


* Compuesto 50

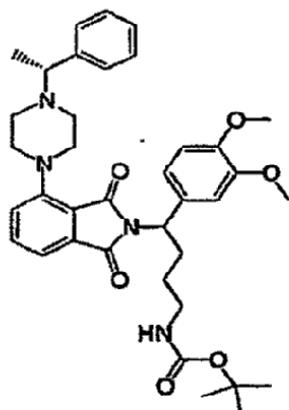


* Compuesto 51

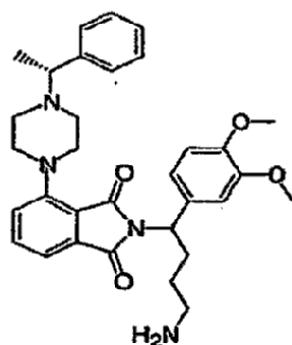




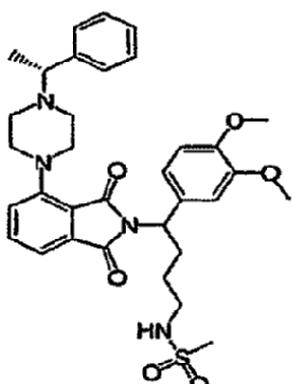
Compuesto 64



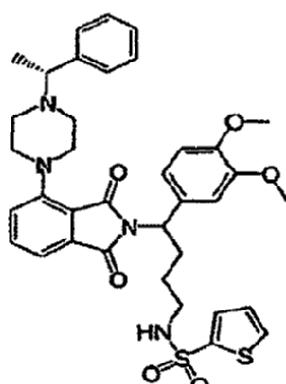
Compuesto 65



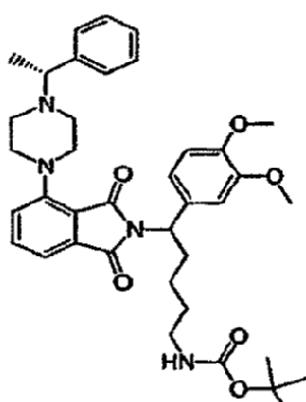
Compuesto 66



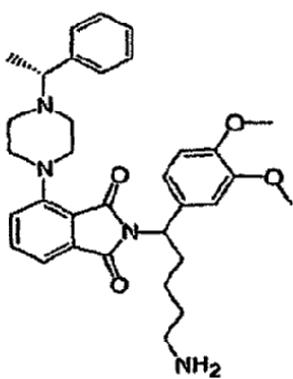
Compuesto 67



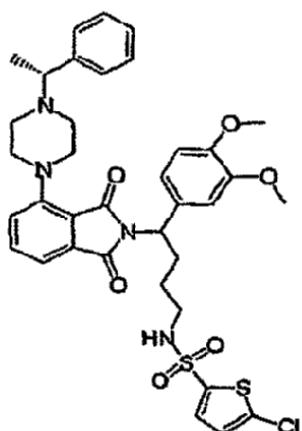
Compuesto 68



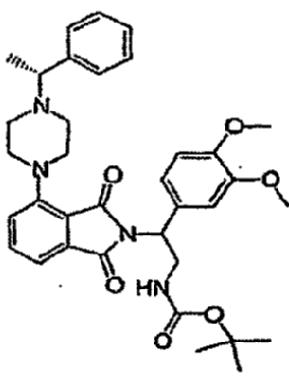
Compuesto 69



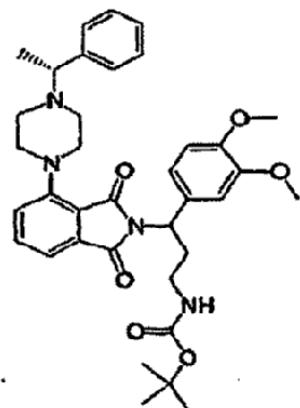
Compuesto 70



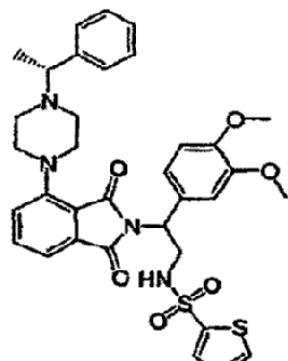
Compuesto 71



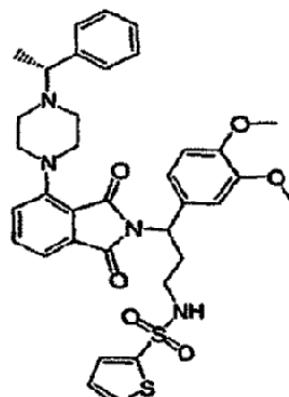
Compuesto 72



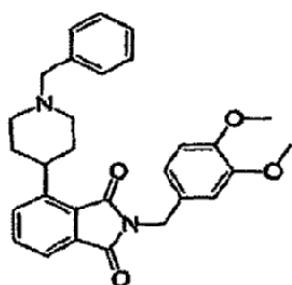
Compuesto 73



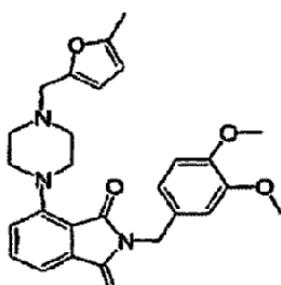
Compuesto 74



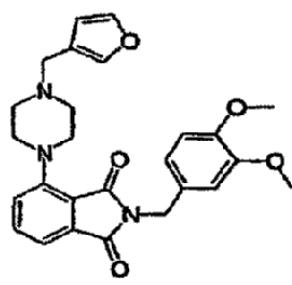
Compuesto 75



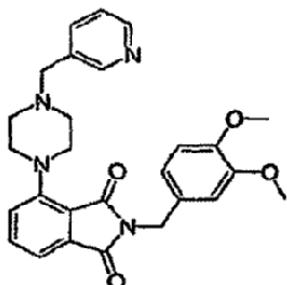
* Compuesto 76



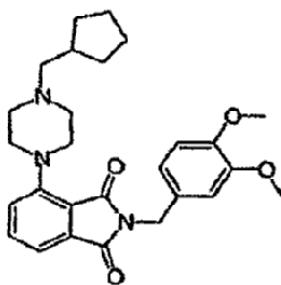
* Compuesto 77



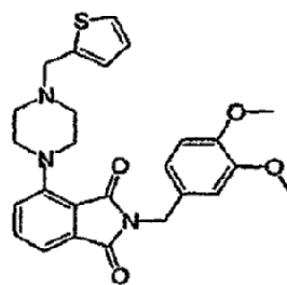
* Compuesto 78



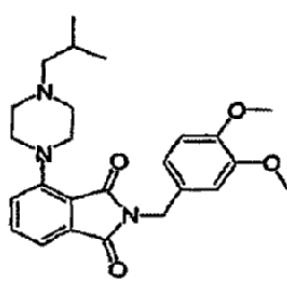
* Compuesto 79



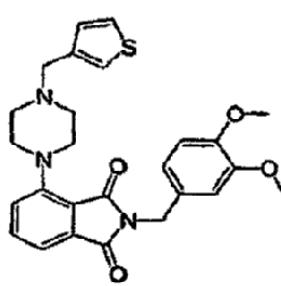
* Compuesto 80



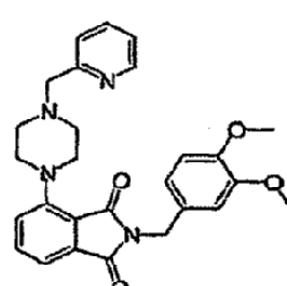
* Compuesto 81



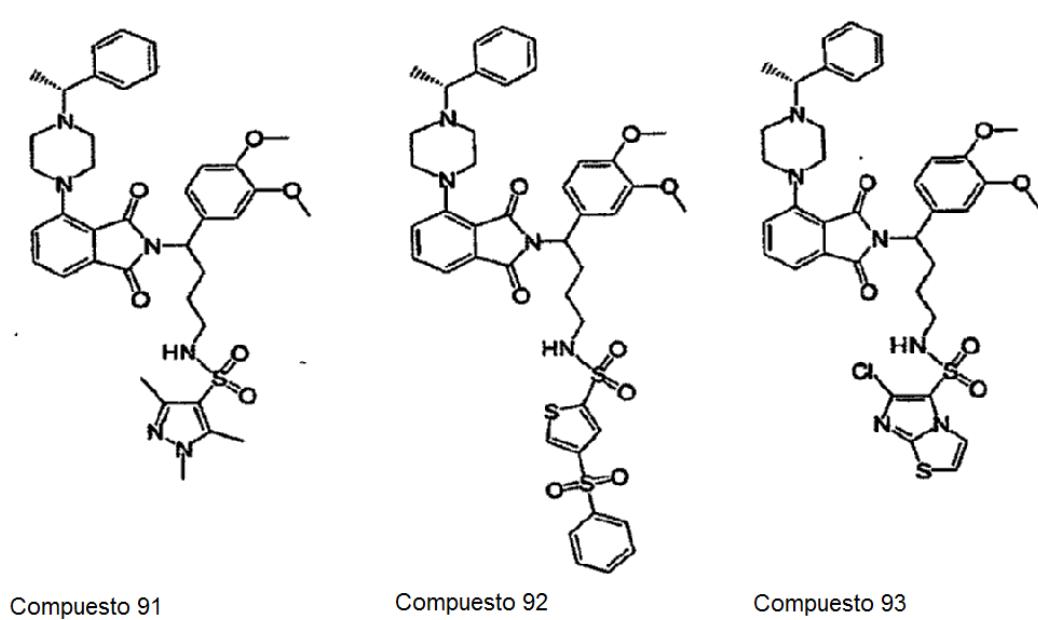
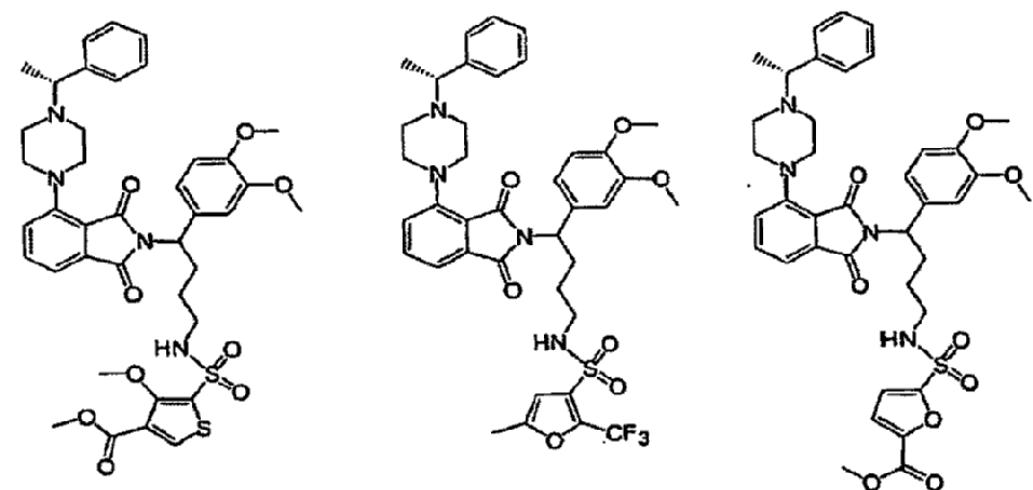
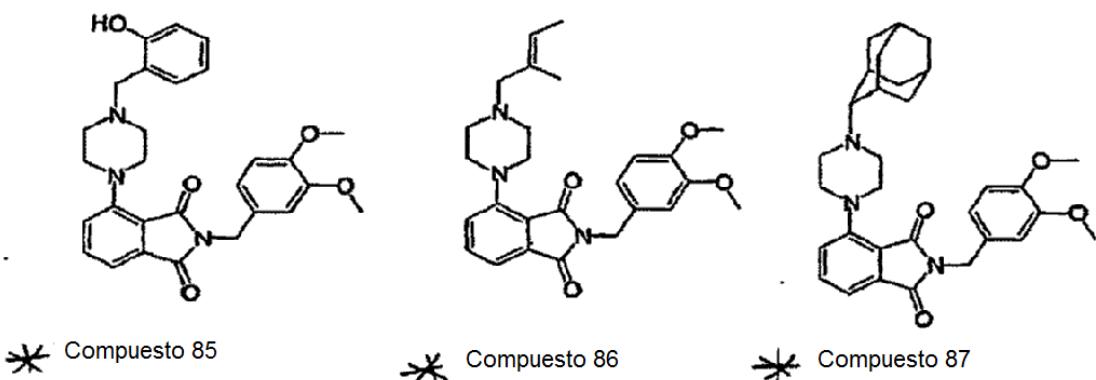
* Compuesto 82

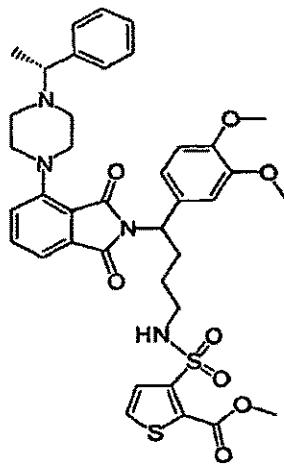


* Compuesto 83

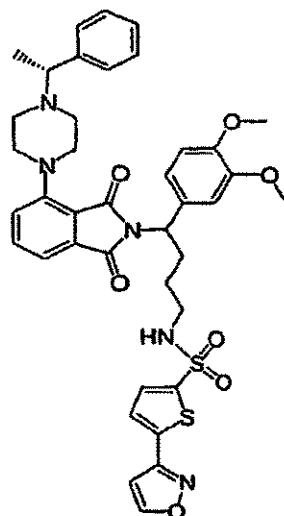


* Compuesto 84

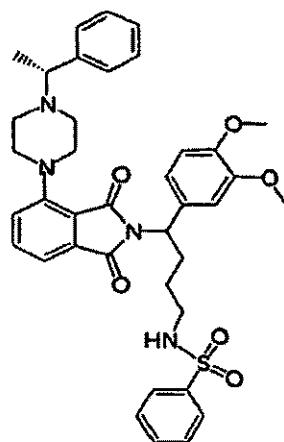




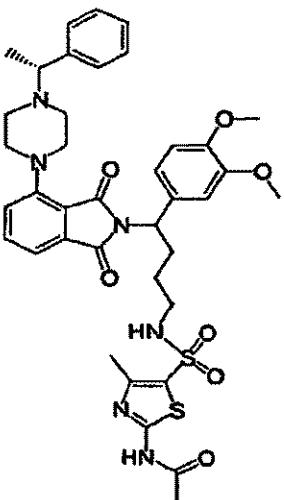
Compuesto 94



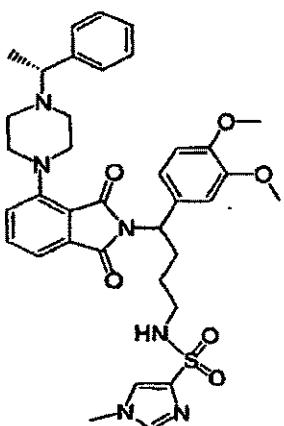
Compuesto 95



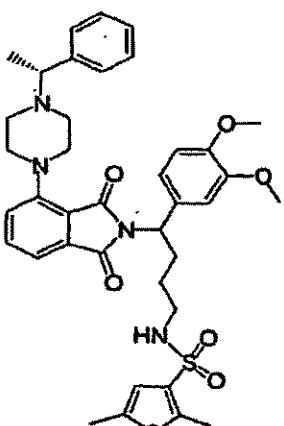
Compuesto 96



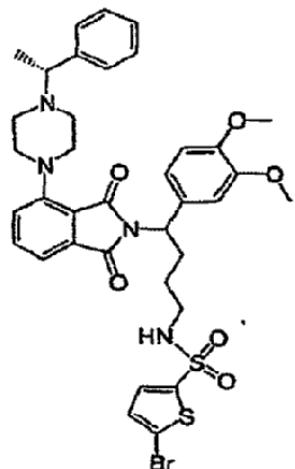
Compuesto 97



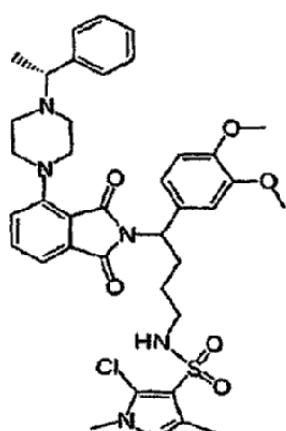
Compuesto 98



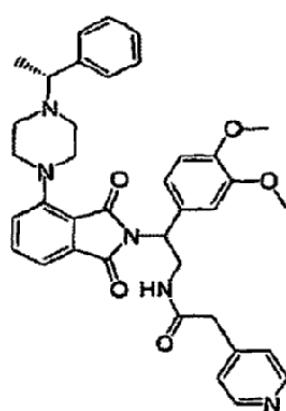
Compuesto 99



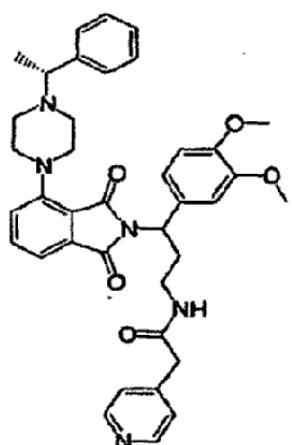
Compuesto 100



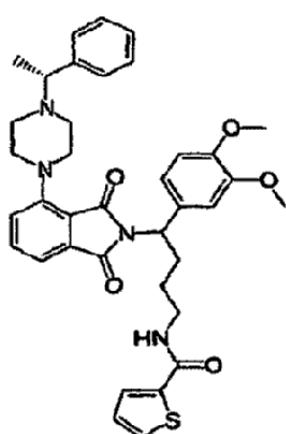
Compuesto 101



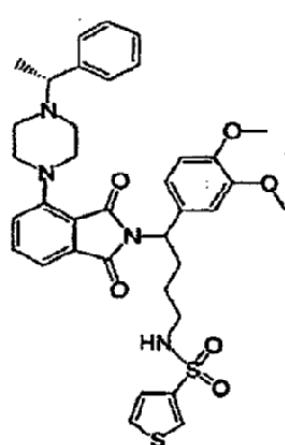
Compuesto 102



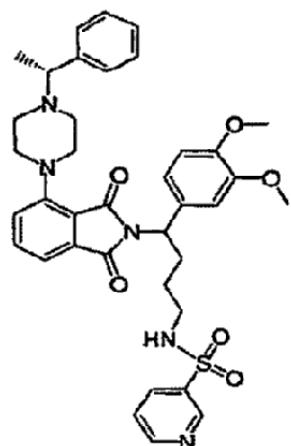
Compuesto 103



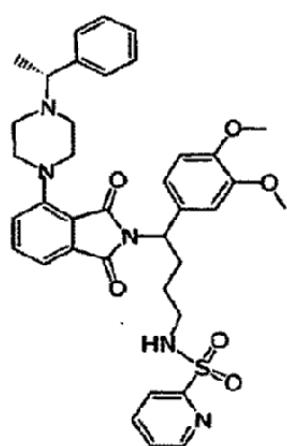
Compuesto 104



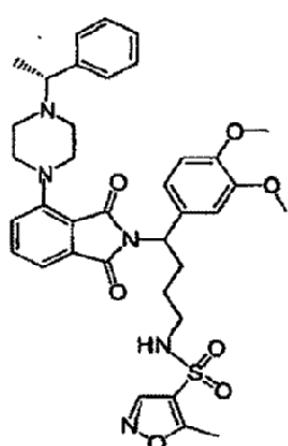
Compuesto 105



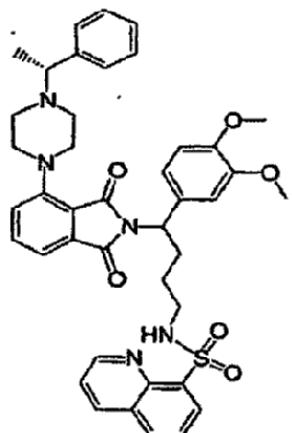
Compuesto 106



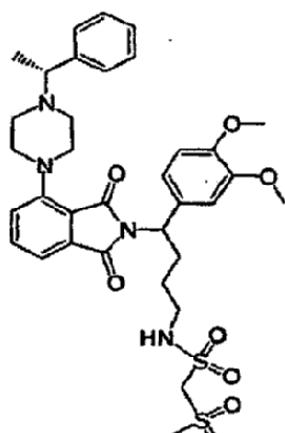
Compuesto 107



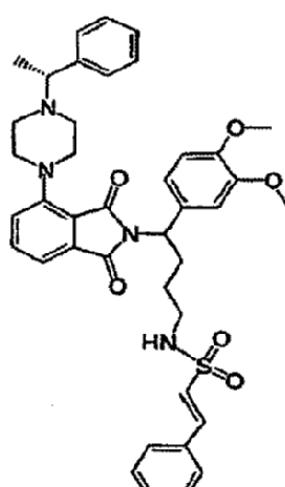
Compuesto 108



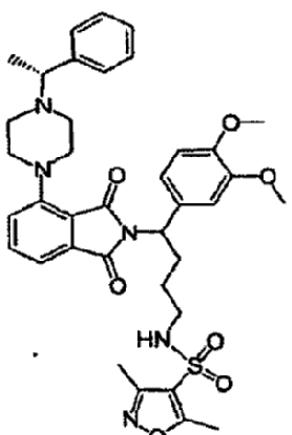
Compuesto 109



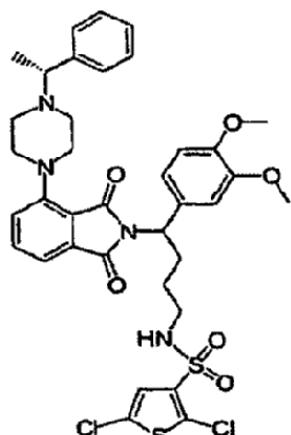
Compuesto 110



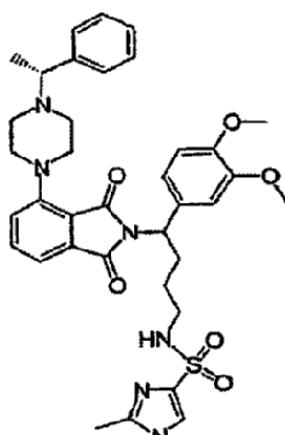
Compuesto 111



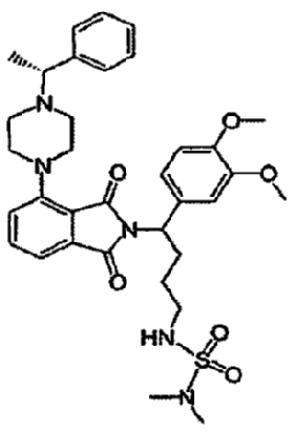
Compuesto 112



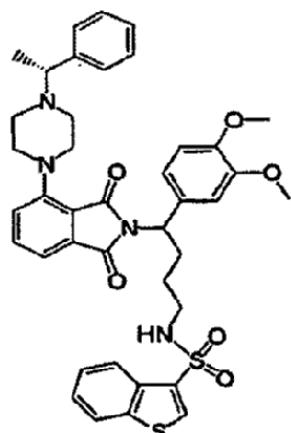
Compuesto 113



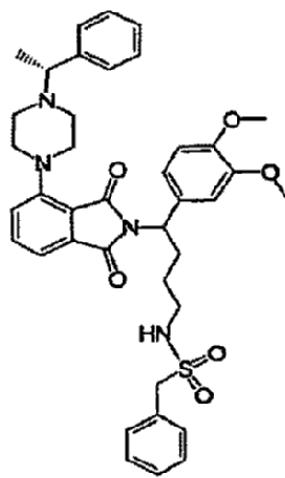
Compuesto 114



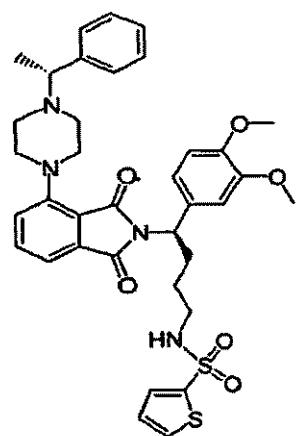
Compuesto 115



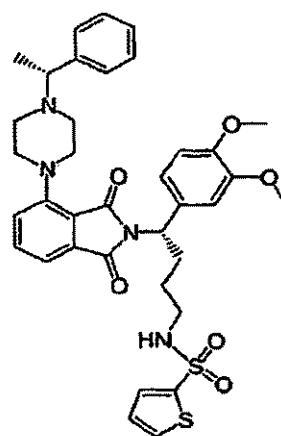
Compuesto 116



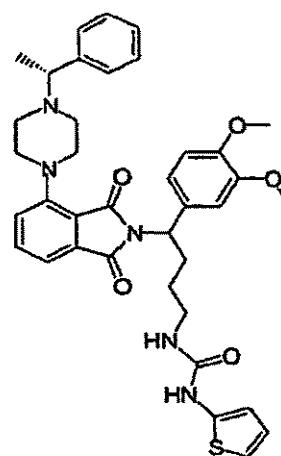
Compuesto 117



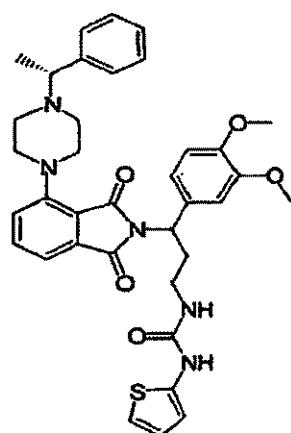
Compuesto 118



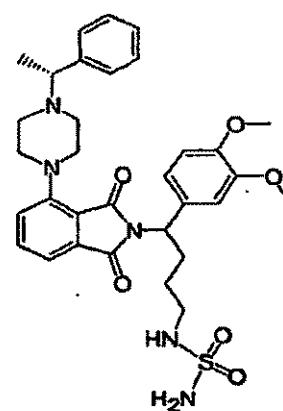
Compuesto 119



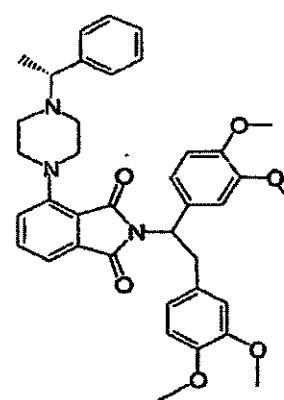
Compuesto 120



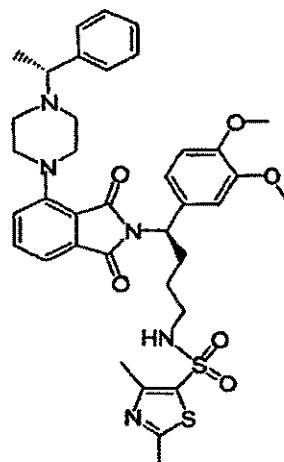
Compuesto 121



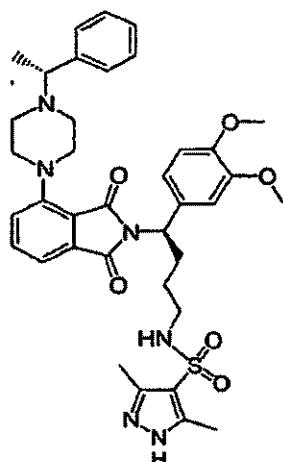
Compuesto 122



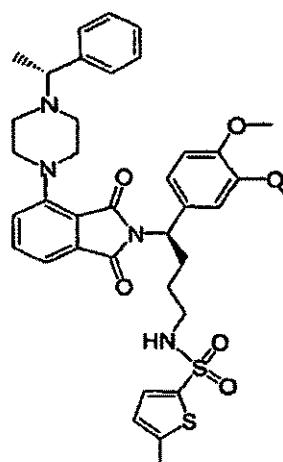
Compuesto 123



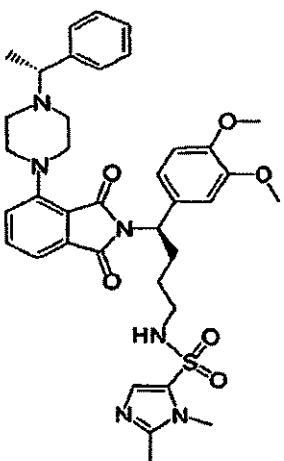
Compuesto 124



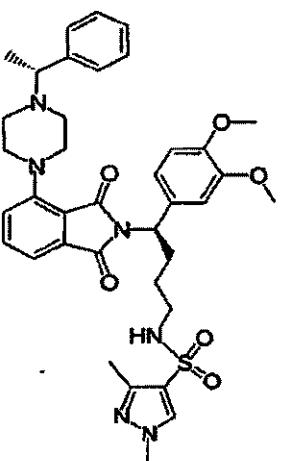
Compuesto 125



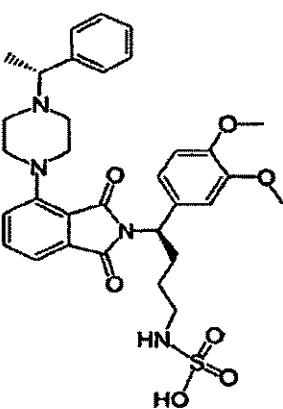
Compuesto 126



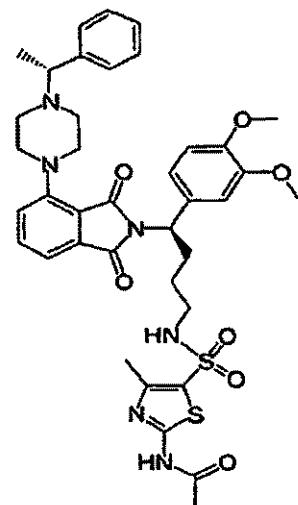
Compuesto 127



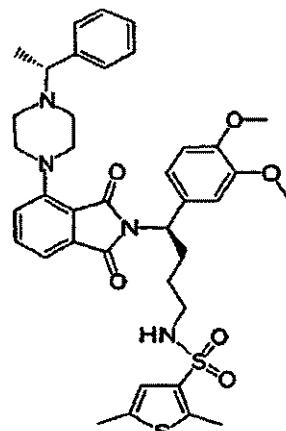
Compuesto 128



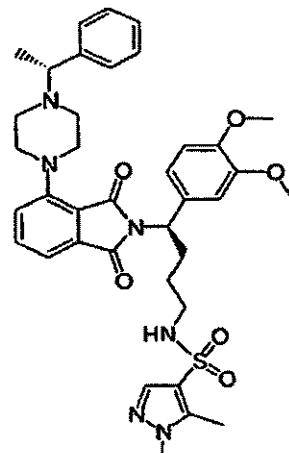
Compuesto 129



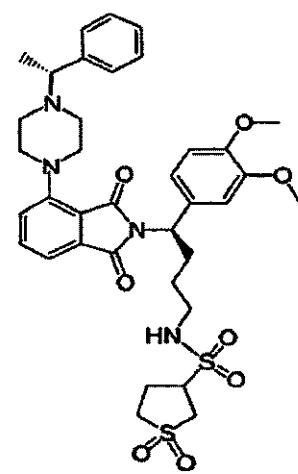
Compuesto 130



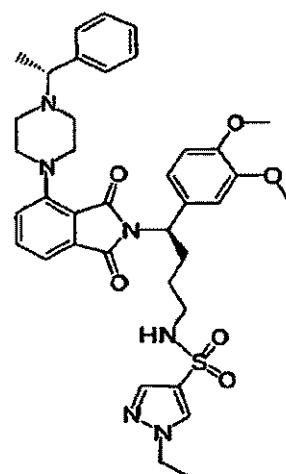
Compuesto 131



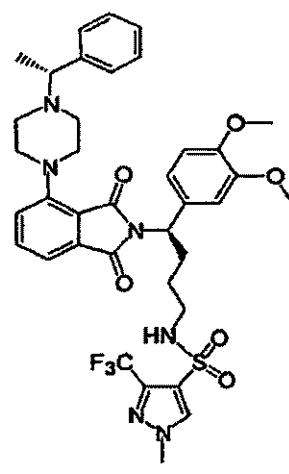
Compuesto 132



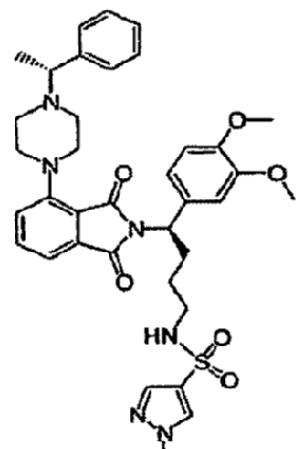
Compuesto 133



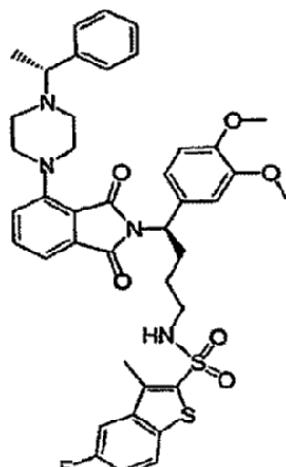
Compuesto 134



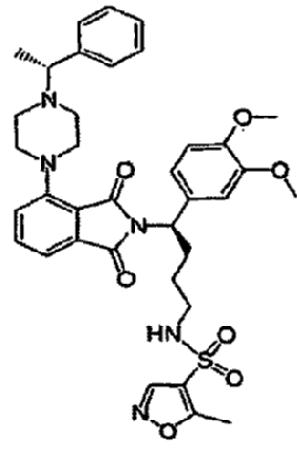
Compuesto 135



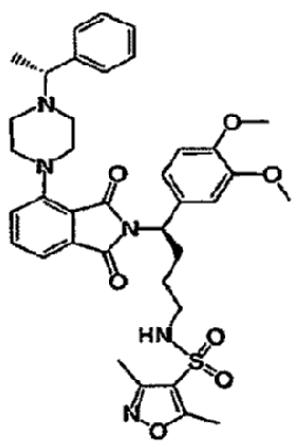
Compuesto 136



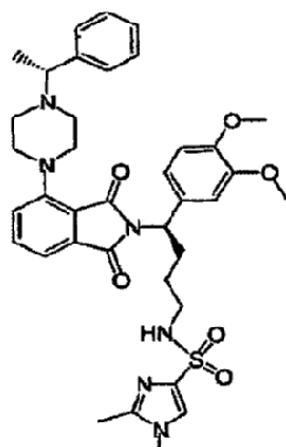
Compuesto 137



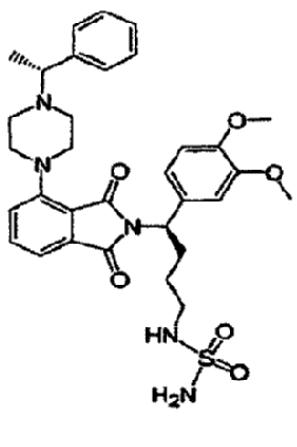
Compuesto 138



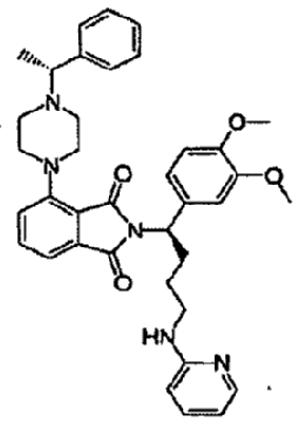
Compuesto 139



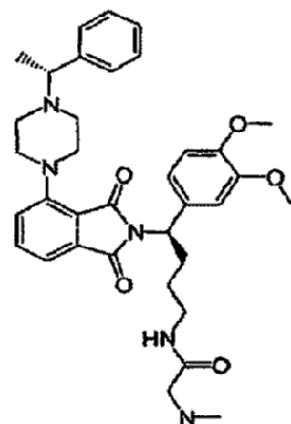
Compuesto 140



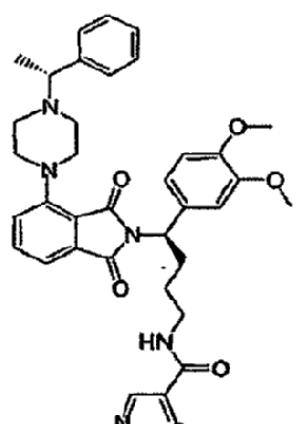
Compuesto 141



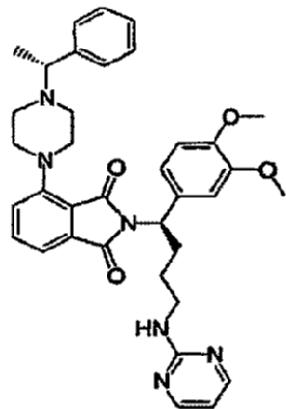
Compuesto 142



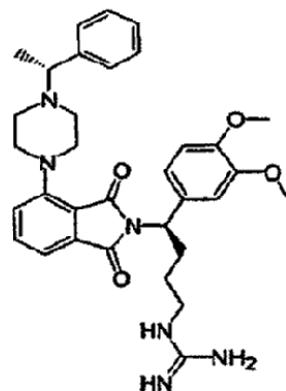
Compuesto 143



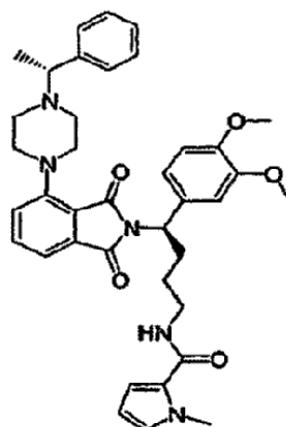
Compuesto 144



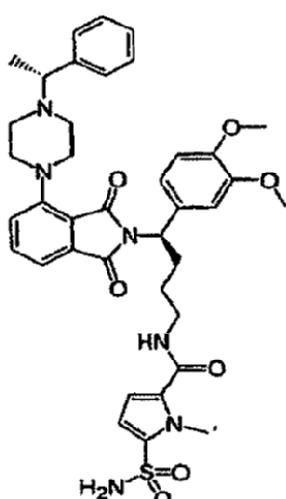
Compuesto 145



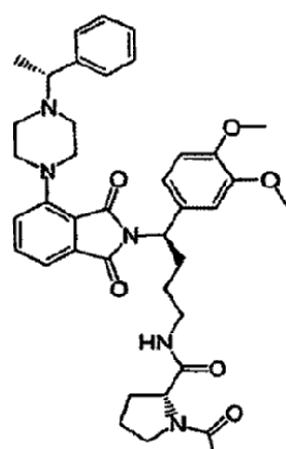
Compuesto 146



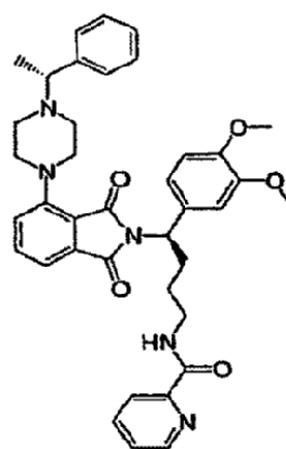
Compuesto 147



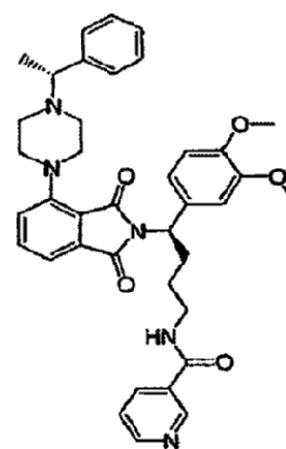
Compuesto 148



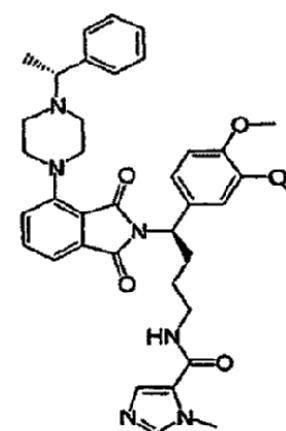
Compuesto 149



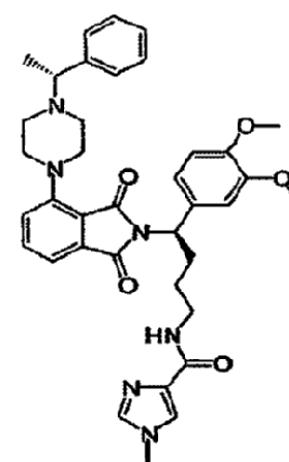
Compuesto 150



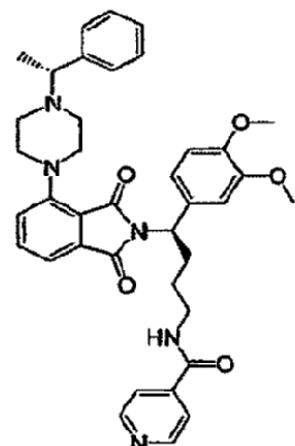
Compuesto 151



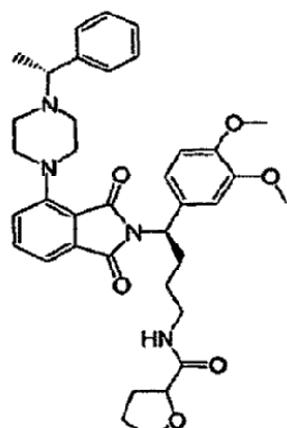
Compuesto 152



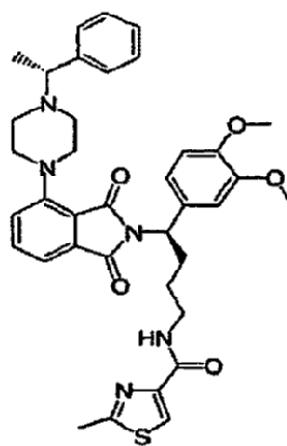
Compuesto 153



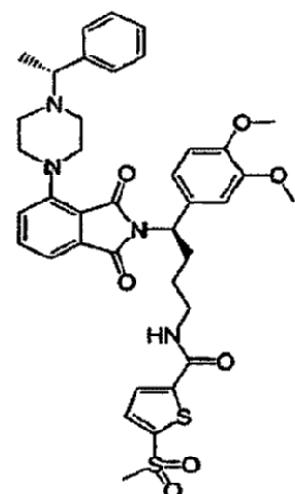
Compuesto 154



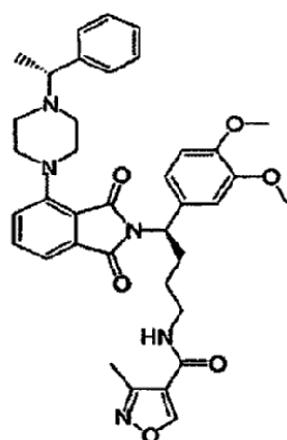
Compuesto 155



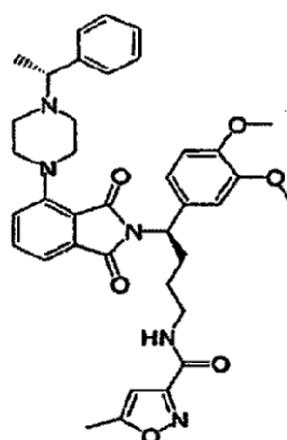
Compuesto 156



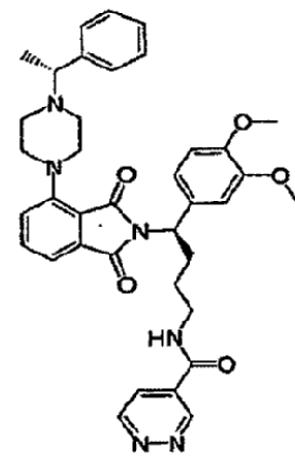
Compuesto 157



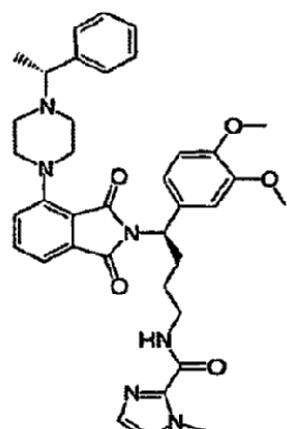
Compuesto 158



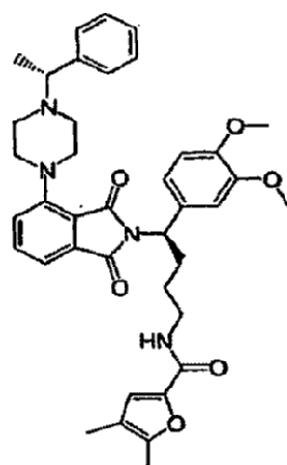
Compuesto 159



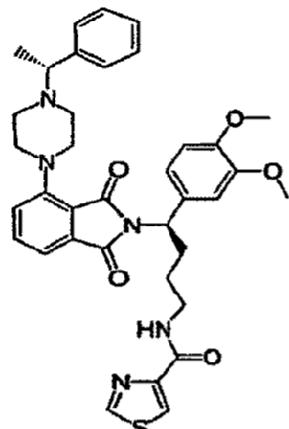
Compuesto 160



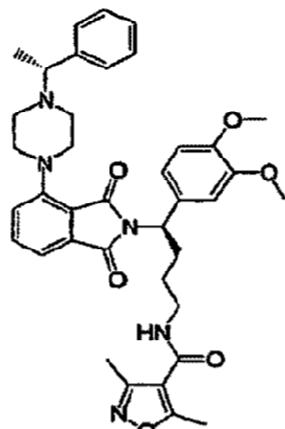
Compuesto 161



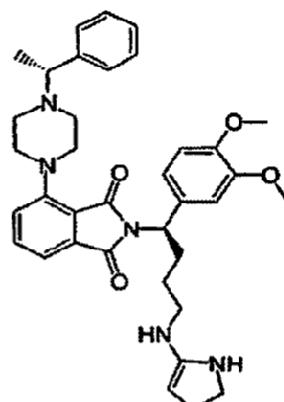
Compuesto 162



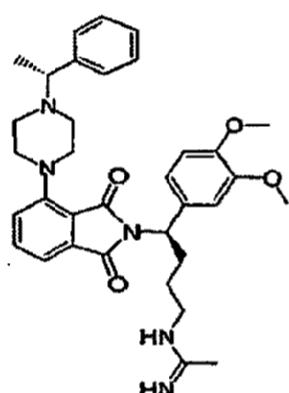
Compuesto 163



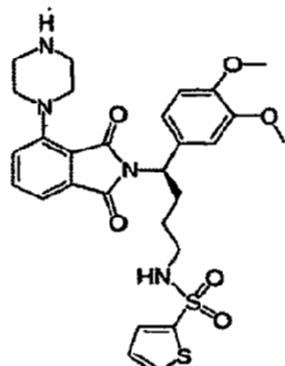
Compuesto 164



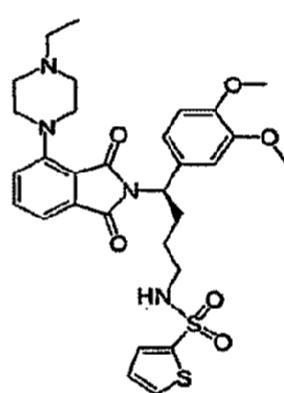
Compuesto 165



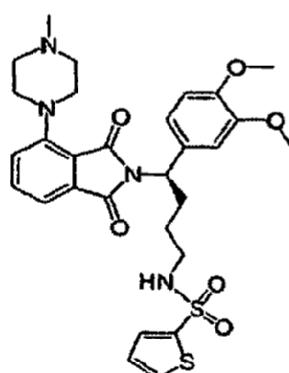
Compuesto 166



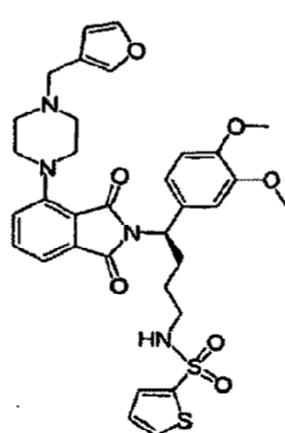
Compuesto 167



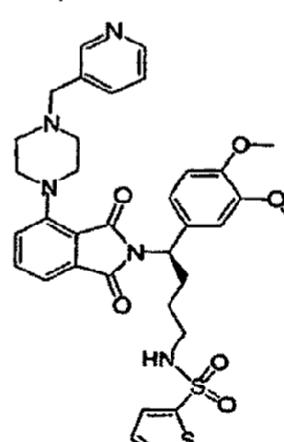
Compuesto 168



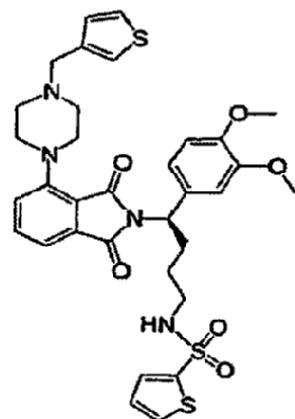
Compuesto 169



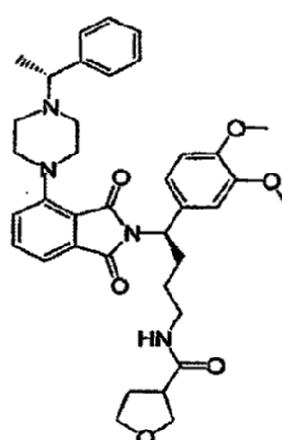
Compuesto 170



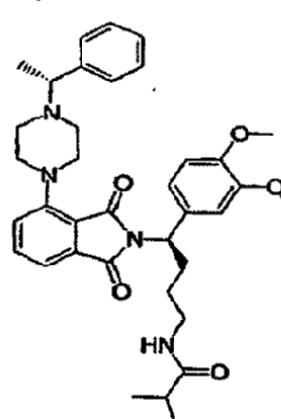
Compuesto 171



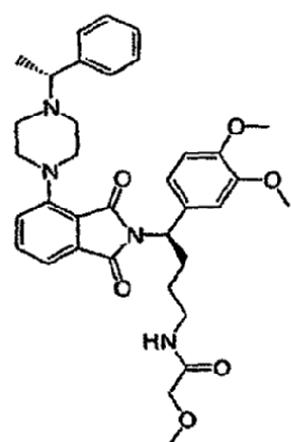
Compuesto 172



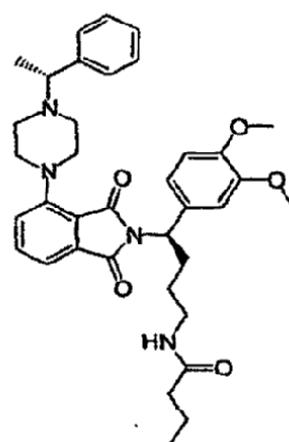
Compuesto 173



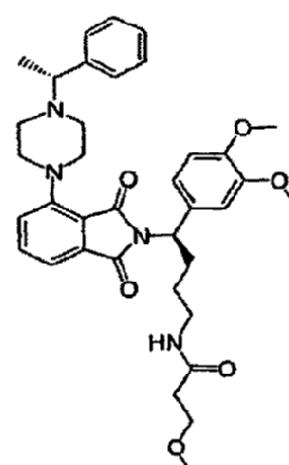
Compuesto 174



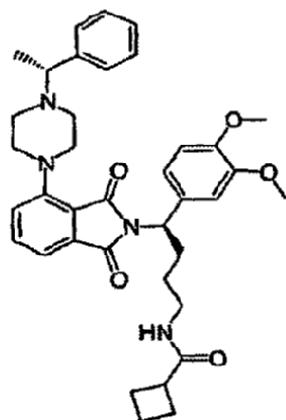
Compuesto 175



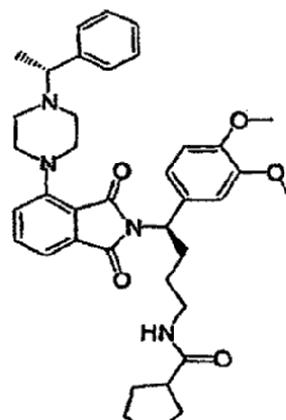
Compuesto 176



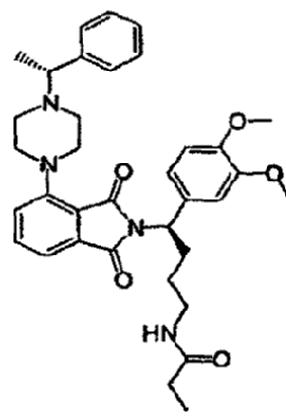
Compuesto 177



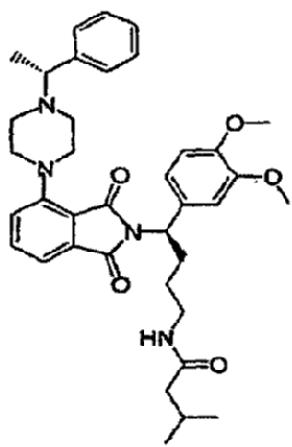
Compuesto 178



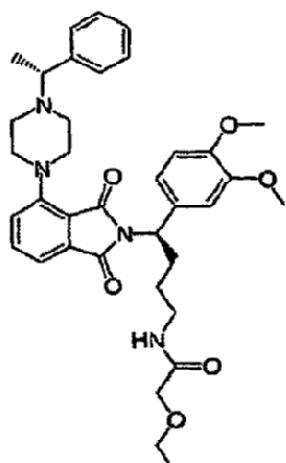
Compuesto 179



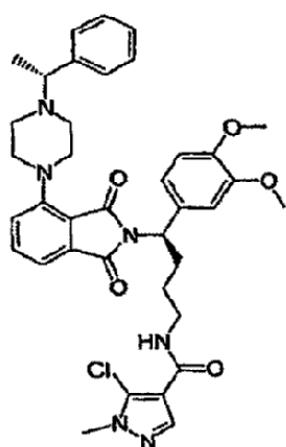
Compuesto 180



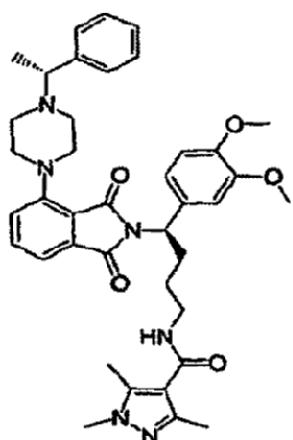
Compuesto 181



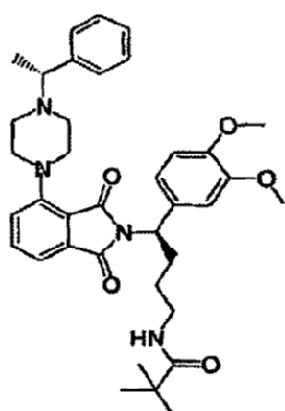
Compuesto 182



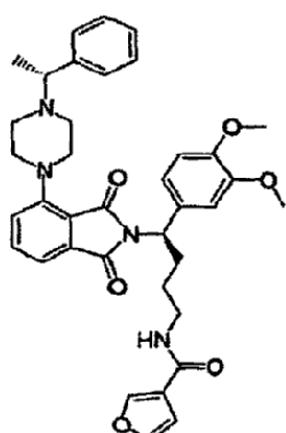
Compuesto 183



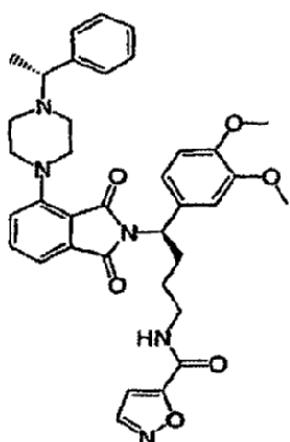
Compuesto 184



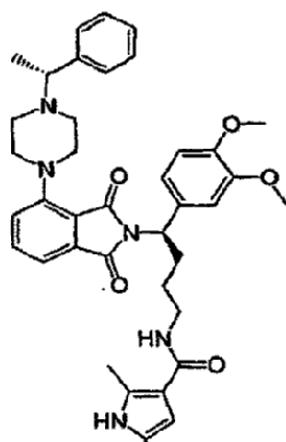
Compuesto 185



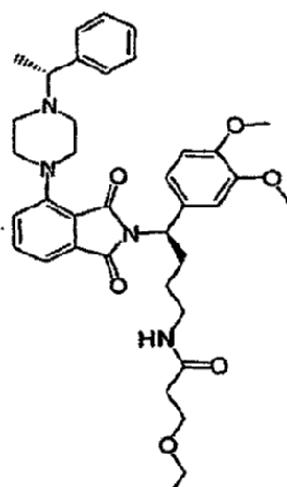
Compuesto 186



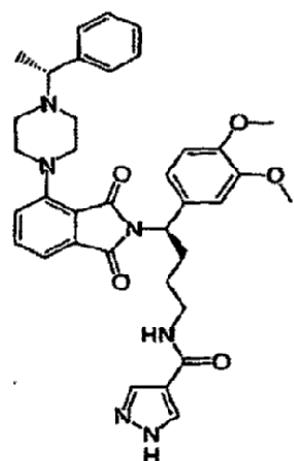
Compuesto 187



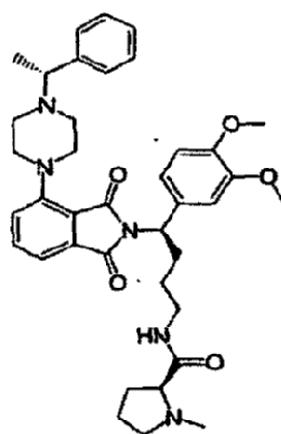
Compuesto 188



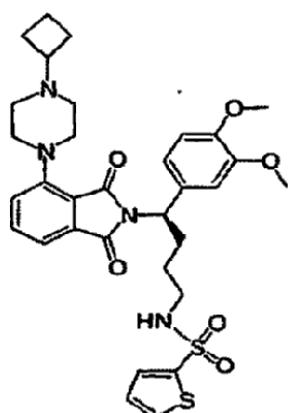
Compuesto 189



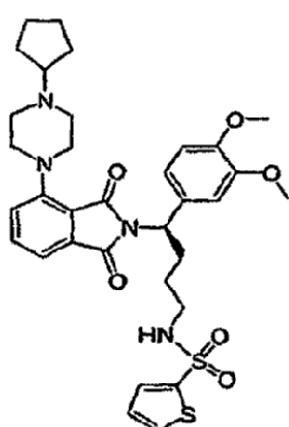
Compuesto 190



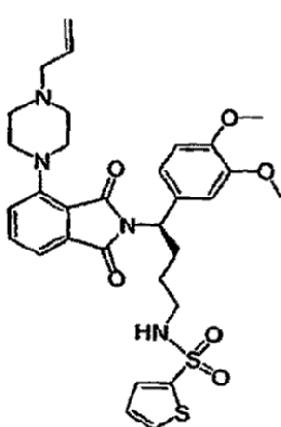
Compuesto 191



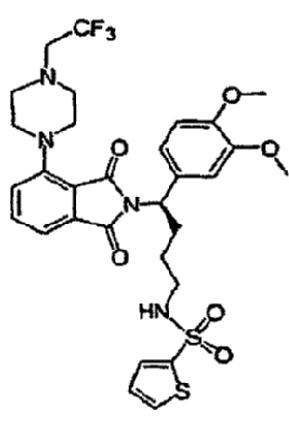
Compuesto 192



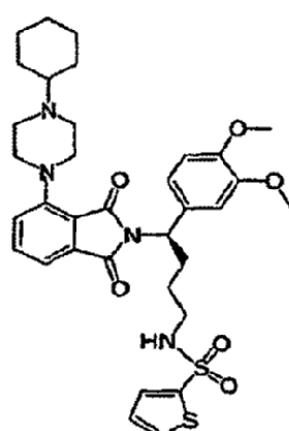
Compuesto 193



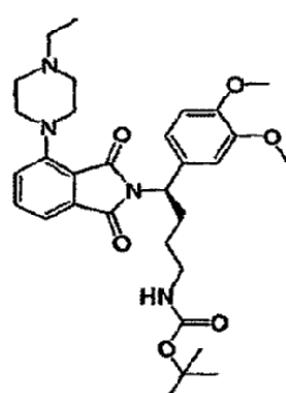
Compuesto 194



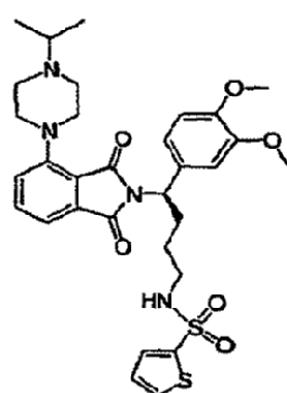
Compuesto 195



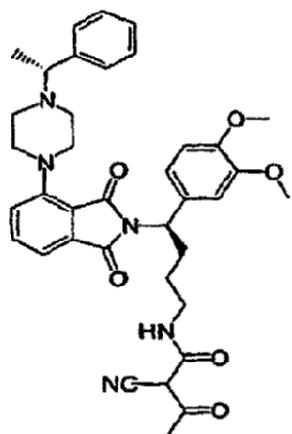
Compuesto 196



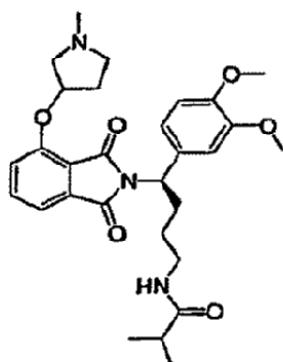
Compuesto 197



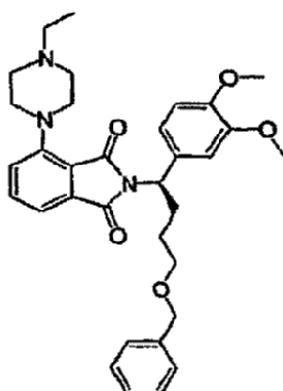
Compuesto 198



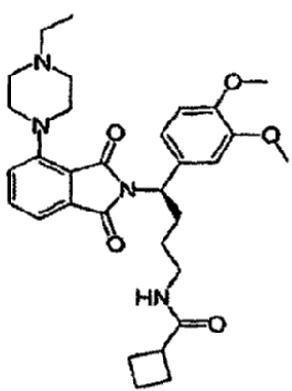
Compuesto 199



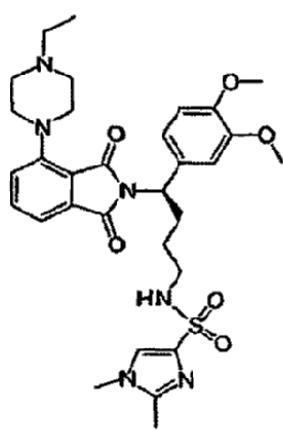
Compuesto 200



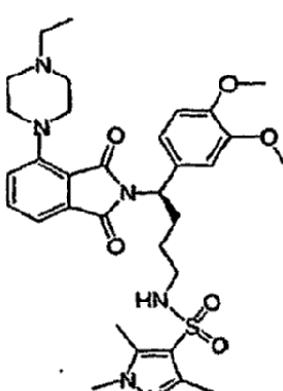
Compuesto 201



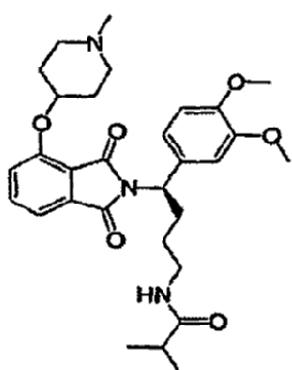
Compuesto 202



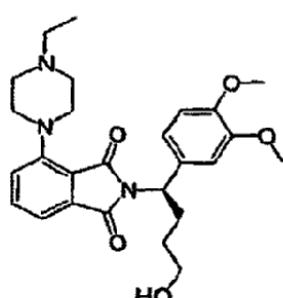
Compuesto 203



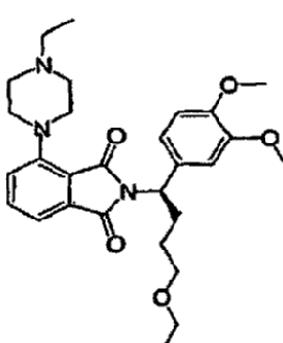
Compuesto 204



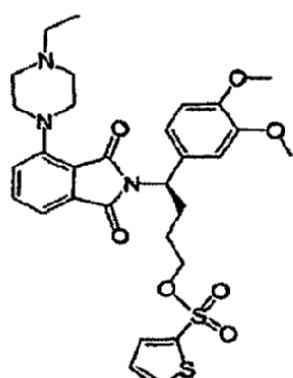
Compuesto 205



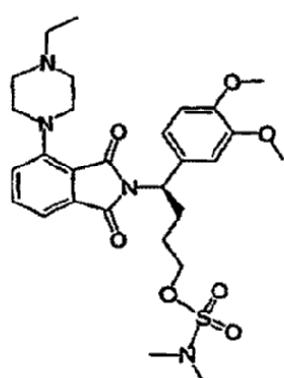
Compuesto 206



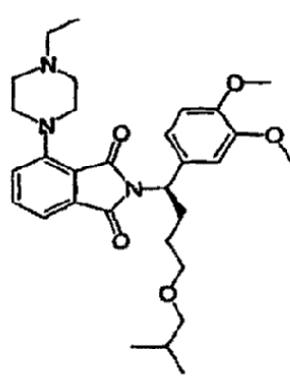
Compuesto 207



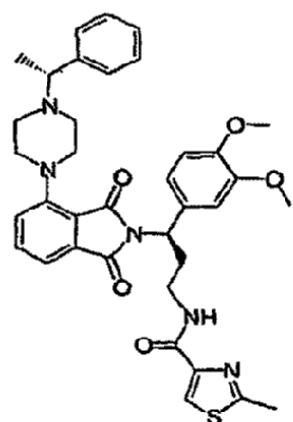
Compuesto 208



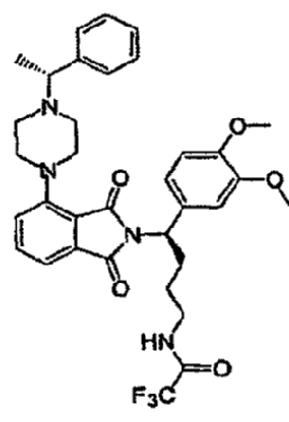
Compuesto 209



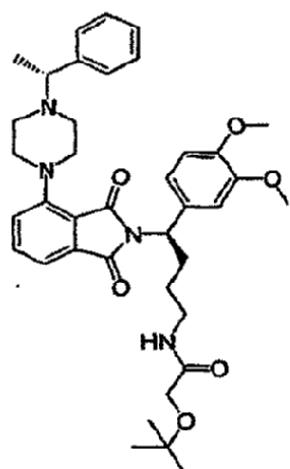
Compuesto 210



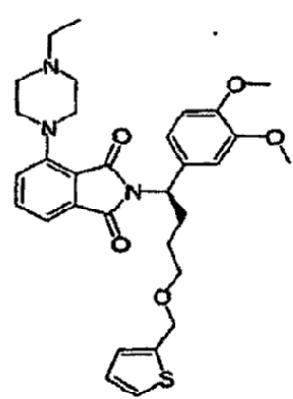
Compuesto 211



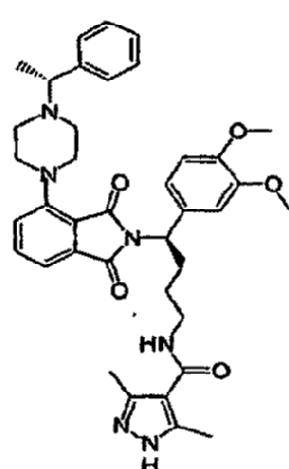
Compuesto 212



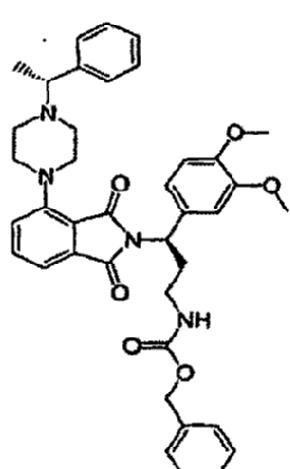
Compuesto 213



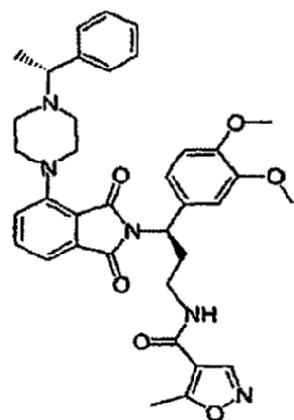
Compuesto 214



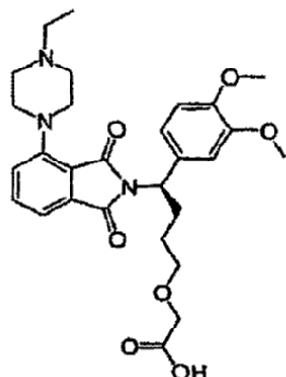
Compuesto 215



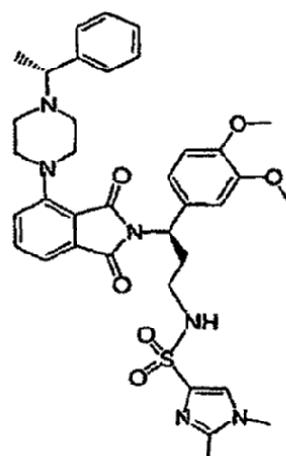
Compuesto 216



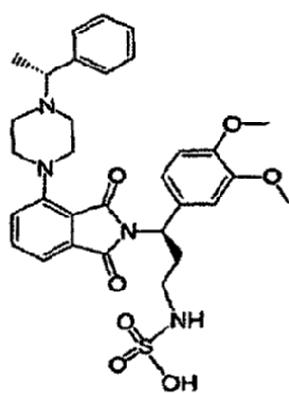
Compuesto 217



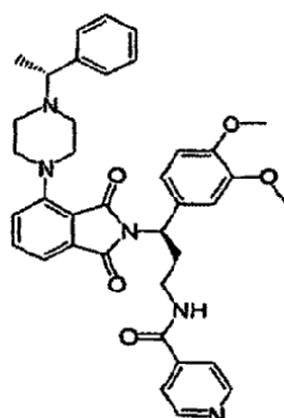
Compuesto 218



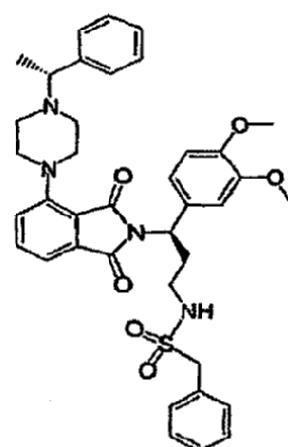
Compuesto 219



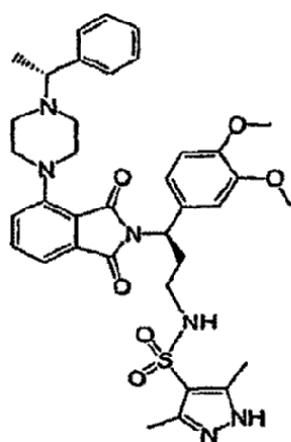
Compuesto 220



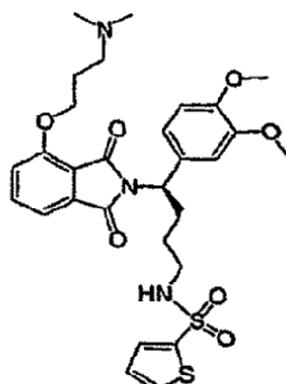
Compuesto 221



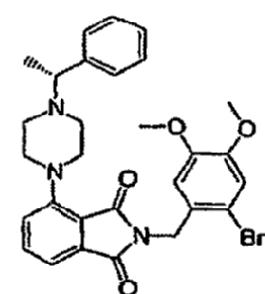
Compuesto 222



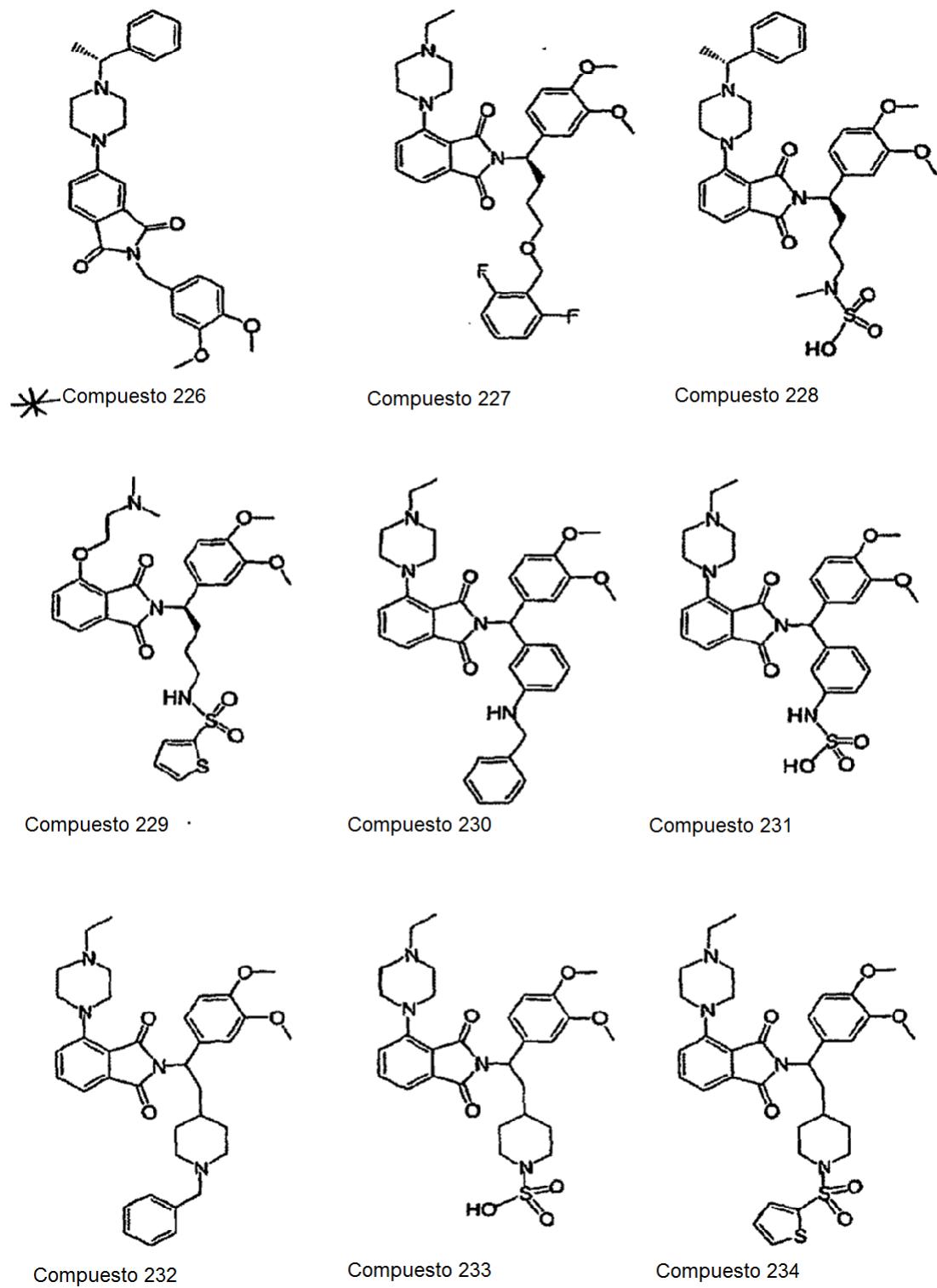
Compuesto 223

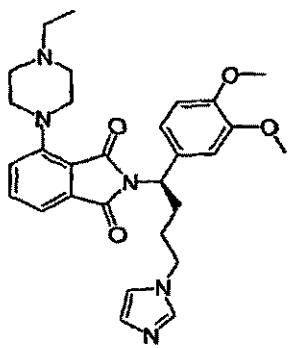


Compuesto 224

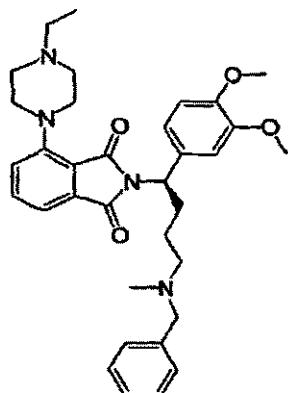


* Compuesto 225

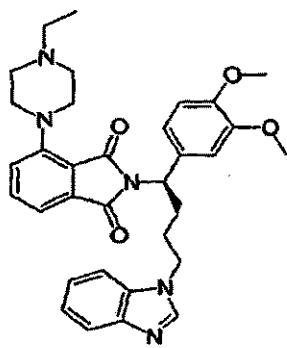




Compuesto 235



Compuesto 236



Compuesto 237

El Ejemplo 40a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 31, 33, 34, 36, 38, 40, 44, 46, 47, 52, 55, 56, 57, 60, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 40 descrito anteriormente en el presente documento.

5 El Ejemplo 40b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 40 descrito anteriormente en el presente documento.

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con la presente invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácidos que pueden estar formadas, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Adicionalmente, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Por lo tanto, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicollarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotonato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato.

10 Los ácidos y bases representativos que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes: ácidos incluyendo ácido acético, ácido 2,2-dicloroácido, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, ácido 15 cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido 20 etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido 25 α-oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido 30 metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácido, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico; y bases incluyendo amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietylamo)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido sódico, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

35 La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de la presente invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que pueden convertirse fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido. Por lo tanto, en los procedimientos de tratamiento de la presente invención, el

5 término "administrar" abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto desvelado específicamente o con un compuesto que puede no haberse desvelado específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Formas de Compuesto

10 El término "forma" significa, en referencia a los compuestos de la presente invención, que los mismos pueden existir, sin limitación, una sal, estereoisómero, tautómero, cristalina, polimorfo, amorfo, solvato, hidrato, éster, forma de profármaco o metabolito. La presente invención abarca la totalidad de dichas formas de compuesto y mezclas de las mismas.

15 La expresión "forma aislada" significa, en referencia a los compuestos de la presente invención, que los mismos pueden existir en un estado esencialmente puro, tal como, sin limitación, un enantiómero, una mezcla racémica, un isómero geométrico (tal como un estereoisómero *cis* o *trans*), una mezcla de isómeros geométricos y similares. La presente invención abarca la totalidad de dichas formas de compuestos y mezclas de las mismas.

20 15 Ciertos compuestos de Fórmula (I) pueden existir en diversas formas estereoisoméricas o tautoméricas y mezclas de las mismas. La invención abarca la totalidad de dichos compuestos, incluyendo compuestos activos en la forma de enantiómeros esencialmente puros, mixtures mezclas racémicas y tautómeros.

25 20 Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para su uso en medicamentos, las "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos de la presente invención se refieren a formas salinas no tóxicas ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácidos que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto de acuerdo con la invención con una solución de un ácidos farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico.

30 35 Además, cuando los compuestos de la presente invención portan un resto ácidos, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales sólidas y potásicas; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados con, por ejemplo sales de amonio cuaternario. Por lo tanto, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, camsilato (o canforsulfonato), carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, fumarato, gluconato, glutamato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, yoduro, isotionato, lactato, malato, maleato, mandelato, mesilato, nitrato, oleato, pamoato, palmitato, fosfato/difosfato, salicilato, estearato, sulfato, succinato, tartrato, tosilato.

35 40 La invención incluye compuestos de diversos isómeros y mezclas de los mismos. El término "isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular pero difieren en propiedades físicas y/o químicas. Dichas sustancias tiene el mismo número y clase de átomos pero diferente estructura. La diferencia estructural puede ser en constitución (isómeros geométricos) o en una capacidad para girar en el plano de luz de luz polarizada (estereoisómeros).

40 45 La expresión "isómero óptico" se refiere a isómeros de constitución idéntica que se diferencian únicamente en la disposición espacial de sus grupos. Los isómeros ópticos giran en el plano de la luz polarizada en diferentes direcciones. La expresión "actividad óptica" se refiere al grado en el que gira un isómero óptico entorno al plano de la luz polarizada.

45 50 La expresión "racemato" o "mezcla racémica" se refiere a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, en la que cada una de las especies aisladas gira en el plano de luz polarizada en dirección opuesta de manera que la mezcla es desprovista de actividad óptica.

50 55 El término "enantiómero" se refiere a un isómero que tiene una imagen specular no superponible. El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros.

55 El término "quiral" se refiere a una molécula en la que, en una configuración dada, no puede superponerse sobre su imagen specular. Esto contrasta con moléculas quirales que puede superponerse sobre sus imágenes especulares.

Se ha considerado que la invención incluya las formas tautoméricas de todos los compuestos de Fórmula I. Además, para realizaciones quirales de la invención, se ha considerado que la invención incluya enantiómeros puros, mezclas racémicas, así como mezclas de enantiómeros que tengan del 0,001% al 99,99% de exceso enantiomérico. Además, algunos de los compuestos representados por la fórmula I pueden ser profármacos, es decir, derivados de

un fármaco que poseen capacidad de liberación y valores terapéuticos superiores en comparación con el fármaco activo. Los profármacos se transforman en fármacos activos mediante procesos químicos o enzimáticos *in vivo*.

Las dos versiones distintas de imagen espectral de la molécula quirial también se conocen como levo (levógiro), abreviado L, o dextro (dextrógiro), abreviado D, dependiendo de la manera en la que giren la luz polarizada. Los 5 símbolos "R" y "S" representan la configuración de los grupos en torno a un átomo o átomos carbono estereogénicos.

Un ejemplo de una forma enriquecida enantioméricamente aislada de una mezcla racémica incluye un enantiómero dextrógiro, en el que la mezcla está sustancialmente libre del enantiómero levógiro. En este contexto, sustancialmente libre significa que el isómero levógiro puede, en un intervalo, comprender menos del 25% de la 10 mezcla, menos del 10%, menos del 5%, menos del 2% o menos del 1% de la mezcla de acuerdo con la fórmula:

$$\% \text{ de levógiro} = \frac{\text{(masa levógiro)}}{\text{(masa dextrógiro)} + \text{(masa levógiro)}} \times 100$$

De forma análoga, un ejemplo de una forma enriquecida enantioméricamente aislada de una mezcla racémica incluye un enantiómero levógiro, en el que la mezcla está sustancialmente libre del isómero dextrógiro. En este contexto, sustancialmente libre significa que el isómero dextrógiro puede, en un intervalo, comprender menos del 25% de la mezcla, menos del 10%, menos del 5%, menos del 2% o menos del 1% de la mezcla de acuerdo con la 15 fórmula:

$$\% \text{ de dextrógiro} = \frac{\text{(masa dextrógiro)}}{\text{(masa dextrógiro)} + \text{(masa levógiro)}} \times 100$$

"Isómero geométrico" se refiere a isómeros que se diferencian en la orientación de los átomos sustituyentes en relación a un doble enlace carbono-carbono, a un anillo cicloalquilo o a un sistema bicíclico puenteado. Los átomos 20 sustituyentes (distintos de hidrógeno) en cada lado de un doble enlace carbono-carbono pueden estar en una configuración E o Z. En la configuración "E", los sustituyentes están en lados opuestos en relación al doble enlace carbono-carbono. En la configuración "Z", los sustituyentes están orientados en el mismo lado en relación al doble enlace carbono-carbono.

Los átomos sustituyentes (distintos de hidrógeno) acoplados a un sistema de anillos pueden estar en una 25 configuración cis o trans. En la configuración "cis", los sustituyentes están en el mismo lado en relación al plano del anillo; en la configuración "trans", los sustituyentes están en lados opuestos en relación al plano del anillo. Los compuestos que tienen una mezcla de especies "cis" y "trans" se designan "cis/trans".

Los descriptores isoméricos ("R," "S," "E" y "Z") indican configuraciones atómicas en relación a la molécula central y pretenden usarse como se define en la bibliografía.

30 Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales, tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica o pueden prepararse enantiómeros individuales tanto por síntesis estereoespecífica como por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros de componente por técnicas convencionales, tales como la formación de pares diastereoméricos por 35 formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluol-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluol-l-tartárico seguido de cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de amidas o ésteres diastereoméricos, seguido de separación cromatográfica y retirada del auxiliar quirial. Como alternativa, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quirial.

40 Además, compuestos de la presente invención pueden tener al menos una forma cristalina, polimorfa o amorfa. La pluralidad de dichas formas se incluye en el alcance de la invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes (por ejemplo, ésteres orgánicos, tales como etanolato y similares). La pluralidad de dichos solvatos también pretende incluirse dentro del alcance de la presente invención.

45 Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos reactivos o sensibles en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los que se describen en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando procedimientos conocidos de la técnica.

50 Incluso aunque los compuestos de la presente invención (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y

solvatos farmacéuticamente aceptables) pueden administrarse solos, se administrarán generalmente en mezcla con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico seleccionado con respecto a la ruta de administración pretendida y a la práctica farmacéutica o veterinaria habitual. Por lo tanto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y veterinarias que comprenden compuestos de Fórmula (I) y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

A modo de ejemplo, en las composiciones farmacéuticas y veterinarias de la presente invención, los compuestos de la presente invención se pueden mezclar con cualquier aglutinante o aglutinantes, lubricante o lubricantes, agente o agentes de suspensión, agente o agentes de revestimiento y/o agente o agentes solubilizantes adecuados.

Se pueden administrar comprimidos o cápsulas de los compuestos de forma única o dos o más al mismo tiempo, según sea apropiado. También es posible administrar los compuestos en formulaciones de liberación sostenida.

Como alternativa, los compuestos de la Fórmula general (I) se pueden administrar mediante inhalación o en forma de un suppositorio o suppositorio vaginal o los mismos se pueden aplicar por vía tópica en forma de una loción, solución, crema, ungüento o polvos de uso de externo. Un medio alternativo de administración transdérmica es mediante el uso de un parche dérmico. Por ejemplo, los mismos se pueden incluir en una crema que consiste en una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. Los mismos también se pueden incluir, en una concentración de entre el 1 y el 10% en peso, en un ungüento que consiste en una cera blanca o una base de parafina suave blanca junto con estabilizantes y conservantes según sea necesario.

Para algunas aplicaciones, preferentemente las composiciones se administran por vía oral en forma de comprimidos que contienen excipientes tales como almidón o lactosa o en cápsulas u óvulos en solitario o en mezcla con excipientes o en forma de elixires, soluciones o suspensiones que contienen agentes saporíferos o colorantes.

Las composiciones (así como los compuestos en solitario) también se pueden inyectar por vía parenteral, por ejemplo por vía intracavernosa, por vía intravenosa, por vía intramuscular o por vía subcutánea. En este caso, las composiciones comprenderán un vehículo o diluyente adecuado.

Para administración parenteral, las composiciones se usan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales o monosacáridos suficientes para hacer que la solución sea isotónica con la sangre.

Para administración bucal o sublingual las composiciones se pueden administrar en forma de comprimidos o grageas que se pueden formular de una manera convencional.

A modo de ejemplo adicional, las composiciones farmacéuticas y veterinarias que contienen uno o más de los compuestos de la invención descritos en el presente documento como el ingrediente activo se pueden preparar mezclando de forma íntima el compuesto o compuestos con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas farmacéuticas de formación de compuestos convencionales. El vehículo puede tener una diversidad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Por tanto para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceite, alcoholes, agentes saporíferos, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también se pueden revestir con sustancias tales como azúcares o pueden llevar un revestimiento entérico de forma de modular el sitio principal de absorción. Para administración parenteral el vehículo habitualmente consistirá en agua estéril y se pueden añadir otros ingredientes para aumentar la solubilidad o conservación. Las suspensiones o soluciones inyectables también se pueden preparar utilizando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados.

De forma provechosa, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria única o la dosis diaria se puede administrar en dosis divididas en dos, tres o cuatro veces al día. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados o a través de parches transdérmicos bien conocidos por los expertos en la materia. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosis, por supuesto, será continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

También es evidente para un experto en la materia que la dosis terapéuticamente eficaz de compuestos activos de la invención o una composición farmacéutica de los mismos variará de acuerdo con el efecto deseado. Por lo tanto, las dosis óptimas que se tienen que administrar se pueden determinar fácilmente y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación y el progreso de la patología. Adicionalmente, los factores asociados con el sujeto particular que se está tratando, incluyendo la edad del sujeto, el peso, la dieta y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Las dosis anteriores son por tanto ilustrativas del caso promedio. Puede haber, por supuesto, casos individuales en los que se requieran intervalos de dosis más elevados o más bajos y los mismos están dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones y regímenes de dosificación anteriores o por medio de aquellas composiciones y regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que sea necesario el uso de los compuestos de la invención como analgésicos para un sujeto que los necesita.

5 La invención también proporciona un envase o kit farmacéutico o veterinario que comprende uno o más recipientes cargados con uno más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas y veterinarias de la invención. Opcionalmente asociados con tales recipientes puede haber un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la preparación, el uso o la venta de productos farmacéuticos o biológicos, aviso que refleja la aprobación por la agencia de la preparación, uso o venta para administración humana.

10 La presente invención incluye el uso de un compuesto presente en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno mediado por Urotensina II.

La presente invención también se refiere a compuestos para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno mediado por Urotensina II. Una realización de la presente invención es un compuesto para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno que incluye, pero sin limitación, hipertensión vascular, insuficiencia cardíaca, 15 ateroesclerosis, insuficiencia renal, nefrotoxicidad y diarrea causadas por agentes antineoplásicos, post infarto de miocardio, hipertensión/fibrosis pulmonar, diabetes e indicaciones del SNC que incluyen dolor, Alzheimer, convulsiones, depresión, migraña, psicosis, ansiedad, déficit neuromuscular y apoplejía.

20 El presente procedimiento de uso de los antagonistas del receptor de Urotensina II para reducir diarrea y nefrotoxicidad inducidas por agentes antineoplásicos es aplicable en cualquier situación en la que se estén administrando agentes antineoplásicos (tales como cisplatino, cis-diaminadichloroplatino) para tratar cánceres o tumores. Sin embargo, la mayoría de las veces los antagonistas de UII se usan cuando los tumores o cánceres que se están tratando son aquellos de malignidades sólidas, en particular aquellos de la vejiga, cérvix, pulmón, ovario y testículo tal como tumor testicular; cáncer de la vejiga; tumor ureteral pielonefrítico, cáncer prostático; cáncer ovárico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer esofágico, cáncer cervical; 25 neuroblastoma; cáncer gástrico; cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer óseo; linfoma no de Hodgkin; tumores de cerebro, endometrio, tracto gastrointestinal superior, cabeza y cuello y timo; neuroblastoma; y sarcoma de hueso y tejido blando.

30 Datos recientes (American Heart Association Scientific Sessions 2005, "SB-611812 in the treatment of heart failure", por Nicolas Bousette en el Hospital General de Montreal, Canadá) han demostrado que los antagonistas de receptores de Urotensina II pueden ser útiles para mejorar la función cardíaca y para remodelación cardíaca asociada con insuficiencia cardíaca crónica (ICC).

35 Una cantidad terapéuticamente eficaz para su uso en los presentes compuestos o una composición farmacéutica de los mismos comprende un intervalo de dosis desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 3000 mg, desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 500 mg o desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg de ingrediente activo en un régimen de aproximadamente 1 a 4 veces por día para un ser humano promedio (70 kg); sin embargo, es evidente para un experto en la materia que la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto activo de la invención variará a medida que varían las afecciones que se estén tratando.

40 Las dosis óptimas de los compuestos de Fórmula (I) que se tienen que administrar para el tratamiento de o prevención de trastornos mediados por Urotensina II se pueden determinar fácilmente por los expertos en la materia y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación y el progreso de la patología. Además, los factores asociados con el paciente particular que se está tratando, incluyendo edad, peso, dieta del paciente y momento de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosis.

45 Para administración oral, una composición farmacéutica se proporciona preferentemente en la forma de comprimidos que contienen 0,01, 10,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis para el sujeto que se tiene que tratar.

Ejemplo 41 de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos como se describen en el presente documento seleccionados entre el grupo que consiste en: (los compuestos marcados con un * no son realizaciones de la invención según se reivindica)

50	Compuesto	Nombre
	* 1	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	2	2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	3	2-[(<i>S</i>)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	4	(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
55	* 5	4-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
	* 6	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	* 7	4-(8-bencil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,

8	2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
* 9	4-(8-bencil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-cloro-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
* 10	4-cloro-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-7-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
11	4-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(5,6-dimetoxi-indan-1-il)-isoindol-1,3-diona,
5 * 12	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
* 13	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(1-fenil-propil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
* 14	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(1 <i>S</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
* 15	2-(4-hidroxi-3-metoxi-bencil)-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
* 16	4-[4-(2,6-difluoro-bencil)-piperazin-1-il]-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
10 * 17	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(3-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
* 18	2-(4-etoxi-3-metoxi-bencil)-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
19	4-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
20	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-(4-indan-1-il-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
21	2-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
15 * 22	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-(4-fenetil-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona
* 23	4-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(1,3,5-trimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-ilmetil)-isoindol-1,3-diona,
* 24	4-[4-(2,4-difluoro-bencil)-piperazin-1-il]-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
* 25	4-(8-bencil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-isoindol-1,3-diona,
* 26	4-(8-bencil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
20 * 27	4-[4-(ciclopropil-fenil-metil)-piperazin-1-il]-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
* 28	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(1-metil-1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
* 29	4-[4-(2,5-difluoro-bencil)-piperazin-1-il]-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
30	ácido (<i>S</i>)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propiónico,
25 * 31	4-[4-(2-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
* 32	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[8-(1-fenil-etil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-isoindol-1,3-diona,
* 33	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(2-metil-bencil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
* 34	4-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
* 35	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(1-fenil-prop-2-inil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
30 * 36	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(3-metil-bencil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
* 37	4-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-(2-bencilamino-ciclohexilamino)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
* 38	2-[4-(2-(3,4-dimetoxi-bencil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-benzonitrilo,
* 39	4-(8-bencil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-piridin-4-ilmetil-isoindol-1,3-diona,
* 40	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(4-metil-bencil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
35 * 41	2-(3-metoxi-4-propoxi-bencil)-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
* 42	(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(4-bencil-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
* 43	4-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(2-piridin-4-il-etil)-isoindol-1,3-diona,
* 44	4-[4-(3-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
* 45	4-(8-bencil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(3,5-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
40 * 46	4-[4-(3,5-difluoro-bencil)-piperazin-1-il]-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
* 47	4-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(3-imidazol-1-il-propil)-isoindol-1,3-diona,
* 48	4-(2-bencilamino-etylamino)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
49	2-[3,4-dimetoxi-fenil)-fenil-metil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
* 50	4-(8-bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
45 * 51	(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[3,5-dimetil-4-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
* 52	4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
* 53	4-[2-(bencil-metil-amino)-etoxi]-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
* 54	4-(2-bencilamino-etoxi)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona.
* 55	4-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-ilmetil)-isoindol-1,3-diona,
50 * 56	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(3,4-dimetoxi-bencil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
* 57	4-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
* 58	4-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(2-metoxi-piridin-4-ilmetil)-isoindol-1,3-diona,
* 59	4-(8-bencil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-piridin-2-ilmetil-isoindol-1,3-diona,
* 60	4-(4-isobutil-piperazin-1-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
55 61	4-(8-bencil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-isoindol-1,3-diona
* 62	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-(2-metanosulfonil-vinil)-7-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
63	2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-dimetilamino-etil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
64	2-[2-amino-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
60 65	éster terc-butílico del ácido (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-carbámico,
66	2-[4-amino-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
67	N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-metanosulfonamida,
65 68	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido tiofen-2-sulfónico,

	69	éster terc-butílico del ácido (5-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-pentil)-carbámico,
	70	2-[5-amino-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-pentil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
5	71	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-sulfónico,
	72	éster terc-butílico del ácido (2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-(1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etyl)-carbámico,
	73	éster terc-butílico del ácido (3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-(1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propil)-carbámico,
10	74	(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-(1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etyl)-amida del ácido tiofen-2-sulfónico,
	75	(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-amida del ácido tiofen-2-sulfónico,
	* 76	4-(1-bencil-piperidin-4-il)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
15	* 77	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(5-metil-furan-2-il)metil]-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	* 78	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-(4-furan-3-il)metil-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	* 79	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-(4-piridin-3-il)metil-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	* 80	4-(4-ciclopentilmetil-piperazin-1-il)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
	* 81	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-(4-tiofen-2-il)metil-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
20	* 82	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-(4-isobutil-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
	* 83	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-(4-tiofen-3-il)metil-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	* 84	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-(4-piridin-2-il)metil-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	* 85	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	* 86	(<i>E</i>)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(2-metil-but-2-enil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
25	* 87	4-(4-adamantan-2-il)-piperazin-1-il]-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
	88	éster metílico del ácido 5-{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butilsulfamoil)-4-metoxi-tiofen-3-carboxílico,
	89	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 5-metil-2-trifluorometil-furan-3-sulfónico,
30	90	éster metílico del ácido 5-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butilsulfamoil)-furan-2-carboxílico,
	91	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})butil)-amida del ácido 1,3,5-trimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,
	92	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})butil)-amida del ácido 4-bencenosulfonil-tiofen-2-sulfónico,
	93	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})butil)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico,
	94	éster metílico del ácido 3-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butilsulfamoil)-tiofen-2-carboxílico,
40	95	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})butil)-amida del ácido 5-isoxazol-3-il-tiofen-2-sulfónico,
	96	N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})butil)-bencenosulfonamida,
	97	N-[5-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida,
45	98	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})butil)-amida del ácido 1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-sulfónico,
	99	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})butil)-amida del ácido 2,5-dimetil-furan-3-sulfónico,
50	100	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})butil)-amida del ácido 5-bromo-tiofen-2-sulfónico,
	101	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})butil)-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,
	102	N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-ethyl)-2-piridin-4-il-acetamida,
55	103	N-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})propil)-2-piridin-4-il-acetamida,
	104	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})butil)-amida del ácido tiofen-3-carboxílico,
60	105	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})butil)-amida del ácido tiofen-3-sulfónico,
	106	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})butil)-amida del ácido piridin-3-sulfónico,
	107	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})butil)-amida del ácido piridin-2-sulfónico,
65	108	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})butil)-amida del ácido 4-(1-fenil-2-sulfónato)-1 <i>H</i> -pirazol-2-il-

		butil)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-sulfónico, (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido quinolin-8-sulfónico,
5	110	N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-C-metanosulfonil-metanosulfonamida,
	111	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido 2-fenil-etenosulfónico,
	112	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico,
10	113	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido 2,5-dicloro-tiofen-3-sulfónico,
	114	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido 1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-4-sulfónico,
15	115	N'-[(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil]-N,N-dimetil-sulfamida,
	116	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido benzo[b]tiofen-3-sulfónico,
	117	N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-C-fenil-metanosulfonamida,
20	118	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
	119	4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>S</i>)-tiofen-2-sulfónico,
25	120	1-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-3-tiofen-2-il-urea,
	121	1-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-(1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propil)-3-tiofen-2-il-urea,
	122	N'-[(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil]-sulfamida,
30	123	2-[1,2-bis-(3,4-dimetoxi-fenil)-etyl]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	124	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-2,4-dimetil-tiazol-5-sulfónico,
	125	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,
35	126	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metil-tiofen-2-sulfónico,
	127	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-2,3-dimetil-3 <i>H</i> -imidazol-4-sulfónico,
40	128	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,
	129	ácido (<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-sulfámico,
	130	(<i>R</i>)-N-[5-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butilsulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida.
45	131	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-2,5-dimetil-tiofen-3-sulfónico,
	132	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,
50	133	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1,1-dioxo-tetrahidro-1 <i>λ</i> ⁶ -tiofen-3-sulfónico,
	134	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-etyl-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,
	135	4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico (,
55	136	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,
	137	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico,
60	138	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metil-isoxazol-4-sulfónico,
	139	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico;
	140	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-4-sulfónico,
65	141	(<i>R</i>)-N'-[(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil]-sulfamida,

	142	(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(piridin-2-ilamino)-butil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	143	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2-dimetilamino-acetamida,
5	144	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico,
	145	(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(pirimidin-2-ilamino)-butil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
10	146	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-guanidina,
	147	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico,
	148	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-5-sulfamoil-1H-pirrol-2-carboxílico,
15	149	(<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-acetil-pirrolidin-2-carboxílico,
	150	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-piridin-2-carboxílico,
20	151	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-nicotinamida,
	152	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico,
	153	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico,
25	154	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-isonicotinamida,
	155	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-tetrahidro-furan-2-carboxílico,
30	156	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-2-metil-tiazol-4-carboxílico,
	157	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metanosulfonil-tiofen-2-carboxílico,
	158	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico,
35	159	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metil-isoxazol-3-carboxílico,
	160	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-piridazin-4-carboxílico,
40	161	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico,
	162	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-4,5-dimetil-furan-2-carboxílico,
	163	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-tiazol-4-carboxílico,
45	164	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico,
	165	(<i>R</i>)-2-[4-(4,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilamino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
50	166	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-acetamidina,
	167	[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
	168	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
55	169	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
	170	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-furan-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
60	171	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[1,3-dioxo-4-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
	172	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[1,3-dioxo-4-(4-tiofen-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
	173	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-tetrahidro-furan-3-carboxílico,
65	174	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-isobutiramida,

	175	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2-metoxi-acetamida.
	176	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-butiramida,
5	177	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-metoxi-propionamida,
	178	del ácido (<i>R</i>)-ciclobutanocarboxílico (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-ciclopantanocarboxílico,
10	179	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-ciclopantanocarboxílico,
	180	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-propionamida,
	181	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-metil-butiramida,
15	182	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2-etoxi-acetamida,
	183	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico,
20	184	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-carboxílico,
	185	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2,2-dimetil-propionamida,
	186	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-furan-3-carboxílico,
25	187	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-isoxazol-5-carboxílico,
	188	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
30	189	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-etoxi-propionamida,
	190	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1H-pirazol-4-carboxílico,
	191	(<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>S</i>)-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico,
35	192	[4-[4-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico.
	193	[4-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
40	194	[4-[4-(4-alil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico.
	195	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
	196	[4-[4-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
45	197	éster terc-butílico del ácido (<i>R</i>)-{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-carbámico,
	198	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
50	199	(<i>R</i>)-2-ciano-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-oxo-butiramida,
	200	(<i>R</i>)-N-{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxy)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-isobutiramida,
	201	(<i>R</i>)-2-[4-benciloglio-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
55	202	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-ciclobutanocarboxílico,
	203	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico,
	204	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
60	205	(<i>R</i>)-N-{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxy)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-isobutiramida,
	206	(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-hidroxi-butil]-4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
65	207	(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-etoxy-butil]-4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
	208	4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil éster del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
	209	4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil éster del

210 211 ácido (*R*)-dimetil-sulfámico,
 211 (R)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-isobutoxi-butil]-4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
 212 (3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-
 5 propil)-amida del ácido (*R*)-2-metil-tiazol-4-carboxílico,
 212 (R)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-
 213 il}-butil)-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 213 (R)-2-terc-butoxi-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-
 10 dihidro-isoindol-2-il}-butil)-acetamida,
 214 (R)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(tiofen-2-ilmetoxi)-butil]-4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
 215 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-phenyl-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-
 10 butil)-amida del ácido (*R*)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxílico,
 216 éster bencílico del ácido (*R*)-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-
 15 il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-carbámico,
 217 (3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-
 217 propil)-amida del ácido (*R*)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico,
 218 ácido (*R*)-{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butoxi}-
 218 acético,
 219 (3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-
 20 propil)-amida del ácido (*R*)-1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-sulfónico,
 220 ácido (*R*)-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-
 220 isoindol-2-il}-propil)-sulfámico,
 221 (R)-N-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-
 222 il}-propil)-isonicotinamida,
 222 (R)-N-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-
 25 il}-propil)-C-fenil-metanosulfonamida,
 223 del ácido (*R*)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfónico (3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-
 223 fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-amida,
 224 {4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(3-dimethylamino-propoxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida
 224 del ácido (*R*)-tiofen-2-sulfónico,
 30 * 225 2-(2-bromo-4,5-dimetoxi-bencil)-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
 * 226 2-(3,4-dimetoxi-bencil)-5-[4-(1*R*)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
 227 (R)-2-[4-(2,6-difluoro-benciloxy)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-
 227 diona,
 228 ácido (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-
 35 isoindol-2-il}-butil)-metil-sulfámico,
 229 {4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del
 229 ácido (*R*)-tiofen-2-sulfónico,
 230 2-[3-bencilamino-fenil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
 231 ácido (3-{(3,4-dimetoxi-fenil)-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metil}-fenil)-
 40 sulfámico,
 232 2-[2-(1-bencil-piperidin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-ethyl]-4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
 233 ácido 4-{2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-ethyl}-
 233 piperidina-1-sulfónico,
 234 2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-ethyl]-4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-isoindol-
 45 1,3-diona,
 235 (R)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-imidazol-1-il-butil]-4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
 236 (R)-2-[4-(bencil-metil-amino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona, y
 237 (R)-2-[4-benzimidazol-1-il-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona.

50 El Ejemplo 41a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 17, 22, 23,
 24, 29, 31, 33, 34, 36, 38, 40, 44, 46, 47, 52, 55, 56, 57, 60, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 y 87, como se
 describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 41 descrito anteriormente en el presente
 documento.

El Ejemplo 41b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H
 están excluidos del Ejemplo 41 descrito anteriormente en el presente documento.

55 El Ejemplo 42 de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos como se
 describe en el presente documento, seleccionados entre el grupo que consiste en

(los compuestos marcados con un * no son realizaciones de la invención como se reivindica).

Compuesto	Nombre
* 1	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
2	2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
3	2-[(<i>S</i>)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
5 4	(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
* 5	4-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
* 6	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
* 7	4-(8-bencil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
8	2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
10 * 9	4-(8-bencil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-cloro-2-(3,4-dimetoxi bencil)-isoindol-1,3-diona,
* 10	4-cloro-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-7-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
11	4-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(5,6-dimetoxi-indan-1-il)-isoindol-1,3-diona,
* 12	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
* 13	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-14-(l-fenil-propil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
15 * 14	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(1 <i>S</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
* 15	2-(4-hidroxi-3-metoxi-bencil)-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
* 16	4-[4-(2,6-difluoro-bencil)-piperazin-1-il]-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
* 62	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-(2-metanosulfonil-vinil)-7-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
20 63	2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-dimetilamino-etil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
64	2-[2-amino-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
65	éster terc-butílico del ácido (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-carbámico,
25 66	2-[4-amino-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
67	N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-metanosulfonamida,
68	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido tiofen-2-sulfónico,
70	2-[5-amino-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-pentil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
* 76	4-(1-bencil-piperidin-4-il)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
* 77	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(5-metil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
* 78	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-(4-furan-3-ilmetil-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
* 83	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-(4-tiofen-3-ilmetil-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
* 86	(<i>E</i>)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(2-metil-but-2-enil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
35 * 87	4-(4-adamantan-2-il-piperazin-1-il)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
88	éster metílico del ácido 5-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butilsulfamoil)-4-metoxi-tiofen-3-carboxílico,
89	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 5-metil-2-trifluorometil-furan-3-sulfónico,
40 90	éster metílico del ácido 5-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butilsulfamoil)-furan-2-carboxílico,
91	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
92	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 4-bencenosulfonil-tiofen-2-sulfónico,
45 93	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico,
94	éster metílico del ácido 3-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 5-isoxazol-3-il-tiofen-2-sulfónico,
50 95	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 5-isoxazol-3-il-tiofen-2-sulfónico,
96	N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-bencenosulfonamida,
97	N-[5-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida,
98	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,
99	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 2,5-dimetil-furan-3-sulfónico,
60 100	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 5-bromo-tiofen-2-sulfónico,
101	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
102	N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-etyl)-2-piridin-4-il-acetamida,
65	

	103	N-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-2-piridin-4-il-acetamida,
	104	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
5	105	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido tiofen-3-sulfónico,
	106	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido piridin-3-sulfónico,
10	107	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido piridin-2-sulfónico,
	108	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-sulfónico,
	109	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido quinolin-8-sulfónico,
15	110	N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-C-metanosulfonil-metanosulfonamida,
	111	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 2-fenil-etenosulfónico,
20	112	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico,
	114	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico,
	115	N'-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)]-N,N-dimethyl-sulfamida,
25	117	N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-C-fenil-metanosulfonamida,
	118	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
30	119	4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>S</i>)-tiofen-2-sulfónico,
	120	1-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-tiofen-2-il-urea,
	121	1-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-3-tiofen-2-il-urea,
35	122	N'-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)]-sulfamida,
	123	2-[1,2-bis-(3,4-dimetoxi-fenil)-etyl]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	124	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-2,4-dimetil-tiazol-5-sulfónico,
40	125	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
	126	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metil-tiofen-2-sulfónico,
45	127	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-2,3-dimetil-3H-imidazol-4-sulfónico,
	128	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
	129	ácido (<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-sulfámico,
50	130	(<i>R</i>)-N-[5-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida,
	131	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-2,5-dimetil-tiofen-3-sulfónico,
55	132	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
	133	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1,1-dioxo-tetrahidro-1 ⁶ -tiofen-3-sulfónico,
	134	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-etyl-1H-pirazol-4-sulfónico,
60	135	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfónico,
	136	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico,
	138	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metil-isoxazol-4-sulfónico,
65	139	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-

		butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico,
140		(4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-4-sulfónico,
141	5	(<i>R</i>)-N'-[(4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)]-sulfamida,
142		(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-(piridin-2-ilamino)-butil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
143		(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2-dimetilamino-acetamida,
144	10	(4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico.
145		(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-(pirimidin-2-ilamino)-butil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
146	15	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-guanidina,
147		(4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxílico,
148		(4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-5-sulfamoil-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxílico,
149	20	(<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-acetil-pyrrolidin-2-carboxílico,
150		(4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-piridin-2-carboxílico,
151	25	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-nicotinamida,
152		(4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3-metil-3 <i>H</i> -imidazol-4-carboxílico,
153		(4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxílico,
154	30	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-isonicotinamida,
155		(4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-tetrahidro-furan-2-carboxílico,
156	35	(4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-2-metil-tiazol-4-carboxílico,
157		(4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metanosulfonil-tiofen-2-carboxílico,
158		(4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico,
159	40	(4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metil-isoxazol-3-carboxílico,
160		(4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-piridazin-4-carboxílico,
161	45	(4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-carboxílico,
162		(4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-4,5-dimetil-furan-2-carboxílico,
163		(4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-tiazol-4-carboxílico,
164	50	(4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico,
165		(<i>R</i>)-2-[4-(4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilamino)-1-(3,4-dimetoxy-fenil)-butil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
166	55	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-acetamida,
167		[4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
168		{4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
169	60	{4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-[4-(4-methyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
170		{4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-[4-(4-furan-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
171	65	{4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-[1,3-dioxo-4-(4-pyridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
172		{4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-[1,3-dioxo-4-(4-tiofen-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}

		amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
173		(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-tetrahidro-furan-3-carboxílico,
174	5	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-isobutiramida,
175		(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2-metoxi-acetamida,
176	10	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-butiramida,
177		(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-metoxi-propionamida,
178	15	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-ciclobutanocarboxílico,
179		(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-ciclopentanocarboxílico,
180	20	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-propionamida,
181		(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-metil-butiramida,
182	25	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2-ethoxy-acetamida,
183		(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico,
184	30	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-carboxílico,
185		(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2,2-dimetil-propionamida,
186	35	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-furan-3-carboxílico,
187		(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-isoxazol-5-carboxílico,
188	40	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
189		(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-ethoxy-propionamida,
190	45	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1H-pirazol-4-carboxílico,
191		(<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>S</i>)-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico,
192	50	[4-[4-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
193		[4-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
194	55	[4-[4-(4-alil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
196		[4-[4-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
197	60	éster terc-butílico del ácido (<i>R</i>)-{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-carbámico,
198		{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
199	65	(<i>R</i>)-2-ciano-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-oxo-butiramida,
201		(<i>R</i>)-2-[4-benciloxilo-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
202	206	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-ciclobutanocarboxílico,
203		{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico,
204	207	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
206		(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-hidroxi-butil]-4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
207		(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-ethoxy-butil]-4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
208	208	4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil éster del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
209	65	4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil éster del ácido (<i>R</i>)-dimetil-sulfámico,

211 (3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-amida del ácido (*R*)-2-metil-tiazol-4-carboxílico,
 212 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-phenyl)-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 5 213 (*R*)-2-terc-butoxi-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-acetamida,
 215 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (*R*)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxílico,
 10 216 éster bencílico del ácido (*R*)-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-carbámico,
 217 (3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-amida del ácido (*R*)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico,
 218 ácido (*R*)-{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butoxi}-acético,
 15 219 (3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-amida del ácido (*R*)-1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-sulfónico,
 220 ácido (*R*)-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-sulfámico,
 221 (*R*)-N-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-isonicotinamida,
 222 (*R*)-N-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-C-fenil-metanosulfonamida,
 223 (3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-amida del ácido (*R*)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfónico,
 25 224 {4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (*R*)-tiofen-2-sulfónico,
 227 (*R*)-2-[4-(2,6-difluoro-bencílico)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
 30 228 ácido (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-metil-sulfámico,
 229 {4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(2-dimetilamino-etoxy)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (*R*)-tiofen-2-sulfónico,
 230 2-[3-bencílamo-fenil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
 35 231 ácido (3-(3,4-dimetoxi-fenil)-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metil)-sulfámico,
 232 2-[2-(1-bencíl-piperidin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
 233 ácido 4-{2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-etil}-piperidina-1-sulfónico,
 234 2-{1-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-etil}-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
 40 235 (*R*)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-imidazol-1-il-butil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
 236 (*R*)-2-[4-(bencíl-metil-amino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona, y
 237 (*R*)-2-[4-benzoimidazol-1-il-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona.

45 El Ejemplo 42a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 16, 77, 78, 83, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 42 descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 42b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 42 descrito anteriormente en el presente documento.

50 El Ejemplo 43 de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos como se describe en el presente documento, seleccionados entre el grupo que consiste en

(los compuestos marcados con un * no son realizaciones de la invención como se reivindica)

Compuesto	Nombre
* 1	2-(3,4-dimetoxi-bencíl)-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
2	2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
55 3	2-[<i>(S</i>)-1-(3,4-dimetoxi-phénil)-etil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
4	(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
* 5	4-(4-bencíl-piperazin-1-il)-2-(3,4-dimetoxi-bencíl)-isoindol-1,3-diona,
* 6	2-(3,4-dimetoxi-bencíl)-4-[4-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
* 7	4-(8-bencíl-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(3,4-dimetoxi-bencíl)-isoindol-1,3-diona,
60 8	2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,

	* 9	4-(8-bencil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-cloro-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
	* 10	4-cloro-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-7-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	11	4-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(5,6-dimetoxi-indan-1-il)-isoindol-1,3-diona,
	* 12	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
5	* 13	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(1-fenil-propil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	* 14	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(1 <i>S</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	63	2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-dimetilamino-etyl]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	64	2-[2-amino-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etyl]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
10	65	éster terc-butílico del ácido (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-carbámico,
	66	2-[4-amino-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	67	N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-metanosulfonamida,
15	68	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-amida del ácido tiofen-2-sulfónico,
	70	2-[5-amino-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-pentil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	* 78	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-(4-furan-3-ilmetil-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
	* 83	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-(4-tiofen-3-ilmetil-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
20	* 86	(<i>E</i>)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(2-metil-but-2-enil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	* 87	4-(4-adamantan-2-il-piperazin-1-il)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
	88	éster metílico del ácido 5-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butilsulfamoil)-4-metoxi-tiofen-3-carboxílico,
	90	éster metílico del ácido 5-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butilsulfamoil)-furan-2-carboxílico,
25	91	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-amida del ácido 1,3,5-trimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,
	93	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico,
30	94	éster metílico del ácido 3-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butilsulfamoil)-tiofen-2-carboxílico,
	95	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-amida del ácido 5-isoxazol-3-il-tiofen-2-sulfónico,
	96	N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-bencenosulfonamida,
35	97	N-[5-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida,
	98	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-amida del ácido 1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-sulfónico,
40	99	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-amida del ácido 2,5-dimetil-furan-3-sulfónico,
	101	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,
	102	N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etyl)-2-piridin-4-il-acetamida,
45	103	N-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propil)-2-piridin-4-il-acetamida,
	104	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
50	105	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-amida del ácido tiofen-3-sulfónico,
	106	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-amida del ácido piridin-3-sulfónico,
	107	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-amida del ácido piridin-2-sulfónico,
55	108	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-sulfónico,
	109	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-amida del ácido quinolin-8-sulfónico,
60	110	N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-C-metanosulfonil-metanosulfonamida,
	111	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-amida del ácido 2-fenil-etenosulfónico,
	112	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico,
65	114	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-amida del ácido 1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-4-sulfónico,

115	N'-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)]-N,N-dimetil-sulfamida,
117	N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-C-fenil-metanosulfonamida,
5 118	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
119	4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>S</i>)-tiofen-2-sulfónico,
10 120	1-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-tiofen-2-il-urea,
121	1-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-3-tiofen-2-il-urea,
122	N'-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)]-sulfamida,
15 123	2-[1,2-bis-(3,4-dimetoxi-fenil)-etyl]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
124	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-2,4-dimetil-tiazol-5-sulfónico,
125	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
20 126	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metil-tiofen-2-sulfónico,
127	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-2,3-dimetil-3H-imidazol-4-sulfónico,
25 128	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
129	ácido (<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-sulfámico,
130	(<i>R</i>)-N-[5-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida,
30 131	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-2,5-dimetil-tiofen-3-sulfónico,
132	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
35 133	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1,1-dioxo-tetrahidro-1 <i>λ</i> ⁶ -tiofen-3-sulfónico,
134	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-etyl-1H-pirazol-4-sulfónico,
135	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfónico,
40 136	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico,
138	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metil-isoxazol-4-sulfónico,
45 139	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico,
140	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico,
141	(<i>R</i>)-N'-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-sulfamida,
50 142	(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(piridin-2-ilamino)-butil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
143	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2-dimetilamino-acetamida,
55 144	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico,
145	(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(pirimidin-2-ilamino)-butil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
146	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-guanidina,
60 147	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico,
148	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-5-sulfamoil-1H-pirrol-2-carboxílico,
149	(<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-acetil-pirrolidin-2-carboxílico,
65 150	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-acetil-pirrolidin-2-carboxílico,

		butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-piridin-2-carboxílico,
151		(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-nicotinamida,
152	5	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico,
153		(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico,
154	10	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-isonicotinamida,
155		(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-tetrahidro-furan-2-carboxílico,
156	15	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-2-metil-tiazol-4-carboxílico,
157		(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metanosulfonil-tiofen-2-carboxílico,
158	20	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico,
159		(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metil-isoxazol-3-carboxílico,
160	25	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-piridazin-4-carboxílico,
161		(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico,
162	30	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-4,5-dimetil-furan-2-carboxílico,
163		(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-tiazol-4-carboxílico,
164	35	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico,
165		(<i>R</i>)-2-[4-(4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilamino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
166	40	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-acetamida,
167		[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
168	45	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
169		{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
170	50	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-furan-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
171		{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[1,3-dioxo-4-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
172	55	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[1,3-dioxo-4-(4-tiofen-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
173		(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-tetrahidro-furan-3-carboxílico,
174	60	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-isobutiramida,
175		(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2-metoxi-acetamida,
176	65	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-butiramida,
177		(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-metoxi-propionamida,
178	70	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-ciclobutanocarboxílico,
179		(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-ciclopentanocarboxílico,
180	75	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-propionamida,
181		(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-metil-butiramida,
182	80	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2-etoxy-acetamida,
183		(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2-etoxy-acetamida,

		butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico,
184		(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-carboxílico,
185	5	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2,2-dimetil-propionamida,
186		(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-furan-3-carboxílico,
187		(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-isoxazol-5-carboxílico,
188	10	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)amida del ácido (<i>R</i>)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
189		(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-ethoxy-propionamida.
190	15	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1H-pirazol-4-carboxílico,
191		(<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})butil)-amida del ácido (<i>S</i>)-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico,
192		[4-[4-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
193	20	[4-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
194		[4-[4-(4-alil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
196	25	[4-[4-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
197		éster terc-butílico del ácido (<i>R</i>)-{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-carbámico,
198		{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
199	30	(<i>R</i>)-2-ciano-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-oxo-butiramida,
201		(<i>R</i>)-2-[4-benciloxy-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
202		{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-ciclobutanocarboxílico,
203	35	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico,
204		{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
206	40	(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-hidroxi-butyl]-4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
207		(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-ethoxy-butyl]-4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
208		4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil éster del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
209		4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil éster del ácido (<i>R</i>)-dimetil-sulfámico,
211	45	(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-amida del ácido (<i>R</i>)-2-metil-tiazol-4-carboxílico,
212		(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})butil)-2,2,2-trifluoro-acetamida,
213	50	(<i>R</i>)-2-terc-butoxi-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})butil)acetamida,
215		(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico,
216		éster bencílico del ácido (<i>R</i>)-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-carbámico,
217	55	(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico,
218		ácido (<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butoxi)-acético,
219	60	(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico,
220		ácido (<i>R</i>)-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-sulfámico,
221		(<i>R</i>)-N-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)isonicotinamida,
222	65	(<i>R</i>)-N-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-C-fenil-metanosulfonamida,

223	(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
224	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
5 227	(<i>R</i>)-2-[4-(2,6-difluoro-bencíloxi)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
228	ácido (<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-metil-sulfámico,
10 229	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(2-dimetilamino-etoxy)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
230	2-[{(3-bencílamino-fenil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
231	ácido (3-{(3,4-dimetoxi-fenil)-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metil}-fenil)-sulfámico,
15 232	2-[2-(1-bencíl-piperidin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etyl]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
233	ácido 4-{2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-etyl}-piperidina-1-sulfónico,
234	2-{1-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-etyl}-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
20 235	(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-imidazol-1-il-butil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
236	(<i>R</i>)-2-[4-(bencíl-metil-amino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona, y
237	(<i>R</i>)-2-[4-benzoimidazol-1-il-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona.

El Ejemplo 43a de la presente invención se refiere a una realización en la que los Compuestos 5, 12, 78, 83, 86 y 87, como se describen en el presente documento, están excluidos del Ejemplo 43 descrito anteriormente en el presente documento.

25 El Ejemplo 43b de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 43 descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 44 de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos como se describe en el presente documento, seleccionados entre el grupo que consiste en

(los compuestos marcados con un * no son realizaciones de la invención como se reivindica):

30	Compuesto	Nombre
* 1	2-(3,4-dimetoxi-bencíl)-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,	
2	2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etyl]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,	
68	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido tiofen-2-sulfónico,	
35 91	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,	
94	éster metílico del ácido 3-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butilsulfamoil)-tiofen-2-carboxílico,	
40 95	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 5-isoxazol-3-il-tiofen-2-sulfónico,	
96	N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-bencenosulfonamida,	
97	N-[5-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida,	
45 98	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,	
101	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,	
50 102	N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-ethyl)-2-piridin-4-il-acetamida,	
103	N-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-2-piridin-4-il-acetamida,	
104	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,	
55 105	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido tiofen-3-sulfónico,	
106	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido piridin-3-sulfónico,	
107	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido piridin-2-sulfónico,	
60 108	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il).	

		butil)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-sulfónico, (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido quinolin-8-sulfónico,
5	110	N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-C-metanosulfonil-metanosulfonamida,
	112	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico,
	114	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-4-sulfónico,
10	115	N'-[(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)]-N,N-dimetil-sulfamida,
	117	N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-C-fenil-metanosulfonamida,
15	118	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
	119	4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>S</i>)-tiofen-2-sulfónico,
	122	N'-[(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}butil)]-sulfamida,
20	124	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-2,4-dimetil-tiazol-5-sulfónico,
	125	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,
25	126	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metil-tiofen-2-sulfónico,
	127	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-2,3-dimetil-3 <i>H</i> -imidazol-4-sulfónico,
	128	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,
30	129	ácido (<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-sulfámico,
	130	(<i>R</i>)-N-[5-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}butilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida,
35	132	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,
	133	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1,1-dioxo-tetrahidro-1 <i>λ</i> ⁶ -tiofen-3-sulfónico,
	134	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)amida del ácido (<i>R</i>)-1-etyl-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,
40	135	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,
	136	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,
45	138	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metil-isoxazol-4-sulfónico,
	139	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil) piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico,
	140	(4-(3,4-dimetoxyfenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-4-sulfónico,
50	141	(<i>R</i>)-N'-[(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}butil)]-sulfamida,
	142	(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(piridin-2-ilamino)-butil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
55	143	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2-dimetilamino-acetamida,
	144	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico,
	145	(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(pirimidin-2-ilamino)-butil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
60	146	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)guanidina,
	147	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxílico,
	148	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-5-sulfamoil-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxílico,
65	149	(<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-

		il}butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-acetyl-pyrrolidin-2-carboxílico, (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-piridin-2-carboxílico,
5	151	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-nicotinamida,
	152	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico,
	153	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico,
10	154	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-isonicotinamida,
	155	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-tetrahidro-furan-2-carboxílico,
15	156	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)amida del ácido (<i>R</i>)-2-metil-tiazol-4-carboxílico,
	157	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metanosulfonil-tiofen-2-carboxílico,
	158	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico,
20	159	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metil-isoxazol-3-carboxílico,
	160	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-piridazin-4-carboxílico,
25	161	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico,
	162	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-4,5-dimetil-furan-2-carboxílico,
	163	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-tiazol-4-carboxílico,
30	164	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico,
	165	(<i>R</i>)-2-[4-(4,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilamino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
35	166	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-acetamidina,
	167	[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-piperazin-1-il}-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
	168	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
40	169	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
	170	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-furan-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
45	171	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[1,3-dioxo-4-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
	172	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[1,3-dioxo-4-(4-tiofen-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
	173	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-tetrahidro-furan-3-carboxílico,
50	174	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-isobutiramida,
	175	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-2-metoxi-acetamida,
55	176	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-butiramida,
	177	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-3-metoxi-propionamida.
	178	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-ciclobutanocarboxílico,
60	179	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-ciclopentanocarboxílico,
	180	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-propionamida,
	181	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-3-metil-butiramida,
65	182	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-butil)-3-metoxi-propionamida.

		il}-butil)-2-etoxy-acetamida,
183		(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico,
184	5	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-carboxílico,
185		(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2,2-dimetil-propionamida,
186		(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-furan-3-carboxílico,
10	187	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-isoxazol-5-carboxílico,
188		(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
189	15	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-etoxy-propionamida,
190		(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1H-pirazol-4-carboxílico,
191		(<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>S</i>)-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico,
20	192	[4-[4-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
193		[4-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
194	25	[4-[4-(4-alil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
196		[4-[4-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
197		éster terc-butílico del ácido (<i>R</i>)-{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-carbámico,
30	198	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
199		(<i>R</i>)-2-ciano-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-oxo-butiramida,
201	35	(<i>R</i>)-2-[4-benciloxi-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona
203		{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico,
204		{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
206	40	(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-hidroxi-butil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
209		4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil éster del ácido (<i>R</i>)-dimetil-sulfámico,
211		(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-amida del ácido (<i>R</i>)-2-metil-tiazol-4-carboxílico,
212	45	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2,2,2-trifluoro-acetamida,
213		(<i>R</i>)-2-terc-butoxi-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-acetamida,
215		(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico,
50	216	éster bencílico del ácido (<i>R</i>)-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-carbámico,
217		(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico,
219	55	(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-amida del ácido (<i>R</i>)-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico,
220		ácido (<i>R</i>)-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-sulfámico,
221		(<i>R</i>)-N-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-isonicotinamida,
60	222	(<i>R</i>)-N-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-C-fenil-metanosulfonamida,
223		(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
228	65	ácido (<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-metil-sulfámico,
233		ácido 4-{2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-etyl}-

234 piperidina-1-sulfónico,
 235 2-{1-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-etil}-4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
 236 (R)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-imidazol-1-il-butil]-4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
 237 (R)-2-[4-(bencil-metil-amino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona, y
 (R)-2-[4-benzoimidazol-1-il-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona.

El Ejemplo 44a de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 44 descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 45 de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos como se describe en el presente documento, seleccionados entre el grupo que consiste en

(los compuestos marcados con un * no son realizaciones de la invención reivindicadas):

* 1 2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
 91 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
 15 94 éster metílico del ácido 3-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butylsulfamoyl-tiofen-2-carboxílico,
 98 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,
 101 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
 20 102 N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-ethyl)-2-piridin-4-il-acetamida,
 103 N-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-2-piridin-4-il-acetamida,
 25 106 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido piridin-3-sulfónico,
 107 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido piridin-2-sulfónico,
 30 108 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-sulfónico,
 109 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido quinolin-8-sulfónico,
 110 N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-C-metanosulfonil-metanosulfonamida,
 35 112 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico,
 114 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico,
 40 115 N'-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-N,N-dimetil-sulfamida,
 117 N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-C-fenil-metanosulfonamida,
 118 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (R)-tiofen-2-sulfónico,
 45 122 N'-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-sulfamida,
 124 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (R)-2,4-dimetil-tiazol-5-sulfónico,
 50 125 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (R)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
 127 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (R)-2,3-dimetil-3H-imidazol-4-sulfónico,
 128 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (R)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
 55 129 ácido (R)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-sulfámico,
 132 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (R)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
 133 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (R)-1,1-dioxo-tetrahidro-1^λ⁶-tiofen-3-sulfónico,
 60 134 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]}-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (R)-1-etyl-1H-pirazol-4-sulfónico,

	136	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico,
	138	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metil-isoxazol-4-sulfónico,
5	139	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico,
	140	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico,
10	141	(<i>R</i>)-N'-[(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)]-sulfamida,
	143	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2-dimetilamino-acetamida,
	144	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico,
15	145	(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(pirimidin-2-ilamino)-butil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	146	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-guanidina,
20	147	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico,
	148	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-5-sulfamoi-1H-pirrol-2-carboxílico,
	149	(<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-acetil-pyrrolidin-2-carboxílico,
25	150	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-piridin-2-carboxílico,
	151	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-nicotinamida,
30	152	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico,
	153	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico,
	154	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-isonicotinamida,
35	155	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-tetrahidro-furan-2-carboxílico,
	156	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-2-metil-tiazol-4-carboxílico,
40	157	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metanosulfonil-tiofen-2-carboxílico,
	158	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3-metil-isaxazol-4-carboxílico,
	159	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-metil-isoxazol-3-carboxílico,
45	160	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-piridazin-4-carboxílico,
	161	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico,
50	162	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-4,5-dimetil-furan-2-carboxílico,
	163	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-tiazol-4-carboxílico,
	164	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico,
55	165	(<i>R</i>)-2-[4-(4,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilamino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	166	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-acetamidina,
60	167	[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
	168	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
	169	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
65	170	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-furan-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,

	171	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[1,3-dioxo-4-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
	172	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[1,3-dioxo-4-(4-tiofen-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
5	173	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-tetrahidro-furan-3-carboxílico,
	174	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-isobutiramida,
10	175	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2-metoxi-acetamida,
	176	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-butiramida,
	177	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-metoxi-propionamida,
15	178	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-ciclobutanocarboxílico,
	179	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-ciclopantanocarboxílico,
20	180	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-propionamida,
	181	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-metil-butiramida,
	182	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2-ethoxy-acetamida,
25	183	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico,
	184	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-carboxílico,
30	185	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2,2-dimetil-propionamida,
	186	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-furan-3-carboxílico,
	187	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-isoxazol-5-carboxílico,
35	188	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
	189	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-ethoxy-propionamida,
40	190	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butilramida del ácido (<i>R</i>)-1H-pirazol-4-carboxílico,
	191	(<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>S</i>)-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico,
	192	[4-[4-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
45	193	[4-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
	194	[4-[4-(4-alil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
50	196	[4-[4-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
	198	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
	199	(<i>R</i> -2-ciano-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-oxo-butiramida,
55	201	(<i>R</i> -2-[4-bencilogoxi-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
	204	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
	211	(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-amida del ácido (<i>R</i>)-2-metil-tiazol-4-carboxílico,
60	212	(<i>R</i> -N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2,2,2-trifluoro-acetamida,
	213	(<i>R</i> -2-terc-butoxi-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-acetamida,
	215	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico,
65	217	(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-

propil)-amida del ácido (*R*)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico,
 219 (3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-(1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-
 propil)-amida del ácido (*R*)-1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-sulfónico,
 220 ácido (*R*)-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-
 isoindol-2-il})-propil)-sulfámico,
 5 221 (*R*)-N-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-
 il})-propil)-isonicotinamida,
 222 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-
 il})-propil)-C-fenil-metanosulfonamida,
 10 223 (3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-(1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})-
 propil)-amida del ácido (*R*)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfónico,
 228 ácido (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-
 isoindol-2-il})-butil)-metil-sulfámico, y
 236 (*R*)-2-[4-(bencil-metil-amino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona.

15 El Ejemplo 45a de la presente invención se refiere a una realización en la que los compuestos en los que R₂ es H están excluidos del Ejemplo 45 descrito anteriormente en el presente documento.

El Ejemplo 46 de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos como se describen en el presente documento, seleccionados entre el grupo que consiste en:

Compuesto	Nombre
20 127	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il))- butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-2,3-dimetil-3 <i>H</i> -imidazol-4-sulfónico,
128	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il))- butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,
25 129	ácido (<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro- isoindol-2-il))-butil)-sulfámico,
132	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il))- butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,
136	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il))- butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,
30 155	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il))- butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-tetrahidro-furan-2-carboxílico,
168	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
35 170	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-furan-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}- amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
175	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2- il})-butil)-2-metoxi-acetamida,
177	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2- il})-butil)-3-metoxi-propionamida,
40 180	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2- il})-butil)-propionamida,
182	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2- il})-butil)-2-etoxy-acetamida,
45 185	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2- il))-butil)-2,2-dimetil-propionamida,
189	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2- il})-butil)-3-etoxy-propionamida,
190	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il})- butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico,
50 192	[4-[4-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
193	[4-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
55 198	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,
199	(<i>R</i>)-2-ciano-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro- isoindol-2-il})-butil)-3-oxo-butiramida, y
204	{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-1,3,5-trimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico.

60 Procedimientos Sintéticos Generales

Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con los procedimientos

sintéticos generales que de describen posteriormente y se ilustran en los esquemas que les siguen. Puesto que los esquemas son una ilustración, la invención no debe interpretarse que queda limitada a las condiciones y reacciones químicas expresadas. La preparación de los diversos materiales de partida usados en los esquemas entra dentro de la habilidad de los expertos en la materia.

- 5 Las abreviaturas usadas en la actual memoria descriptiva, particularmente los Esquemas y Ejemplos, son como se indican a continuación:

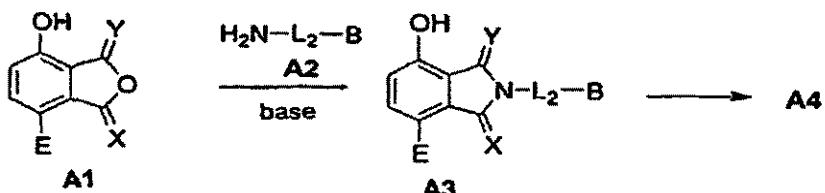
Abreviatura	Significado
Bn o Bzl	bencilo
Boc	terc-butoxicarbonilo
Bop-Cl	cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico
Reactiv BOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio
BSA	Albúmina de suero bovino
CBZ	Benciloxicarbonilo
DBC	Cloruro de 2,6-diclorobenzoilo
DCM	Diclorometano
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DIC	Cloruro clorhidrato de 2-dimetilaminoisopropilo
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DIPEA	Diisopropiletilamina
dppf	1,1'-bis(Fenilfosfino)ferroceno
EDC	étil-dimetilaminopropil-carbodiimida
EDTA	Ácido etilendiaminatetraacético
Et ₃ N	trietilamina
EDAC	Clorhidrato de N-etil-N'-dimetilaminopropilcarbodiimida
Et ₂ O	Éter dietílico
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Eanol
h	Hora
HBTU	Hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HOBt	Hidrato de hidroxibenzotriazol
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina-etanosulfónico
KOAc	Acetato potásico
LAH	Hidruro de litio y aluminio
Me	Metilo
MEON	Metanol
min	Minutos
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MPK	Miligramos por kilogramo
NH ₄ OAc	Acetato amónico
NMM	N-metil-morfolina
NE	No ensayado
PBS	solución de tampón fosfato
Pd(OH) ₂ /C	Hidróxido de paladio sobre carbono
Ph	Fenilo
(o-tolil) ₃ P	tri-o-tolilfosfina
Pd/C	paladio sobre carbono activado
Pd(dppf) ₂ Cl ₂ •CH ₂ Cl ₂	dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (ii)-diclorometano
Pd ₂ (dba)3•CHCl ₃	Aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)-cloroformo
Pd(OAc) ₂	Acetato de paladio (ii)
Ph ₃ P	Trifenilfosfina
PS-HOBt	hidroxibenzotriazol, unido a polímero 0,9 mmol/g (resina de poliestireno)
PPT	Precipitado
MPa (psi)	Megapascales (libras por pulgada cuadrada)
Ta	temperatura ambiente
SDS	Dodecasulfato sódico
TBDMS-Cl	cloruro de <i>terc</i> -butiimidetilsililo
[(t-BuhP) ₂ Pd	bis(<i>t</i> -butilfosfina)paladio (0)
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano

Thi	Tienil
TMS	Tetrametilsilano
TFA	Ácido trifluoroacético
Tol	Tolueno
(R)-tol-BINAP	(R)-(+) -2,2'-bis(di-p-tolifosfino)-1,1'-binaftilo

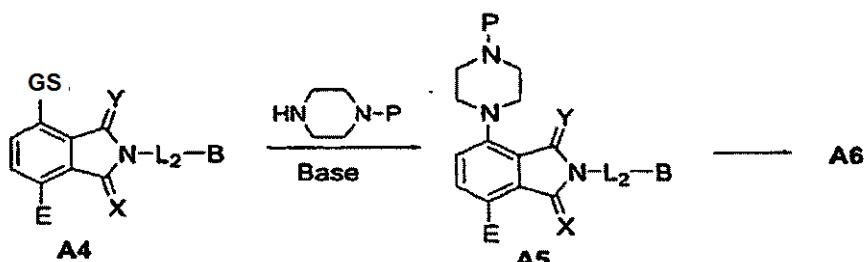
Procedimientos Sintéticos Generales

Pueden sintetizarse compuestos representativos de la presente invención de acuerdo con los procedimientos sintéticos generales que se describe posteriormente y se ilustran más particularmente en los esquemas que les siguen. Puesto que los esquemas son una ilustración, la invención no debe interpretarse como que queda limitada por las condiciones y reacciones químicas expresadas. La preparación de los diversos materiales de partida usados en los esquemas usados entra dentro de la habilidad de los expertos en la materia.

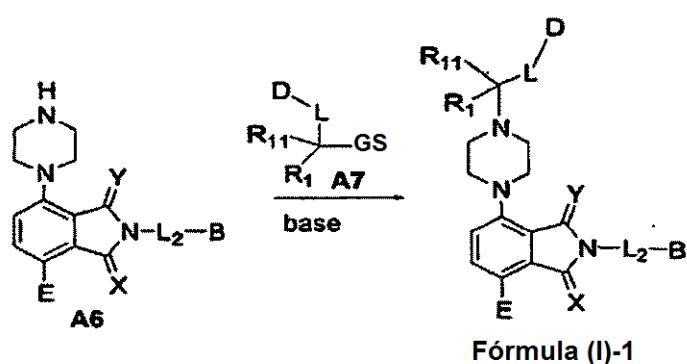
El Esquema A describes la síntesis de compuestos de la presente invención, en la que A es un anillo de fórmula a-1.

ESQUEMA A

- 10 Un anhídrido ftálico disponible en el mercado o que puede prepararse fácilmente de fórmula A1 puede hacerse reaccionar con una amina de fórmula A2 en presencia de una base adecuada, tal como una amina terciaria para dar un compuesto de fórmula A3, en la que el sustituyente OH puede convertirse en un triflato u otro grupo saliente adecuado (GS) usando procedimientos y reactivos químicos convencionales para dar un compuesto de fórmula A4. Ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen flúor, bromo, yodo, triflato, mesilato y similares.



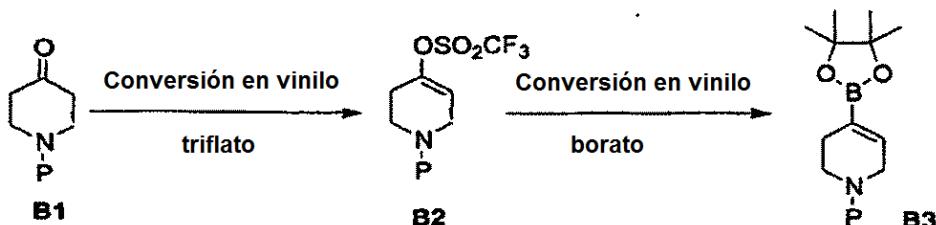
15 El grupo saliente de fórmula A4 puede desplazarse con una piperazina mono-protectida (en la que P es un grupo protector amino adecuado) para dar un compuesto de fórmula A5. La retirada del grupo protector P usando procedimientos convencionales proporciona un compuesto de fórmula A6



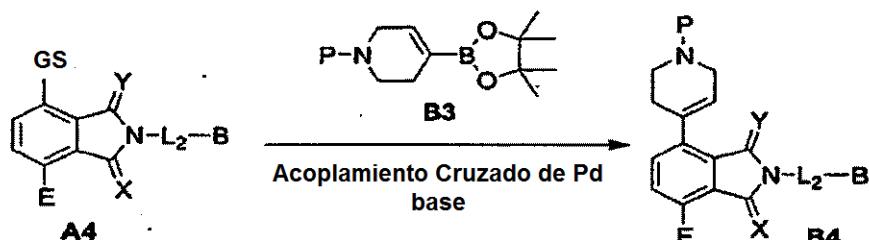
- 20 La alquilación de los compuesto de fórmula A6 con un compuesto de fórmula A7 proporciona un compuesto de Fórmula (I)-1. El grupo GS se define en el presente documento como un grupo saliente sujeto a desplazamiento nucleófilo. Se han descrito anteriormente ejemplos de grupos salientes adecuados.

El Esquema B describe la síntesis de compuestos de la presente invención, en el que sustituyente A es un anillo opcionalmente insaturado de fórmula a-2 o a-5.

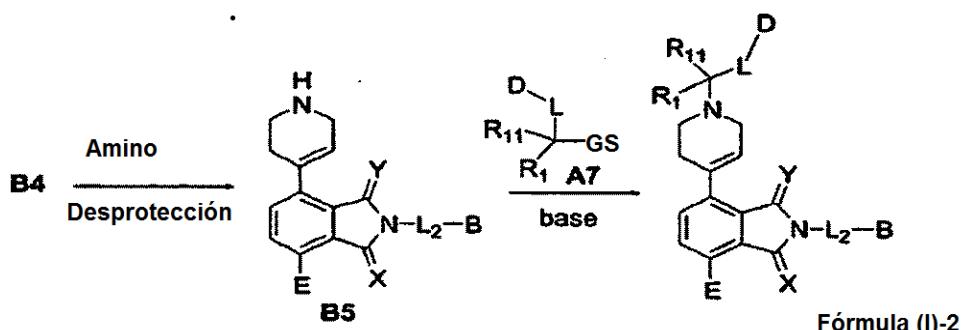
ESQUEMA B



- 5 Un compuesto de fórmula **B1** puede convertirse en su triflato de vinilo correspondiente, que después puede convertirse en un borato de vinilo de fórmula **B3** usando procedimientos conocidos para el experto en la materia.



El Compuesto **A4** puede acoplarse con un boronato de fórmula **B3** usando catalizador de paladio para dar un compuesto de fórmula **B4**.

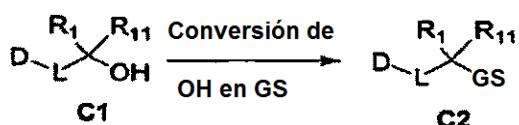


- 10 La retirada del grupo protector P seguido de alquilación con un compuesto de fórmula **A7**, como se describe en el presente documento, proporciona un compuesto de Fórmula (I)-2, en la que el sustituyente A es un anillo insaturado de fórmula a-2.

- 15 Otros compuestos representativos de la presente invención, en los que el sustituyente A es un anillo de fórmula a-2 o un anillo opcionalmente insaturado de fórmula a-5, pueden prepararse por técnicas conocidas para los expertos en la materia.

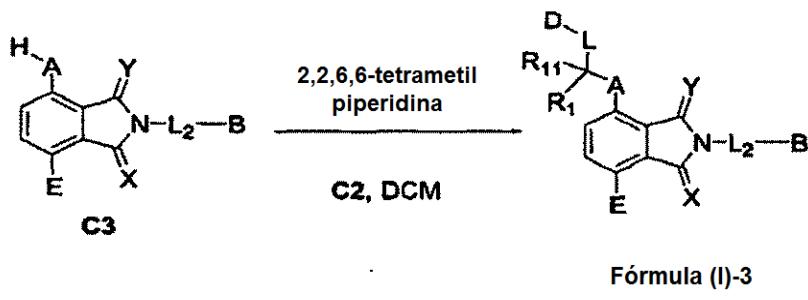
El Esquema C describe la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención.

ESQUEMA C



- 20 Un alcohol de fórmula **C1** está disponible en el mercado o puede prepararse o usando procedimientos convencionales y materiales de partida y reactivos conocidos. El grupo hidroxi del compuesto de fórmula **C1** puede activarse a través de la conversión del grupo hidroxi en un grupo saliente adecuado, GS (como se ha definido

anteriormente) para proporcionar un compuesto de fórmula C2.

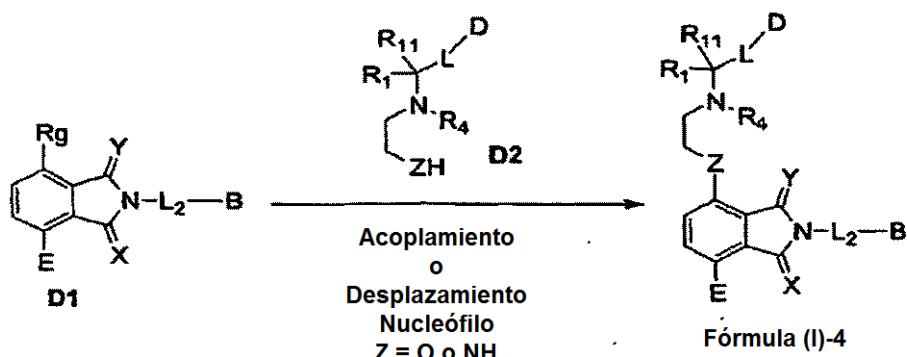


Fórmula (I)-3

El desplazamiento nucleófilo del grupo saliente por la porción de amino del sustituyente A sobre un compuesto de fórmula C3, proporciona un compuesto de Fórmula (I)-3.

- 5 El Esquema D describe la síntesis de compuestos de la presente invención, en los que el sustituyente A está ausente y Rg representa OH o GS (un grupo saliente como se ha definido anteriormente).

ESQUEMA D



Un compuesto de fórmula D1 (en la que Rg es OH) puede acoplarse con un compuesto de fórmula D2 (cuando Z es O) para proporcionar un compuesto de Fórmula (I)-4.

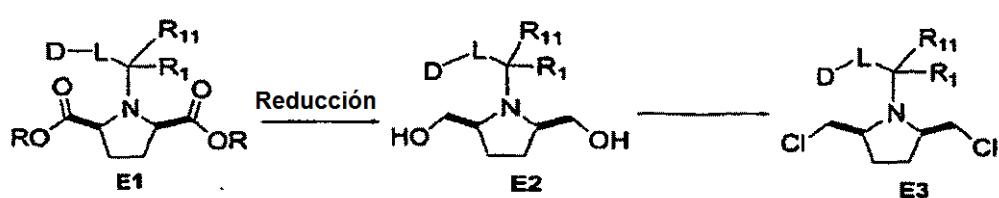
- 10 Esta transformación puede completarse usando una reacción de acoplamiento, tal como una reacción de Mitsunobu, en presencia de un agente de acoplamiento apropiado y agentes de activación, tales como trifenilfosfina, en un disolvente aprótico.

- 15 Como alternativa, el tratamiento del compuesto de fórmula D2 con una base (tal como hidruro sódico y similares) forma un grupo alcoxi nucleófilo para desplazar un grupo saliente en el compuesto de fórmula D1 (en el que Rg es un grupo saliente adecuado, tal como fluoruro, bromuro, yoduro, triflato, mesilato y similares).

Un compuesto de fórmula D2 (cuando Z es NH) puede acoplarse con un compuesto de fórmula D1 (en la que Rg es un grupo saliente) para proporcionar un compuesto de Fórmula (I)-4 usando un procedimiento adaptado del Esquema A para preparar el compuesto de fórmula A5.

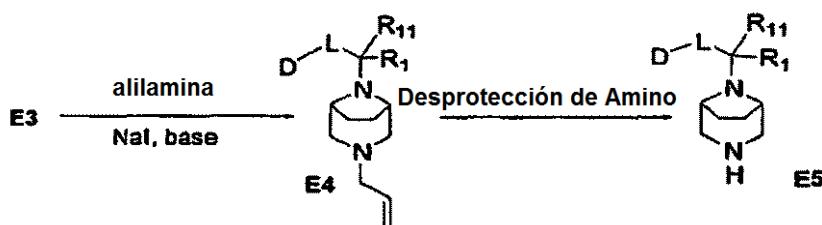
- 20 El Esquema E describe la síntesis de compuestos de la presente invención, en la que el sustituyente A es un anillo de fórmula a-4.

ESQUEMA E

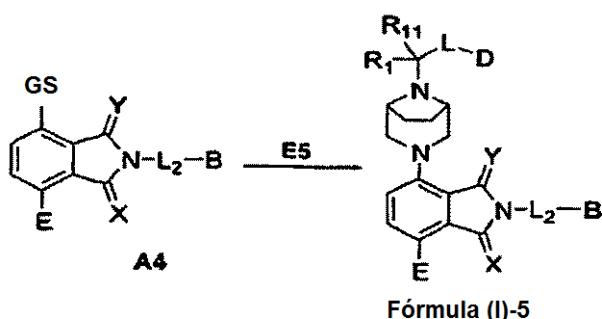


R = alquilo C₁₋₄ o bencilo

Un diéster de fórmula **E1** puede reducirse en presencia de una fuente de hidruro para dar el diol **E2**, que después puede convertirse en el bis-cloruro correspondiente de fórmula **E3** usando cloruro de cionilo, cloruro de oxalilo o similar.



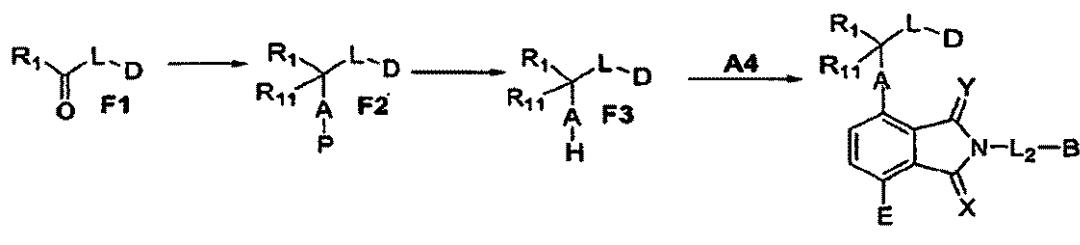
- 5 La reacción de un compuesto de fórmula **E3** con alilamina proporciona un compuesto de fórmula **E4**. La retirada posterior del grupo alilo usando procedimientos químicos de desprotección de N-alilamino convencionales proporciona una amina de fórmula **E5**.



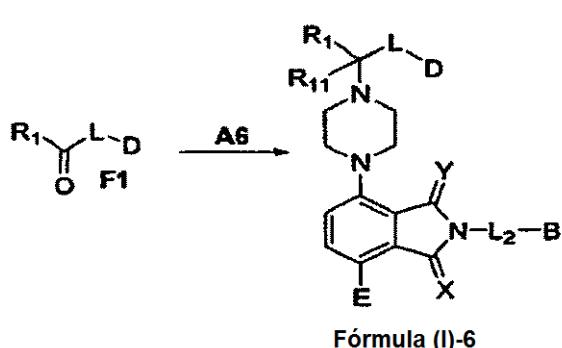
- 10 La reacción de un compuesto de fórmula **A4** con un compuesto de fórmula **E5** proporciona un compuesto de Fórmula (I)-5.

El Esquema F describe la preparación de ciertos compuestos de la presente invención.

ESQUEMA F



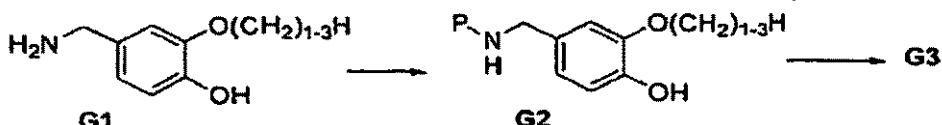
- 15 La aminación de a cetona de fórmula **F1** con el grupo amino de un sustituyente **A** mono-protectorado proporciona unos compuestos de fórmula **F2** (en la que **R₁₁** es hidrógeno). La retirada del grupo protector seguido de reacción con el Compuesto **A4**, como se describen en el presente documento, proporciona un compuesto de Fórmula (I)-6.



Como alternativa, la aminación reductora de una cetona de fórmula **F1** con el compuesto de fórmula **A6**, como se describen en el presente documento, proporciona un compuesto de Fórmula (I)-6 (en la que R₁₁ es hidrógeno).

El Esquema G describe la síntesis de ciertos intermedios de la presente invención, en los que B es un sustituyente fenilo independientemente sustituido con dos a tres grupos alcoxi C₁₋₃ no ramificados.

ESQUEMA G



5

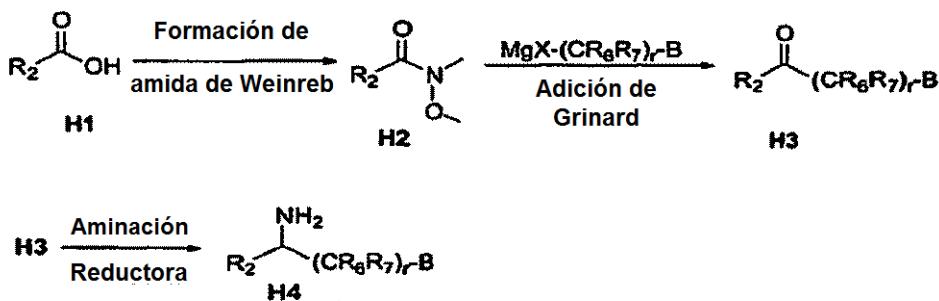
Un aminofenol de fórmula **G1** puede protegerse con amino y posteriormente O-alquilarse usando procedimientos químicos conocidos para los expertos en la materia, para dar un compuesto de fórmula **G3**.



10 La retirada del grupo protector amino P proporciona un compuesto de fórmula G4. Después, un compuesto de fórmula **G4** sustituirse por un compuestos de fórmula **A2** del Esquema A para preparar ciertos compuestos de la presente invención.

El Esquema H describe la preparación de ciertos compuestos intermedios de amino de fórmula **A2**, en la que L₂ es -CH(R₂)-(CR₆R₇)_r.

ESQUEMA H

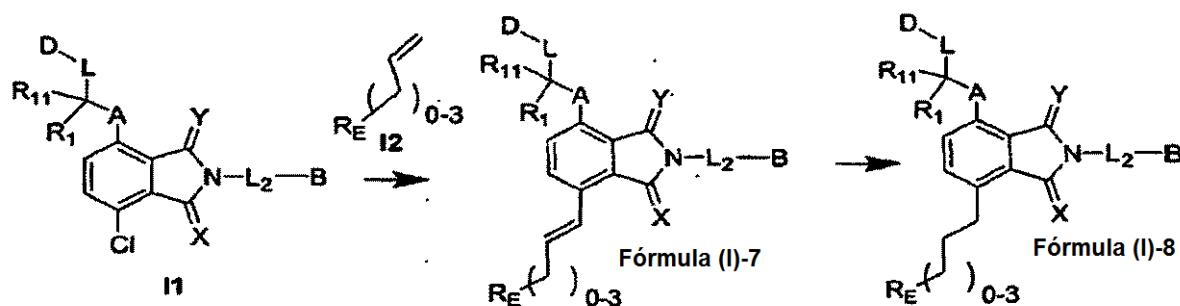


15 Un compuesto de fórmula **H1** pueden convertirse en un amida de Weinreb correspondiente usando procedimientos químicos conocidos para los expertos en la materia. La amida Weinreb de fórmula **H2** puede tratarse con un reactivo organometálico, tal como un reactivo de Grignard para dar una cetona de fórmula **H3**. La aminación reductora de la funcionalidad cetona de un compuesto de fórmula **H3** proporciona ciertos intermedios de **A2**.

20 Los expertos en la materia reconocerán que los compuestos de fórmula H4 pueden prepararse estereoselectivamente usando una adaptación de los procedimientos a los que se hace referencia en la bibliografía, tales como Kadyrov, R. y Riermeier, T. Angew. Chem. int. Ed. 2003, 42, 5472-5474.

El Esquema I describe la preparación de ciertos compuestos de la presente invención, en los que el sustituyente E es -alquil C₂₋₅-R_E o -CH=CH-alquil C₀₋₃-R_E.

ESQUEMA I

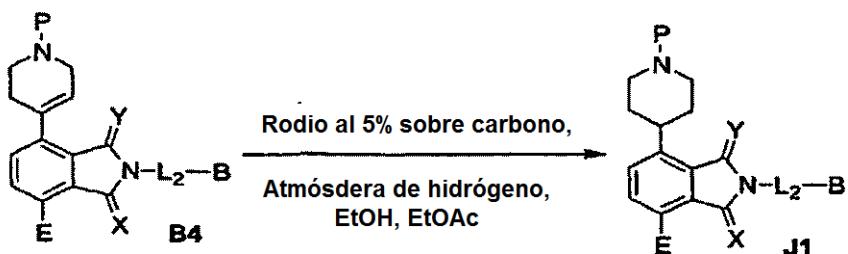


Un grupo alquenilo sustituido con R_E - puede instalarse mediante una reacción de acoplamiento carbono-carbono catalizada por paladio. En particular, un compuesto de fórmula I1 (en la que E es cloro) puede acoplarse con un compuesto de fórmula I2 para producir compuestos de Fórmula (I)-7 de la presente invención. La Hidrogenación de un compuesto de fórmula (I)-7 completa la conversión de la funcionalidad alquenilo en su derivado alquilo correspondiente, como se representa en los compuestos de Fórmula (I)-8.

5

El Esquema J describe la síntesis de compuestos de la presente invención, en los que el sustituyente birradical A es un anillo de fórmula a-2.

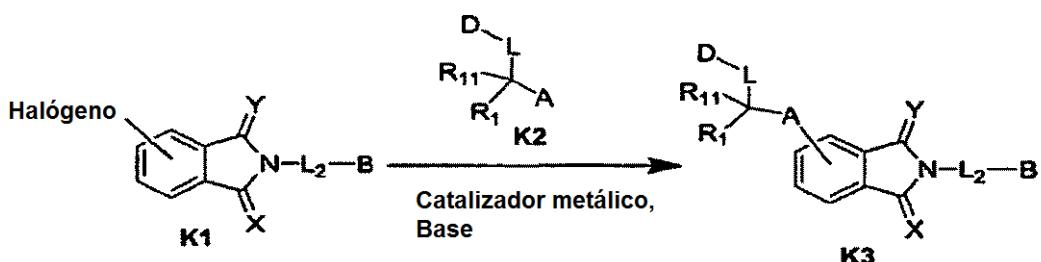
ESQUEMA J



- 10 El Compuesto B4 puede reducirse en presencia de catalizador de rodio en una atmósfera de hidrógeno para dar un compuesto de Fórmula J1. La retirada del grupo protector P, seguido de las reacciones descritas en el Esquema B proporcionan compuestos representativos adicionales de los compuestos de Fórmula (I).

El Esquema K describe la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención.

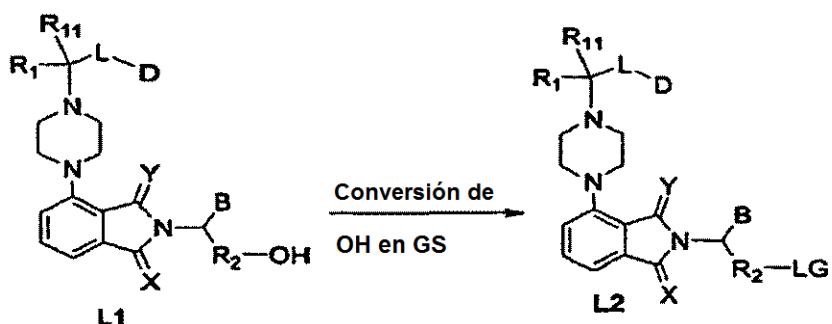
ESQUEMA K



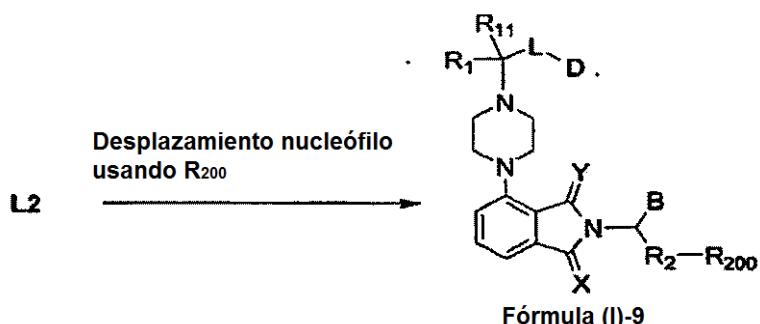
- 15 Un compuesto de fórmula K1 puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula K2 en presencia de una base adecuada y catalizador metálico para dar un compuesto de fórmula K3.

El Esquema L describe la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención.

ESQUEMA L



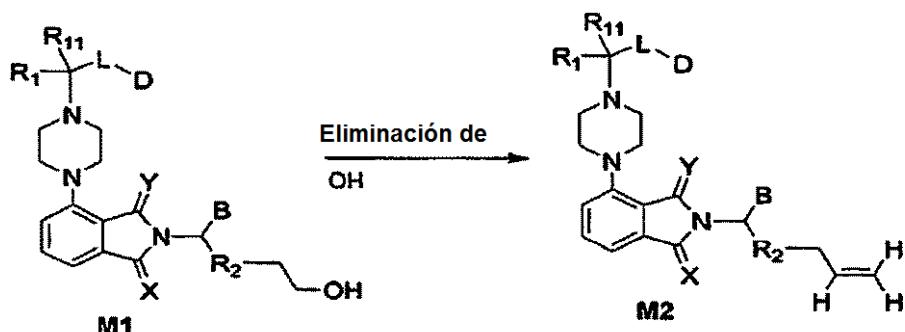
El alcohol de un compuesto de fórmula **L1** puede convertirse en un grupo saliente de fórmula **L2**.



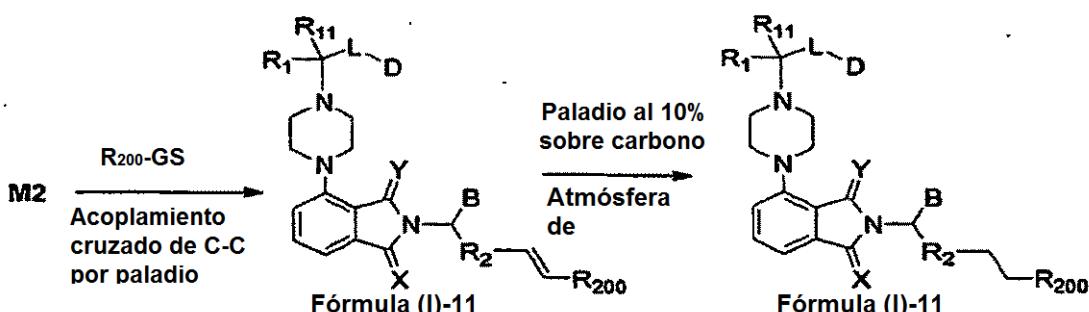
- 5 El desplazamiento nucleófilo del grupo saliente por la porción heteroátomo de un heterociclo o heteroarilo de fórmula R₂₀₀, proporciona un compuesto de Fórmula (I)-9.

El Esquema M describe la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención.

ESQUEMA M



El alcohol de un compuesto de fórmula **M1** puede eliminarse para dar el alqueno de fórmula **M2**.



El acoplamiento de un compuesto de fórmula **M2** con R₂₀₀-LG, puede completarse por metodología convencional de acoplamiento de C-C catalizado por metal de transición para dar un compuesto de Fórmula (I)-10.

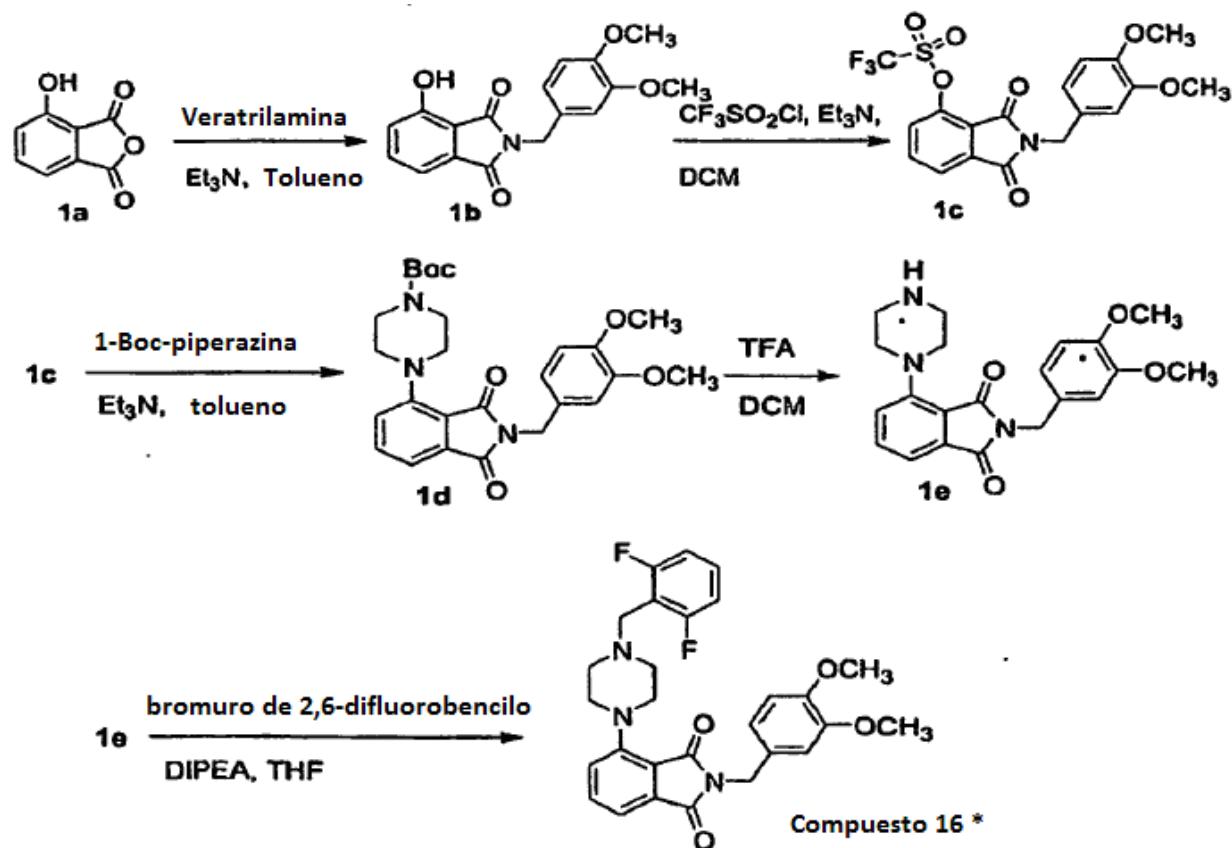
El compuesto de Fórmula (I)-10 puede hacerse reaccionar con paladio al 10% sobre carbono en una atmósfera de hidrógeno para dar un compuesto de Fórmula (I)-11.

5 Ejemplos específicos

Los compuestos marcados con un * no son realizaciones de la invención que se reivindiquen.

Ejemplo 1

Compuesto 16 *: 4-[4-(2,6-difluoro-bencil)-piperazin-1-il]-2-(3,4-dimetoxy-bencil)-isoindolo-1,3-diona



- 10 A. Un matraz de fondo redondo de 200 ml se cargó con el Compuesto **1a** (anhídrido ftálico, 3,07 g, 0,019 mol) y tolueno seco (94 ml). Se añadieron a la mezcla veratrilamina (2,8 ml, 0,019 mol) y TEA (3,6 ml, 0,026 mol). Se colocó una trampa Dean-Stark en el matraz y la mezcla se calentó a refljo durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con HCl 1,0 N (100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron usando MgSO_4 , se filtraron a través de Celite®, y se concentraron al vacío para dar 5,6 g (96%) del Compuesto **1b** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,70-7,86 (m, 1 H), 7,57 (ovdd, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,37 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,91-7,01 (m, 2 H), 6,81 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), y 3,85 (s, 3 H); EM (EN^+) 314 (M+1).
- 15 B. Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con el Compuesto **1b** (5,90 g, 0,019 mol), DCM (80 ml), y Et_3N (3,6 ml, 0,026 mol). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo-agua. Una solución de cloruro de trifluorometanosulfonilo (2,2 ml, 0,021 mol) en DCM (20 ml) se añadió gota a gota mediante un embudo de adición. Después, la mezcla se agitó durante 1 h en un baño de hielo-agua. Después, la mezcla se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con una solución de HCl 1,0 N (100 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO_4 , se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío para dar 8,20 g (97%) del Compuesto **1c** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,78-7,87 (m, 2 H), 7,53 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,99-7,02 (m, 2 H), 6,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), y 3,84 (s, 3 H); EM (EN^+) 446 (M+1).
- 20 C. Un tubo de sellado hermético de 10 ml se cargó con el Compuesto **1c** (0,50 g, 1,12 mmol), 1-Boc-piperazina (0,22 g, 1,18 mmol), tolueno (1,3 ml), y Et_3N (0,2 ml, 1,43 mmol). El tubo se cerró herméticamente en atmósfera de argón y se calentó a 110 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía

ultrarrápida sobre gel de sílice (gel de sílice de 60 Å con 230-400 de malla, 80:20 hexanos:EtOAc) para dar 0,33 g (61%) de Compuesto **1d** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, MeOH) δ 7,61-7,67 (ovdd, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,86-6,93 (m, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,61-3,65 (m, 4 H), 3,27-3,31 (m, 4 H), y 1,48 (s, 9 H); EM (EN $^+$) 482 (M+1).

- 5 D. Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con el Compuesto **1d** (0,33 g, 0,69 mmol) y DCM (3,0 ml). Se añadió TFA (0,7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío. El aceite en bruto (Compuesto **1e**) se disolvió en THF (3,4 ml). Se añadieron bromuro de 2,6-difluorobencilo (0,20 g, 0,97 mmol) y DIPEA (0,26 ml, 1,49 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h y se evaporó. El aceite en bruto se purificó en un HPLC Gilson con una columna Kromasil de fase inversa (10u, 100Å C18, longitud de la columna 250x50 mm, gradiente 80:20 - 0:100 H₂O:MeCN) para dar 369,0 mg (87%) del denominado Compuesto **16**
10 * en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (ovdd, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,46-7,54 (m, 2 H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,07 (ovdd, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,93-6,96 (m, 3 H), 6,80 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,53-3,62 (m, 4 H), y 3,27-3,47 (m, 4 H); EM (EN $^+$) 508 (M+1); Análisis calculado para C₂₈H₂₇F₂N₃O₄·1,4 CF₃CO₂H·0,3 H₂O: C, 55,00; H, 4,35; N, 6,25; F, 17,51; H₂O, 0,80. Encontrado: C, 54,83; H, 3,96; N, 6,09; F, 17,30; H₂O, 0,60.
- 15 Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia mediante la variación de los materiales de partida, los reactivos y las condiciones utilizadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 1, se prepararon los siguientes compuestos:

Compuesto	Nombre
* 23	4-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-isoindolo-1,3-diona RMN ^1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,65 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,17 (s a, 1H), 5,99 (s a, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,73 (s a, 6H), 3,50 (s, 2H), 3,3 (m, 4H), 2,6 (m, 4H), 2,23 (s, 3H). Pico Padre Observado 444; EM calculado 443,6
* 77	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(5-metil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona RMN ^1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,65 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,17 (s a, 1H), 5,99 (s a, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,73 (s a, 6H), 3,50 (s, 2H), 3,3 (m, 4H), 2,6 (m, 4H), 2,23 (s, 3H).
* 78	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-(4-furan-3-ilmetil-piperazin-1-il)-isoindolo-1,3-diona RMN ^1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,64 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,73 (s a, 6H), 3,40 (s, 2H), 3,3 (m, 4H), 2,6 (m, 4H).
* 79	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-isoindolo-1,3-diona RMN ^1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,54 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,73 (s a, 6H), 3,6 (s, 2H), 3,3 (m, 4H), 2,6 (m, 4H).
* 80	4-(4-ciclopentilmetil-piperazin-1-il)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindolo-1,3-diona RMN ^1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,65 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,3 (m, 4H), 2,6 (m, 4H), 2,25 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,8-1,1 (m, 8H).
* 81	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-(4-tiofen-2-ilmetil-piperazin-1-il)-isoindolo-1,3-diona RMN ^1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,65 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,32 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,0 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,3 (m, 4H), 2,6 (m, 4H).
* 82	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-(4-isobutil-piperazin-1-il)-isoindolo-1,3-diona RMN ^1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,65 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,72 (s a, 6H), 3,3 (m, 4H), 2,5 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 0,91 (d, J = 7 Hz, 6H).
* 83	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-(4-tiofen-3-ilmetil-piperazin-1-il)-isoindolo-1,3-diona RMN ^1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,6-7,4 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,3-6,9 (m, 5H), 6,78 (m, J = 8 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,4 (m, 4H), 2,7 (m, 4H).
* 84	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-(4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-il)-isoindolo-1,3-diona EM (EN $^+$) 473,3 (M+1).
* 85	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona EM (EN $^+$) 488,4 (M+1).

(continúa)

Compuesto	Nombre
* 86	(<i>E</i>)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(2-metil-but-2-enil)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona EM (EN ⁺) 450,4 (M+1).
* 87	4-(4-adamantan-2-il-piperazin-1-il)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindolo-1,3-diona EM (EN ⁺) 516,4 (M+1).
* 225	2-(2-bromo-4,5-dimetoxi-bencil)-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,65 (ovdd, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,43-7,52 (m, 6 H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 4,30-4,37 (m, 1 H), 3,74-4,00 (m, 10 H), 3,41-3,57 (m, 2 H), 3,02-3,19 (m, 2 H), y 1,84 (d, J = 7,0 Hz, 6 H); EM (EN ⁺) 564,2 (M), 566,2 (M+2).

Ejemplo 2

- 5 Compuesto **12**^{*}: 2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona

El Compuesto **12**^{*} se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 para la síntesis de Compuesto **1**^{*}, sustituyendo bromuro de 4-fluorobencilo (0,03 ml) por bromuro de 2,6-difluorobencilo y sustituyendo K₂CO₃ (0,084 g) por DIEA en el Ejemplo 1, Etapa D. El Compuesto **12**^{*} se aisló en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN⁺) 490 (M+1); HRMS (FAB⁺) m/z 490,2127 (490,2142 calculado para C₂₈H₂₈aN₃O₄F + H⁺).

- 10 Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia mediante la variación de los materiales de partida, los reactivos y las condiciones utilizadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 2, se prepararon los siguientes compuestos:

Compuesto	Nombre
* 5	4-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindolo-1,3-diona Aislado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,23-7,60 (ovdd, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,39-7,50 (m, 6 H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,90-6,97 (m, 2 H), 6,37 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,66-3,77 (m, 4 H), 3,41-3,48 (m, 2 H), y 3,14-3,18 (m, 2 H); EM (EN ⁺) 472 (M+1).
* 6	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(1-fenil-etil)-piperazin-1-y1]-isoindolo-1,3-diona Aislado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,51 (ovdd, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,31-7,38 (m, 6 H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,96-7,00 (m, 2 H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,44 (c, J = 6,6 Hz, 1 H), 3,30-3,33 (m, 4 H), 2,70-2,76 (m, 2 H), 2,60-2,65 (m, 2 H), y 1,41 (d, J = 6,7 Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 486 (M+1); Análisis calculado para C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O ₄ : C, 71,73; H, 6,43; N, 8,65. Encontrado: C, 71,40; H, 6,45; N, 8,42.
11	4-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(5,6-dimetoxi-indan-1-il)-isoindolo-1,3-diona RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,62 (ovdd, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,28-7,34 (m, 1 H), 7,12-7,19 (m, 3 H), 6,91-6,98 (m, 2 H), 6,80 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), y 3,13-3,75 (m, 8 H); EM (EN ⁺) 498,0 (M+1).
* 13	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(1-fenil-propil)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,36-7,63 (m, 7 H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,82-7,02 (m, 2 H), 6,78 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,10-4,17 (m, 1 H), 3,75-3,98 (m, 9 H), 3,38-3,62 (m, 3 H), 3,08-3,22 (m, 2 H), 2,21-2,31 (m, 2 H), y 0,81 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 500 (M+1).
* 17	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(3-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona Aislado en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN ⁺) 490 (M+1); HRMS (FAB ⁺) m/z 490,2129 (490,2142 calculado para C ₂₈ H ₂₈ N ₃ O ₄ F + H ⁺).
* 22	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-(4-fenetil-piperazin-1-il)-isoindolo-1,3-diona Aislado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,63 (ovdd, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,21-7,37 (m, 5 H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,96-6,98 (m, 2 H), 6,79 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 2,77-3,81 (m, 4 H), 3,46-3,52 (m, 2 H), 3,23-3,32 (m, 2 H), y 3,11-3,20 (m, 4 H); EM (EN ⁺) 486 (M+1); Análisis calculado para C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O ₄ ·1,2CF ₃ CO ₂ H·0,1 H ₂ O: C, 60,42; H, 5,23; N, 6,73; F, 10,95; H ₂ O, 0,29. Encontrado: C, 60,32; H, 5,25; N, 6,60; F, 10,55; H ₂ O, 0,31.

(continúa)

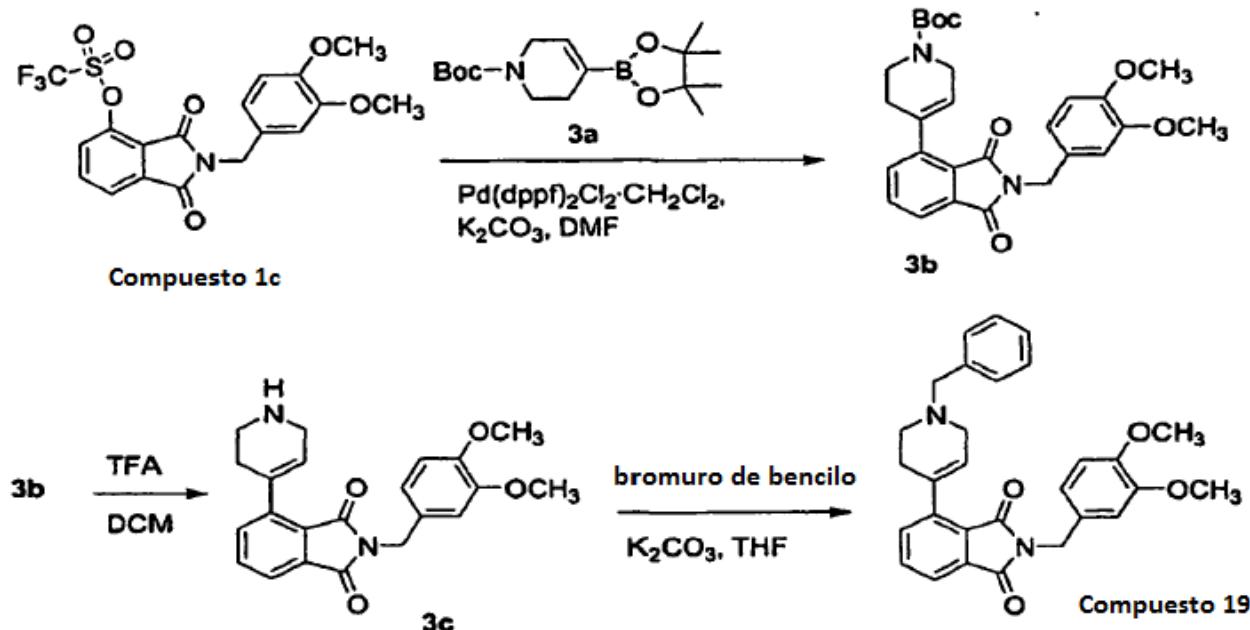
Compuesto	Nombre
* 24	4-[4-(2,4-difluoro-bencil)-piperazin-1-il]-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindolo-1,3-diona Aislado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,49-7,65 (m, 3 H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,92-7,04 (m, 4 H), 6,78-6,86 (m, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 4,35 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,60-3,81 (m, 4 H), y 3,24-3,46 (m, 4 H); EM (EN^+) 508 (M+1).
* 27	4-[4-(ciclopropil-fenil-metil)-piperazin-1-il]-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindolo-1,3-diona RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,38-7,68 (m, 7 H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,87-7,05 (m, 2 H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 4,16-4,20 (m, 1 H), 3,71-3,95 (m, 8 H), 3,33-3,62 (m, 2 H), 3,02-3,18 (m, 2 H), 2,48-2,54 (m, 2 H), 1,00-1,10 (m, 1 H), y 0,73-0,88 (m, 4 H); EM (EN^+) 512 (M+1).
* 28	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(1-metil-1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona Aislado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56-7,61 (m, 2 H), 7,38-7,53 (m, 5 H), 7,04 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,85-6,87 (m, 2 H), 6,71 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,42-3,63 (m, 6 H), 3,01-3,34 (m, 2 H), y 1,88 (s, 6 H); EM (EN^+) 500 (M+1).
* 29	4-[4-(2,5-difluoro-bencil)-piperazin-1-il]-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindolo-1,3-diona RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (dd, J = 8,1 Hz, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,40-7,51 (m, 6 H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 5,76-5,81 (m, 1 H), 4,29 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,64-3,81 (m, 7 H), 3,16-3,45 (m, 5 H), 2,88-2,98 (m, 1 H), 2,48-2,60 (m, 1 H), y 2,34-2,45 (m, 1 H); EM (EN^+) 508,8 (M+1).
* 31	4-[4-(2-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindolo-1,3-diona Aislado en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN^+) 507 (M+1); HRMS (FAB $^+$) m/z 528,1682 (528,1666 calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl} + \text{Na}^+$).
* 33	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(2-metil-bencil)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona Aislado en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN^+) 486 (M+1); HR (FAB $^+$) m/z 486,2375 (486,2393 calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}^+$).
* 34	4-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-isoindolo-1,3-diona Pico Padre Observado 502; EM calc. 501,6
* 35	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(1-fenil-prop-2-inil)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,48-7,67 (m, 7 H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,96-7,00 (m, 2 H), 6,79 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 5,60 (s, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 3,72-3,91 (m, 8 H), 3,34-3,68 (m, 4 H), y 3,00 (s, 1 H); EM (EN^+) 496 (M+1).
* 36	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(3-metil-bencil)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona Aislado en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN^+) 486 (M+1); HRMS (FAB) m/z 486,2377 (486,2393 calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}^+$).
* 38	2-{4-[2-(3,4-dimetoxi-bencil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-piperazin-1-il}metil}-benzonitrilo Aislado en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN^+) 497 (M+1); HRMS (FAB $^+$) m/z 497,2181 (497,2189 calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H}^+$).
* 40	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(4-metil-bencil)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona Aislado en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN^+) 486 (M+1); HRMS (FAB $^+$) m/z 486,2378 (486,2393 calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}^+$).
* 43	4-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(2-piridin-4-il-etyl)-isoindolo-1,3-diona Pico Padre Observado 427; EM calc. 426,5
* 44	4-[4-(3-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindolo-1,3-diona Aislado en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN^+) 507 (M+1); HRMS (FAB $^+$) m/z 506,1839 (506,1847 calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl} + \text{H}^+$).
* 46	4-[4-(3,5-difluoro-bencil)-piperazin-1-il]-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindolo-1,3-diona Aislado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,60-7,65 (ovdd, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,92-7,04 (m, 5 H), 6,79 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 4,28 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3H), 3,77-3,81 (m, 4 H), 3,45-3,51 (m, 2 H), y 3,16-3,22 (m, 2 H); EM (EN^+) 508 (M+1).
* 47	4-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(3-imidazol-1-il-propil)-isoindolo-1,3-diona Pico Padre Observado 430; EM calc. 429,5

(continúa)

Compuesto	Nombre
* 52	4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-isoindolo-1,3-diona Pico Padre Observado 466; EM calc. 453,5
* 55	4-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-isoindolo-1,3-diona Pico Padre Observado 430; EM calc. 429,5
* 56	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(3,4-dimetoxi-bencil)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona Pico Padre Observado 532; EM calc. 531,6
* 57	4-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindolo-1,3-diona Aislado en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN^+) 507 (M+1).
* 58	4-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(2-metoxi-piridin-4-ilmetil)-isoindolo-1,3-diona RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,66 (dd, $J = 8,2$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,42-7,54 (m, 6 H), 7,17 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,92 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 4,29 (s, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,69-3,77 (m, 4 H), 3,43-3,51 (m, 2 H), y 3,12-3,22 (m, 2 H); EM (EN^+) 443,0 (M+1).
* 60	4-(4-isobutil-piperazin-1-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-isoindolo-1,3-diona Pico Padre Observado 467; EM calc. 467,6

Ejemplo 3

- 5 Compuesto 19: 4-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-(3,4-dimetoxibencil)-isoindolo-1,3-diona

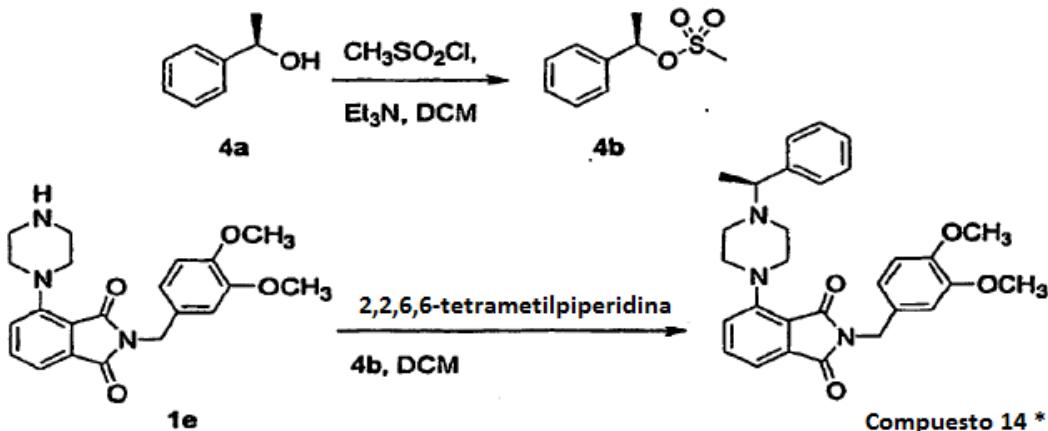


- A. Un tubo de presión de 20 ml se cargó con el Compuesto 1c (0,50 g, 1,12 mmol), el boronato 3a (0,32 g, 1,08 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂·CH₂Cl₂ (0,08 g, 0,11 mmol), K₂CO₃ (0,47 g, 3,4 mmol), DMF (5,4 ml), y se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 100 °C durante 17 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. El filtrado se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 60 Å con 230-400 de malla, 70:30 hexanos:EtOAc) para dar 0,53 g (98%) del Compuesto 3b en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (d, $J = 6,5$ Hz, 1 H), 7,63 (ovdd, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,46 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 6,99-7,01 (m, 2 H), 6,80 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 5,85-5,99 (m, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 4,09-4,14 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,68-3,71 (m, 2 H), 2,54-2,62 (m, 2 H), y 1,51 (s, 9 H); EM (EN^+) 479 (M+1).
- B. Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con el Compuesto 3b (0,53 g, 1,10 mmol) y DCM (4,4 ml). Se añadió una parte de TFA (1,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y después se disolvió en THF (5,6 ml). Se añadieron bromuro de bencilo (0,15 ml, 1,26 mmol) y K₂CO₃ (0,49 g, 3,54 mmol) y la mezcla se calentó a refluo durante 24 h. El aceite en bruto se purificó en un HPLC Gilson con una columna Kromasil de fase inversa (10 μ , 10Å C18, longitud de la columna 250x50 mm, gradiente 80:20 - 0:100 H₂O:MeCN) para dar 250,0 mg (48%) del denominado Compuesto 19 en forma de un sólido de color amarillo. RMN

¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,77-7,88 (m, 2 H), 7,52-7,62 (m, 6 H), 7,00 (s, 1 H), 6,86-6,93 (m, 2 H), 5,84-5,91 (m, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 3,89-3,94 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,29-3,32 (m, 2 H), y 2,75-2,95 (m, 2 H); EM (EN⁺) 469 (M+1); Análisis calculado para C₂₉H₂₈N₂O₄·1,4 CF₃CO₂H·0,4 H₂O: C, 60,11; H, 4,79; N, 4,11; F, 12,56; H₂O, 1,13. Encontrado: C, 59,97; H, 4,67; N, 4,33; F, 12,57; H₂O, 0,98.

5 Ejemplo 4

Compuesto 14 *: 2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(1S)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona



A. Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con alcohol de R-fenetilo (0,87 g, 7,12 mmol) y DCM (36,0 ml). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo/agua. Se añadió trietilamina (1,2 ml, 8,61 mmol) a la mezcla seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0,61 ml, 7,88 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h en el baño de hielo/agua y después se lavó con HCl 1 N (50 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO₄, y se filtró a través de Celite®. Se añadieron el Compuesto 1e (3,52 g, 7,11 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,7 ml, 15,9 mmol) a la solución de DCM en bruto. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 60 Å con 230-400 de malla, gradiante 99:1-95:5 DCM:MeOH) para dar 2,4 g (70%) del Compuesto 14 * en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (ovdd, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,26-7,37 (m, 6 H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,95-7,00 (m, 2 H), 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,44 (c, J = 6,6 Hz, 1 H), 3,30-3,39 (m, 4 H), 2,73-2,75 (m, 2 H), 2,62-2,65 (m, 2 H), y 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3 H); EM (EN⁺) 486 (M+1); (α)_D -18,3 (c 1,04, CHCl₃, 23°C).

10 La mezcla se enfrió usando un baño de hielo/agua. Se añadió trietilamina (1,2 ml, 8,61 mmol) a la mezcla seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0,61 ml, 7,88 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h en el baño de hielo/agua y después se lavó con HCl 1 N (50 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO₄, y se filtró a través de Celite®. Se añadieron el Compuesto 1e (3,52 g, 7,11 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,7 ml, 15,9 mmol) a la solución de DCM en bruto. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 60 Å con 230-400 de malla, gradiante 99:1-95:5 DCM:MeOH) para dar 2,4 g (70%) del Compuesto 14 * en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (ovdd, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,26-7,37 (m, 6 H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,95-7,00 (m, 2 H), 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,44 (c, J = 6,6 Hz, 1 H), 3,30-3,39 (m, 4 H), 2,73-2,75 (m, 2 H), 2,62-2,65 (m, 2 H), y 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3 H); EM (EN⁺) 486 (M+1); (α)_D -18,3 (c 1,04, CHCl₃, 23°C).

15 16 El Compuesto 14 * se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 para la síntesis del Compuesto 16 *, sustituyendo 2,6-dimetilpiperazina (26 mg) por 1-Boc-piperazina en el Ejemplo 1, Etapa C; y sustituyendo bromuro de bencilo (0,05 ml) por bromuro de 2,6-difluorobencilo y K₂CO₃ (0,09 g) por DIEA en Ejemplo 1, Etapa D. El

20 Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia mediante la variación de los materiales de partida, los reactivos y las condiciones utilizadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 4, se prepararon los siguientes compuestos:

Compuesto	Nombre
* 1	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[4-(1R)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona
30	Ácido (S)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propiónico

Aislado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (ovdd, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,24-7,37 (m, 6 H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,97-7,00 (m, 2 H), 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,46 (c, J = 6,6 Hz, 1 H), 3,28-3,38 (m, 4 H), 2,72-2,76 (m, 2 H), 2,60-2,66 (m, 2 H), y 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3 H); EM (EN⁺) 486 (M+1); (α)_D +18,6 (c 1,00, CHCl₃, 23°C); Análisis calculado para C₂₉H₃₁N₃O₄·1,2 HCl·0,6 H₂O: C, 64,49; H, 6,23; N, 7,78; Cl, 7,88; H₂O, 2,00. Encontrado: C, 64,71; H, 5,97; N, 7,58; Cl, 8,04; H₂O, 2,20.

El Compuesto 42 * se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 para la síntesis del Compuesto 16 *, sustituyendo 2,6-dimetilpiperazina (26 mg) por 1-Boc-piperazina en el Ejemplo 1, Etapa C; y sustituyendo bromuro de bencilo (0,05 ml) por bromuro de 2,6-difluorobencilo y K₂CO₃ (0,09 g) por DIEA en Ejemplo 1, Etapa D. El

Ejemplo 5

25 Compuesto 42 *: (3R,5S)-4-(4-bencil-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-2-(3,4-dimetoxibencil)-isoindolo-1,3-diona

El Compuesto 42 * se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 para la síntesis del Compuesto 16 *, sustituyendo 2,6-dimetilpiperazina (26 mg) por 1-Boc-piperazina en el Ejemplo 1, Etapa C; y sustituyendo bromuro de bencilo (0,05 ml) por bromuro de 2,6-difluorobencilo y K₂CO₃ (0,09 g) por DIEA en Ejemplo 1, Etapa D. El

Compuesto **42*** se aisló en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,51-7,87 (m, 7 H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,91-6,94 (m, 2 H), 6,76 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,71-3,75 (m, 2 H), 3,43-3,52 (m, 4 H), y 1,71 (d, J = 5,9 Hz, 6 H); EM (EN⁺) 500 (M+1); Análisis calculado para C₃₀H₃₃N₃O₄: 1,67 CF₃CO₂H-0,3 H₂O: C, 57,58; H, 5,11; N, 6,04; F, 13,69; H₂O, 0,78. Encontrado: C, 57,24; H, 5,08; N, 6,27; F, 13,33; H₂O, 0,45.

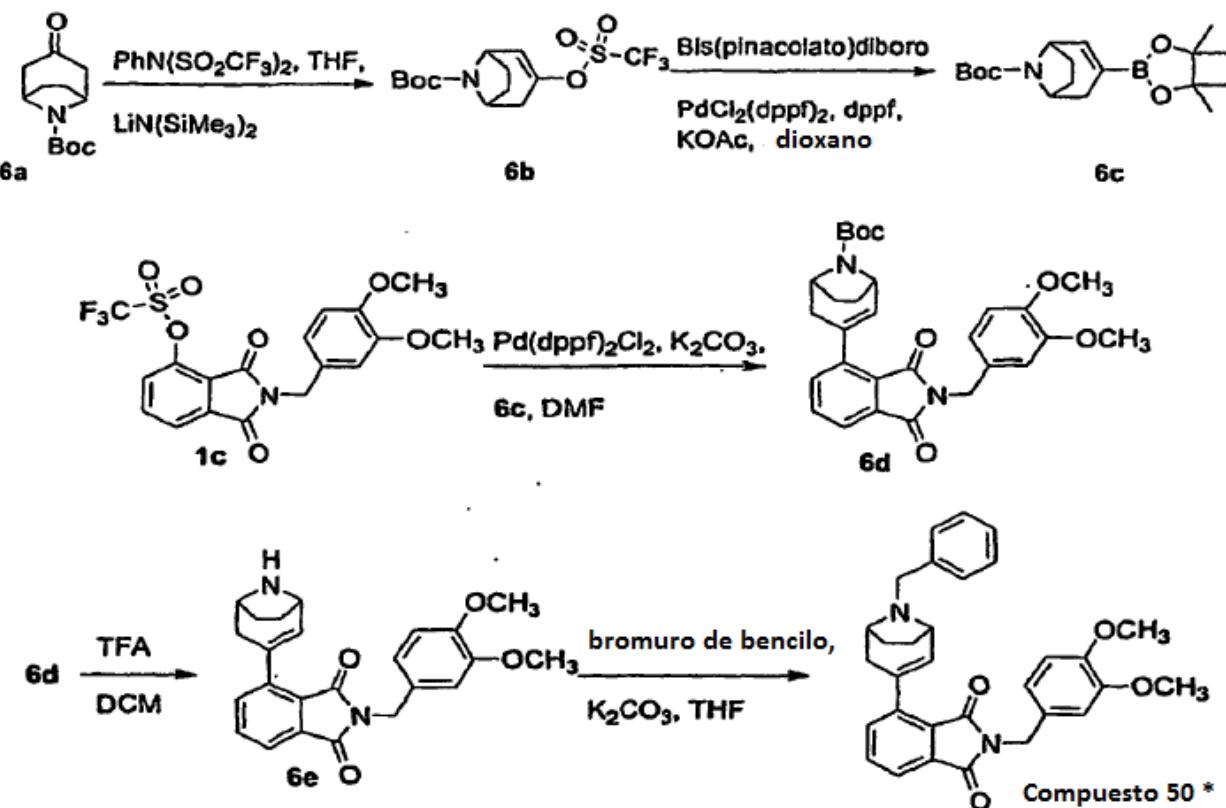
Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia mediante la variación de los materiales de partida, los reactivos y las condiciones utilizadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 5, se prepararon los siguientes compuestos:

Compuesto Nombre

- | | |
|------|---|
| * 37 | 4-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-(2-bencilamino-ciclohexilamino)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindolo-1,3-diona
Aislado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,38-7,43 (m, 1 H), 7,26-7,28 (m, 5 H), 6,94-7,01 (m, 3 H), 6,79-6,82 (m, 1 H), 6,17-6,21 (m, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,31-3,41 (m, 1 H), 2,48-2,55 (m, 1 H), 2,00-2,19 (m, 2 H), 1,64-1,76 (m, 2 H), y 1,18-1,38 (m, 4 H); EM (EN ⁺) 500 (M+1). |
| * 48 | 4-(2-bencilamino-etilamino)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindolo-1,3-diona
Aislado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,42-7,59 (m, 7 H), 6,88-7,14 (m, 4 H), 4,70 (s, 2 H), 4,26 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,71-3,75 (m, 2 H), y 3,30-3,36 (m, 2 H); EM (EN ⁺) 446 (M+1). |
| * 51 | (3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[3,5-dimetil-4-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona
Aislado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,49-7,69 (m, 7 H), 6,96-7,18 (m, 3 H), 6,84-6,93 (m, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 3,90-4,19 (m, 2 H), 3,72-3,87 (m, 7 H), 3,33-3,69 (m, 4 H), 1,94 (d, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,63 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), y 1,38 (d, J = 6,2 Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 514 (M+1). |

10 Ejemplo 6

Compuesto 50: 4-(8-bencil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-2-en-3-il)-2-(3,4-dimetoxibencil)-isoindolo-1,3-diona



A. Un matraz de fondo redondo de 300 ml se cargó con el Compuesto 6a (1,0 g, 4,44 mmol) y THF (30 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C usando un baño de hielo seco/acetona. Se añadió gota a gota una solución al 20% de LiN(SiMe₃)₂ en THF (5,0 ml, 5,32 mmol) durante 15 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 40 min. Se añadió gota

a gota mediante un embudo de adición una solución de PhN(SO₂CF₃)₂ (1,6 g, 4,48 mmol) en THF (33 ml). La mezcla se agitó durante 18 h con calentamiento gradual a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 60 Å con 230-400 de malla, 95:5 hexanos:EtOAc) para dar 1,0 g (63%) del Compuesto 6b en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,08 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 4,31-4,45 (m, 2 H), 3,04-3,21 (m, 2 H), 1,97-2,24 (m, 4 H), y 1,46 (s, 9 H).

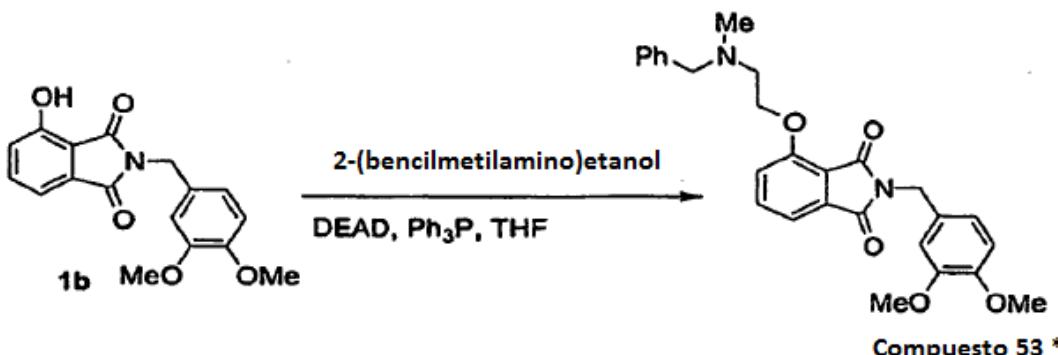
B. Un matraz de fondo redondo de 200 ml se cargó con el Compuesto 6b (1,4 g, 3,92 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0,09 g, 0,12 mmol), K₂CO₃ (1,15 g, 11,7 mmol), y dioxano (23,0 ml). Se añadió bis(pinacolato)diboro (1,1 g, 4,33 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 20 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 60 Å con 230-400 de malla, DCM) para dar 1,0 g (76%) del Compuesto 6c en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,76 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 4,27-4,35 (m, 2 H), 2,80-2,90 (m, 1 H), 2,03-2,12 (m, 1 H), 1,88-1,94 (m, 4 H), 1,44 (s, 9 H), y 1,26 (s, 12 H).

C. Un tubo de sellado hermético de 20 ml se cargó con el Compuesto 1c (0,10 g, 0,22 mmol), el Compuesto 6c (0,8 g, 0,24 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0,025 g, 0,03 mmol), K₂CO₃ (0,13 g, 0,94 mmol) y DMF (1,2 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 17 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. El filtrado se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 60 Å con 230-400 de malla, 99:1 DCM:MeOH) para dar 80,0 mg (71%) del Compuesto 6d en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,73-7,81 (m, 2 H), 6,71-6,84 (m, 3 H), 6,08 (d, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 4,12-4,20 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,28-3,35 (m, 1 H), 2,30-2,38 (m, 2 H), 2,03-2,21 (m, 4 H), y 1,50 (s, 9 H)..

D. Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con el Compuesto 6d (0,05 g, 0,099 mmol) y DCM (0,4 ml). Se añadió una parte de TFA (0,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para dar en bruto el Compuesto 6e. El Compuesto 6e se disolvió en THF (0,5 ml). Se añadieron bromuro de bencilo (0,15 ml, 1,26 mmol) y K₂CO₃ (0,05 g, 3,54 mmol) y la mezcla se calentó a refluo durante 24 h. El aceite en bruto se purificó en un HPLC Gilson con una columna Kromasil de fase inversa (10μ, 100Å C18, longitud de la columna 250x50 mm, gradiente 80:20 - 0:100 H₂O:MeCN) para dar 35,8 mg (73%) del denominado Compuesto 50 * en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,86 (m, 8 H), 6,83-7,04 (m, 3 H), 6,02-6,07 (m, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,72 (s, 2 H), 3,30-3,32 (m, 2 H), 2,88-3,03 (m, 1 H), y 2,23-2,64 (m, 5 H); EM (EN⁺) 495 (M+1).

Ejemplo 7

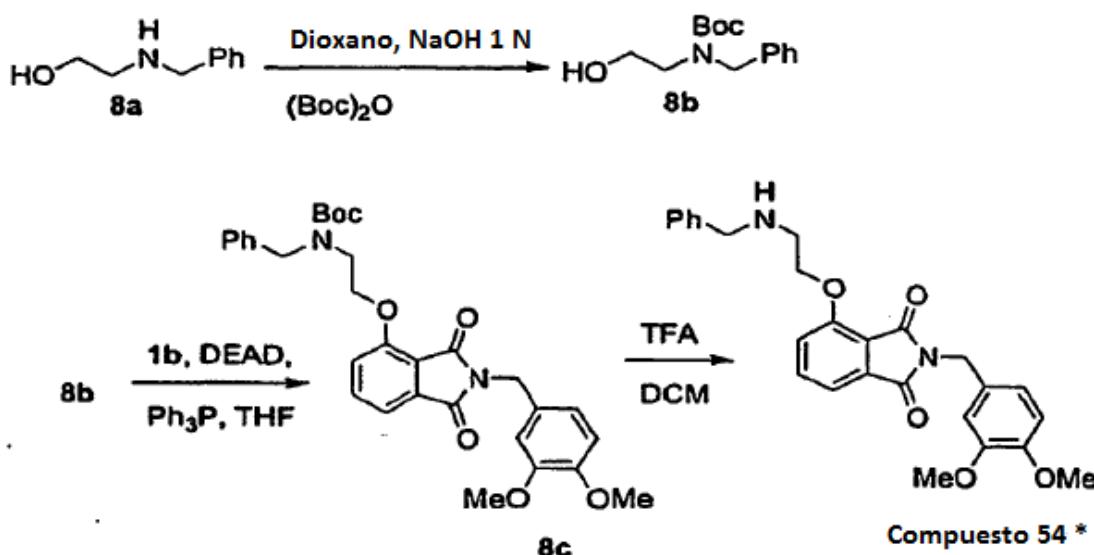
Compuesto 53 *: 4-[2-(bencil-metil-amino)-etoxi]-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindolo-1,3-diona



Un matraz de fondo redondo de 40 ml se cargó con el Compuesto 1b (254 mg, 0,812 mmol), 2-(bencilmethylamino)etanol (126 ml, 0,812 mmol), PPh₃ (231 mg, 0,881 mmol) y THF (4,0 ml). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo/agua y se añadió DEAD (138 ml, 0,877 mmol) gota a gota mediante un embudo de adición en forma de solución en THF (3,0 ml) durante 20 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, se concentró al vacío, y se disolvió en EtOAc (25 ml). La solución se lavó con NaOH 1 N (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó usando Na₂SO₄, se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío. El aceite en bruto se purificó en un HPLC Gilson con una columna Kromasil de fase inversa (10μ, 100Å C18, longitud de la columna 250x50 mm, gradiente 80:20 - 0:100 H₂O:MeCN) para dar 52,3 mg (14%) del Compuesto 53 * en forma de un aceite de aspecto vítreo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (t, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 7,38-7,46 (m, 6 H), 7,13 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 6,88-6,91 (m, 2 H), 6,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 4,65 (s a, 2 H), 4,10-4,55 (m, 4 H), 3,76 (s, 6 H), 2,90 (s, 3 H); EM (EN⁺) 461 (M+1).

Ejemplo 8

Compuesto 54 *: 4-(2-bencilamino-etoxi)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindolo-1,3-diona



A. Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 2-bencilamino-etanol **8a** (284 mg, 1,85 mmol), dioxano (4,0 ml), y NaOH 1 N (4,0 ml); y se enfrió en un baño de hielo/agua. Se añadió a la mezcla una parte de dicarbonato de diterc-butilo (500 mg, 2,29 mmol), que se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. El pH se ajustó a 4 con HCl 1 N y se extrajo con DCM (3 x 50 ml).

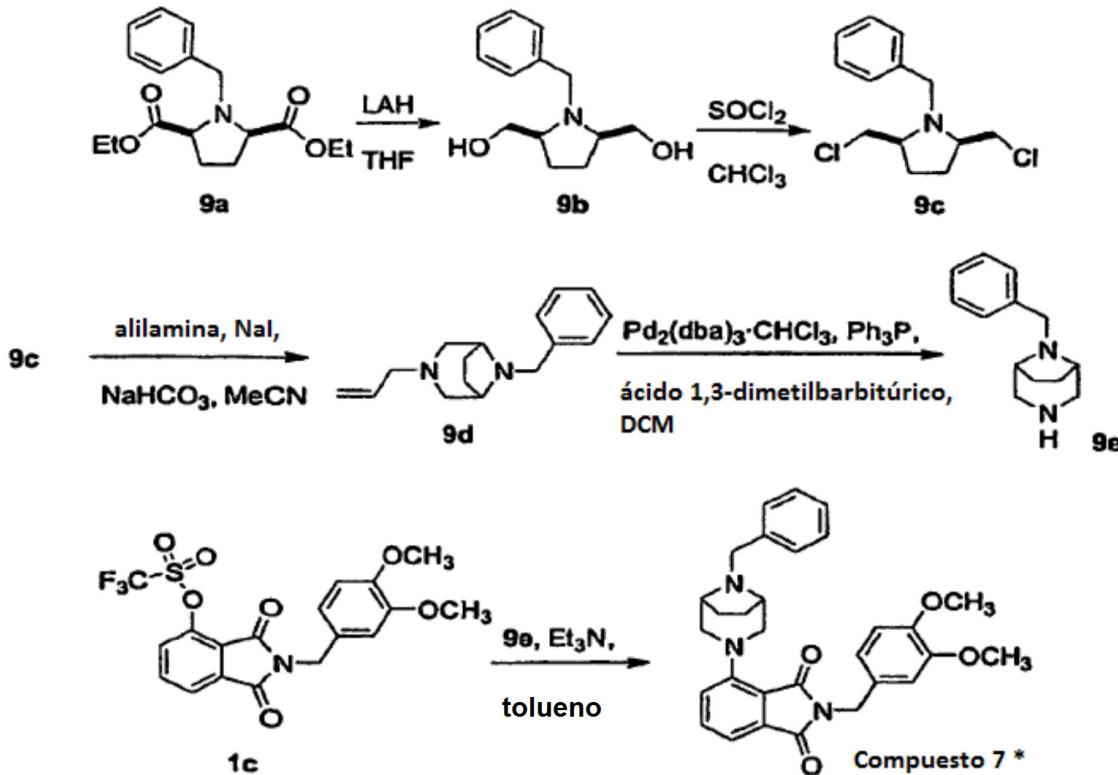
5 La fase orgánica se secó usando Na_2SO_4 , se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío para dar 330 mg (70%) del Compuesto **8b** en forma de un aceite transparente de aspecto vítreo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,24-7,33 (m, 5 H), 4,48 (s a, 2 H), 3,56-3,74 (s a, 2 H), 3,29-3,44 (s a, 2 H), 1,42 (s, 9 H).

10 B. El Compuesto **8c** se preparó usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 8 para la preparación del Compuesto **53** *, sustituyendo el Compuesto **8b** (330 mg) por 2-(bencilmethylamino)-etanol. El Compuesto **8c** se aisló en forma de un aceite de aspecto vítreo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 7,64 (t, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 7,01-7,33 (m, 9 H), 6,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 4,22-4,30 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,58-3,65 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H).

15 C. Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con el Compuesto **8c** (50 mg, 0,09 mmol) y DCM (4,8 ml). Se añadió una parte de TFA (1,2 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min y se concentró al vacío para dar 48,1 mg (98%) del Compuesto **54** en forma de un aceite transparente. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (t, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 7,19-7,43 (m, 6 H), 7,07 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,86-6,87 (m, 2 H), 6,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,13-4,36 (s a, 4 H), 3,76 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 2,82-3,35 (s a, 2 H); EM (EN^+) 447 ($M+1$).

Ejemplo 9

20 Compuesto **7** *: 4-(8-bencil-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2-(3,4-dimetoxibencil)-isoindolo-1,3-diona



A. Un matraz de fondo redondo de 300 ml se cargó con el Compuesto **9a** (7,1 g, 23,3 mmol) y THF (24 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C usando un baño de hielo seco/acetona. Se añadió una solución 1,0M de LAH en THF (100 ml, 100 mmol) gota a gota mediante un embudo de adición. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. El baño de hielo seco/acetona se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Despues se enfrió la mezcla usando un baño de hieloagua y la reacción se interrumpió por adición de agua lentamente hasta que cesó la liberación de hidrógeno. La mezcla se diluyó con DCM (500 ml) y se lavó con agua (300 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío para dar 3,59 g (70%) del Compuesto **9b** en forma de un sólido de color blanco. EM (EN⁺) 222 (M+1).

5 B. Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con el Compuesto **9b** (3,59 g, 23,3 mmol) y CHCl₃ (160 ml). Se añadió cloruro de tionilo (6,0 ml, 82,2 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío para dar en bruto el Compuesto **9c**. El Compuesto **9c** se disolvió en MeCN (230 ml). Se añadieron alilamina (1,2 ml, 16,0 mmol), NaI (6,1 g, 40,7 mmol), y NaHCO₃ (13,5 g, 160,7 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtoAc (400 ml), y se lavó con NaOH 1 N (300 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 60 Å con 230-400 de malla, gradiente 98:2 - 95:5 DCM: MeOH) para producir 1,53 g (39%) del Compuesto **9d** en forma de un sólido de color blanco. EM (EN⁺) 243 (M+1).

10 C. Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con el Compuesto **9d** (1,53 g, 6,32 mmol) y DCM (32 ml). Se añadieron Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (0,65 g, 0,63 mmol), Ph₃P (0,66 g, 2,51 mmol) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (1,48 g, 9,48 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con HCl 1 N (200 ml). La fase acuosa se basificó con NaOH 3N y se extrajo con EtoAc (300 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío para dar 1,22 g (96%) del Compuesto **9e** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,23-7,40 (m, 5 H), 3,48 (s, 2 H), 2,99-3,06 (m, 3 H), 2,57-2,62 (m, 2 H), 2,00-2,09 (m, 4 H), y 1,72-1,77 (m, 2 H); EM (EN⁺) 203 (M+1).

20 D. Un tubo de presión de 20 ml se cargó con el Compuesto **1c** (0,20 g, 0,45 mmol), el Compuesto **9e** (0,1 g, 0,50 mmol), Et₃N (0,15 ml, 1,08 mmol), tolueno (0,45 ml), y se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 110 °C durante 72 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 60 Å con 230-400 de malla, DCM) para dar 179,4 mg (80%) del Compuesto **7*** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,51 (m, 7 H), 6,98-7,06 (m, 3 H), 6,77-6,80 (m, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,58-3,64 (m, 4 H), 3,29 (s a, 2 H), 3,12-3,16 (m, 2 H), y 2,06-2,15 (m, 4 H); EM (EN⁺) 498 (M+1).

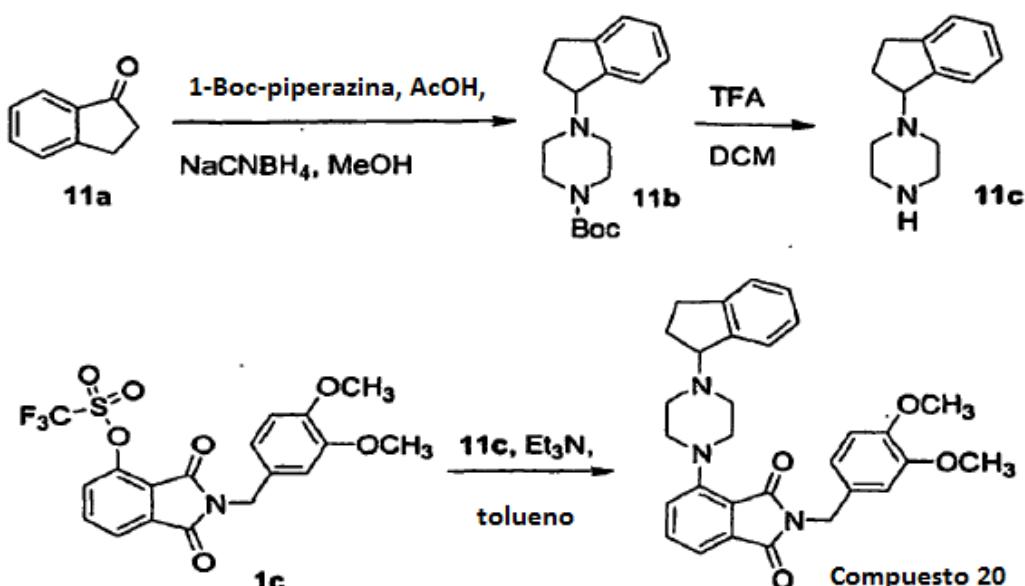
Ejemplo 10

Compuesto **32***: 2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[8-(1-fenil-etil)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-3-il]-isoindolo-1,3-diona

El Compuesto **7** (50 mg, 0,10 mmol) se hidrogenó (H_2 a 0,34 MPa (50 psi) con Pd/C al 10% (5 mg) en EtOAc (1,0 ml) durante 5 h. La mezcla se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío. El aceite en bruto se disolvió en THF (0,4 ml). Se añadieron 1-bromoetilbenceno (0,03 ml, 0,22 mmol) y K_2CO_3 (36 mg, 0,26 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío. El aceite en bruto se purificó en un HPLC Gilson con una columna Kromasil de fase inversa (10 100Å C18, longitud de la columna 250x50 mm, gradiente 90:10- 0:100 H_2O :MeCN) para dar 19,7 mg (38%) del denominado Compuesto **32*** en forma de un sólido de color amarillo. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 (ovdd, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,49-7,60 (m, 6 H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,94-7,00 (m, 1 H), 6,86-6,91 (m, 2 H), 4,73 (s, 2 H), 4,00-4,11 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,43-3,60 (m, 4 H), 2,67-2,75 (m, 2 H), 2,43-2,51 (m, 2 H), 2,17-2,25 (m, 2 H), y 1,82 (d, J = 6,7 Hz, 3 H); EM (EN) 512,

Ejemplo 11

Compuesto **20**: 2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-(4-indan-1-il-piperazin-1-il)-isoindolo-1,3-diona



A. Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con N-Boc-piperazina (4,25 g, 22,8 mmol), el Compuesto **11a** (1,04 g, 7,87 mmol) y MeOH (140 ml). Se añadieron acido acético (1,8 ml, 31,4 mmol) y NaCNBH₄ (0,72 g, 11,5 mmol) y la mezcla se calentó a refluo durante 20 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (300 ml), y se lavó con H_2O (100 ml). La fase orgánica se secó usando $MgSO_4$, se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío para dar 1,68 g (73%) del Compuesto **11b** en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76-7,88 (m, 1 H), 7,56-7,68 (m, 1 H), 7,37-7,47 (m, 1 H), 7,16-7,26 (m, 1 H), 4,31-4,45 (m, 1 H), 3,41-3,52 (m, 4 H), 3,17-3,21 (m, 2 H), 2,69-3,01 (m, 2 H), 2,39-2,57 (m, 2 H), 2,08-2,13 (m, 2 H), y 1,48 (s, 9 H); EM (EN⁺) 303 (M+1).

B. Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con el Compuesto **11b** (1,68 g, 5,56 mmol) y DCM (24,0 ml). Después de la adición de TFA (6,0 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró al vacío para dar una mezcla en bruto del Compuesto **11c**. Un tubo se presión de 20 ml se cargó con el Compuesto **1c** (0,10 g, 0,22 mmol), el Compuesto crudo **11c** (78 mg, 0,25 mmol), Et₃N (0,08 ml, 0,57 mmol) y tolueno (0,22 ml), y se cerró herméticamente. Después la mezcla se calentó a 110 °C durante 20 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El aceite en bruto se purificó en un HPLC Gilson con una columna Kromasil de fase inversa (10μ, 100Å C18, longitud de la columna 250x50 mm, gradiente 90:10-0:100 H_2O :MeCN) para dar 17,9 mg (15%) del denominado Compuesto **20** en forma de un sólido de color amarillo. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (ovdd, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,20-7,43 (m, 6 H), 6,85-6,99 (m, 3 H), 4,70 (s, 2 H), 4,38-4,40 (m, 1H), 3,80 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,29-3,37 (m, 4 H), 2,64-2,94 (m, 6 H), y 2,15-2,24 (m, 2 H); EM (EN⁺) 498 (M+1).

Ejemplo 12

35 Compuesto **59***: 4-(8-bencil-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2-piridin-2-ilmetilisoindolo-1,3-diona

El Compuesto **59*** se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 para la síntesis del Compuesto **16*** sustituyendo 2-(aminometil)piridina (0,07 ml) por veratrilamina en el Ejemplo 1, Etapa A, y sustituyendo

Compuesto **9e** (120,0 mg) por N-Boc-piperazina en el Ejemplo 1, Etapa C. Compuesto **59** * se aisló en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 8,05 (ovdd, J = 6,6 Hz, 1 H), 7,28-7,65 (m, 9 H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 4,21 (s, 2 H), 3,88-4,04 (m, 2 H), 3,64-3,74 (m, 4 H), 2,62-2,65 (m, 2 H), y 2,25-2,29 (m, 2 H); EM (EN⁺) 439 (M+1); Análisis calculado para C₂₇H₂₆N₄O₂·2,1 CF₃CO₂H·0,4 H₂O: C, 54,69; H, 4,25; N, 8,18; F, 17,47; H₂O, 1,05. Encontrado: C, 54,47; H, 4,31; N, 8,09; F, 17,27; H₂O, 0,85.

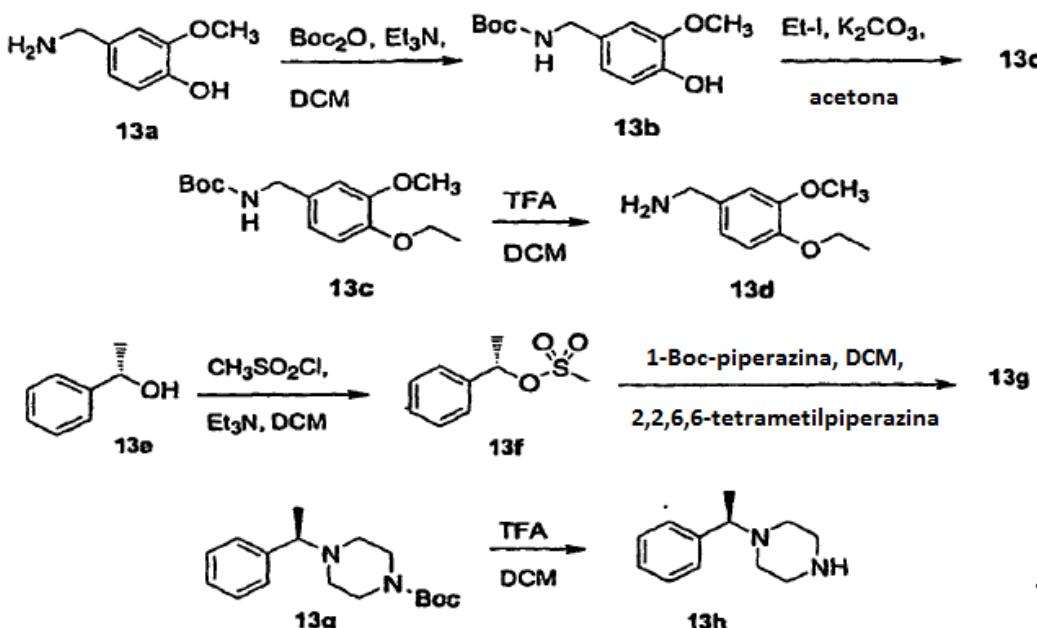
Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia mediante la variación de los materiales de partida, los reactivos y las condiciones utilizadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 12, se prepararon los siguientes compuestos:

Compuesto	Nombre
* 25	4-(8-bencil-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-isoindolo-1,3-diona Aislado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,28-7,61 (m, 7 H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,77-6,81 (m, 3 H), 3,85-3,89 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,61 (s, 2 H), 3,54-3,58 (m, 2 H), 3,21-3,31 (m, 2 H), 3,09-3,18 (m, 2 H), 2,89-2,98 (m, 2 H), y 2,07-2,19 (m, 4 H); EM (EN ⁺) 512 (M+1).
* 26	4-(8-bencil-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-isoindolo-1,3-diona Aislado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,62 (ovdd, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,46-7,51 (m, 6 H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,62-6,69 (m, 2 H), 4,70 (s, 2 H), 4,20-4,23 (m, 2 H), 4,01-4,04 (m, 2 H), 3,84 (s, 6 H), 3,81 (s, 3 H), 3,72-3,77 (m, 2 H), 3,61-3,65 (m, 2 H), 2,68-2,72 (m, 2 H), y 2,29-2,33 (m, 2 H); EM (EN ⁺) 528 (M+1).
* 39	4-(8-bencil-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2-piridin-4-ilmetil-isoindolo-1,3-diona Aislado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,79 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 7,76 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,69 (ovdd, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,40-7,55 (m, 7 H), 4,97 (s, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 3,42-3,55 (m, 4 H), 2,61-2,70 (m, 2 H), y 2,28-2,39 (m, 4 H); EM (EN ⁺) 439 (M+1).
* 45	4-(8-bencil-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2-(3,5-dimetoxi-bencil)-isoindolo-1,3-diona Aislado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,60 (ovdd, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,45-7,50 (m, 6 H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,51-6,53 (m, 2 H), 6,34-6,36 (m, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 4,20-4,26 (m, 2 H), 4,01-4,06 (m, 2 H), 3,76-3,88 (m, 8 H), 3,57-3,72 (m, 2 H), 2,69-2,73 (m, 2 H), y 2,28-2,32 (m, 2 H); EM (EN ⁺) 498 (M+1).
61	4-(8-bencil-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-isoindolo-1,3-diona Aislado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,71 (ovdd, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,47-7,57 (m, 6 H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,94-7,01 (m, 2 H), 4,23 (s, 2 H), 3,99-4,07 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 3,79-3,83 (m, 2 H), 3,65-3,69 (m, 2 H), 2,73-2,76 (m, 2 H), y 2,29-2,32 (m, 2 H); EM (EN ⁺) 484 (M+1).

- * 25 4-(8-bencil-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-isoindolo-1,3-diona
Aislado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,61 (m, 7 H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,77-6,81 (m, 3 H), 3,85-3,89 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,61 (s, 2 H), 3,54-3,58 (m, 2 H), 3,21-3,31 (m, 2 H), 3,09-3,18 (m, 2 H), 2,89-2,98 (m, 2 H), y 2,07-2,19 (m, 4 H); EM (EN⁺) 512 (M+1).
- * 26 4-(8-bencil-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-isoindolo-1,3-diona
Aislado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (ovdd, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,46-7,51 (m, 6 H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,62-6,69 (m, 2 H), 4,70 (s, 2 H), 4,20-4,23 (m, 2 H), 4,01-4,04 (m, 2 H), 3,84 (s, 6 H), 3,81 (s, 3 H), 3,72-3,77 (m, 2 H), 3,61-3,65 (m, 2 H), 2,68-2,72 (m, 2 H), y 2,29-2,33 (m, 2 H); EM (EN⁺) 528 (M+1).
- * 39 4-(8-bencil-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2-piridin-4-ilmetil-isoindolo-1,3-diona
Aislado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 7,76 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,69 (ovdd, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,40-7,55 (m, 7 H), 4,97 (s, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 3,42-3,55 (m, 4 H), 2,61-2,70 (m, 2 H), y 2,28-2,39 (m, 4 H); EM (EN⁺) 439 (M+1).
- * 45 4-(8-bencil-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2-(3,5-dimetoxi-bencil)-isoindolo-1,3-diona
Aislado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (ovdd, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,45-7,50 (m, 6 H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,51-6,53 (m, 2 H), 6,34-6,36 (m, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 4,20-4,26 (m, 2 H), 4,01-4,06 (m, 2 H), 3,76-3,88 (m, 8 H), 3,57-3,72 (m, 2 H), 2,69-2,73 (m, 2 H), y 2,28-2,32 (m, 2 H); EM (EN⁺) 498 (M+1).
- 61 4-(8-bencil-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-isoindolo-1,3-diona
Aislado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (ovdd, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,47-7,57 (m, 6 H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,94-7,01 (m, 2 H), 4,23 (s, 2 H), 3,99-4,07 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 3,79-3,83 (m, 2 H), 3,65-3,69 (m, 2 H), 2,73-2,76 (m, 2 H), y 2,29-2,32 (m, 2 H); EM (EN⁺) 484 (M+1).

10 Ejemplo 13

Compuesto 18 *: 2-(4-etoxi-3-metoxi-bencil)-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona



- A. Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con clorhidrato de 4-hidroxi-3-metoxibencilamina (Compuesto 13a, 5,0 g, 26,4 mmol), Et_3N (12,0 ml, 86,1 mmol) y DCM (930 ml). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo/agua. Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,8 g, 26,6 mmol) en tres partes. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, se diluyó con DCM (300 ml), y se lavó con HCl 1 N (100 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO_4 , se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío para dar 6,5 g (97%) del Compuesto 13b en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,75-6,87 (m, 3 H), 4,78 (s a, 1 H), 4,22 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), y 1,46 (s, 9 H).
- 5 B. Un tubo de presión de 20 ml se cargó con el Compuesto 13b (0,2 g, 0,79 mmol), yodoetano (0,12 ml, 1,5 mmol), K_2CO_3 (0,2 g, 1,45 mmol), acetona (1,4 ml), y se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 d, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (50 ml), y se lavó con H_2O (20 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO_4 , se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío para dar 0,22 g (98%) del Compuesto 13c en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,79-6,82 (m, 3 H), 4,23 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,23 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), y 1,42-1,47 (m, 12 H).
- 10 C. Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con el Compuesto 13c (0,22 g, 0,79 mmol) y DCM (3,2 ml). Se añadió TFA (0,8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para dar 0,23 g (99%) del Compuesto 13d en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,86-6,90 (m, 3 H), 4,05-4,15 (m, 4 H), 3,83 (s, 3 H), y 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).
- 15 D. Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con alcohol de S-fenetilo (Compuesto 13e, 5,0 ml, 41,3 mmol) y DCM (210 ml). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo/agua. Se añadió trietilamina (7,0 ml, 50,2 mmol) a la mezcla seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (3,6 ml, 46,5 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h en un baño de hielo/agua y después se lavó con HCl 1 N (50 ml). La fase orgánica se secó con MgSO_4 y se filtró a través de Celite® para dar el Compuesto 13f. Se añadieron 1-Boc-piperazina (7,70 g, 41,3 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (15,4 ml, 90,7 mmol) a la solución en bruto del Compuesto 13f en DCM. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 60 Å con 230-400 de malla, gradiente 100:0-90:10 DCM:MeOH) para dar 8,92 g (74%) del Compuesto 13g en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,29-7,32 (m, 5 H), 3,34-3,41 (m, 5 H), 2,29-2,44 (m, 4 H), 1,43 (s, 9 H), y 1,36 (d, J = 6,7 Hz, 3 H).
- 20 E. Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con el Compuesto 13g (8,92 g, 30,8 mmol) y DCM (120 ml). Se añadió TFA (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío. El aceite en bruto se disolvió en DCM (400 ml) y se lavó con NaOH 1 N (200 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO_4 , se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío para dar el Compuesto 13h en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,36-7,40 (m, 5 H), 4,98 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,45-3,48 (m, 4 H), 3,24-3,33 (m, 2 H), 3,09-3,13 (m, 2 H), y 1,64 (d, J = 6,7 Hz, 3 H).
- 25 F. El Compuesto 18 * se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 para la síntesis del compuesto 1, sustituyendo el Compuesto 13d (233 mg) por veratrilamina en el Ejemplo 1, Etapa A, y sustituyendo el Compuesto 13h (200 mg) por N-Boc-piperazina en el Ejemplo 1, Etapa C. El Compuesto 18 * se aisló en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,50-7,59 (m, 1 H), 7,30-7,38 (m, 6 H), 7,22-7,27 (m, 1 H),

6,90-6,98 (m, 2 H), 6,76-6,81 (m, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,01-4,10 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,28-3,57 (m, 5 H), 2,71-2,75 (m, 2 H), 2,58-2,65 (m, 2 H), y 1,38-1,46 (m, 6 H); EM (EN⁺) 500.

Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia mediante la variación de los materiales de partida, los reactivos y las condiciones utilizadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 13, se prepararon los siguientes compuestos:

Compuesto	Nombre
21	2-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona Aislado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,49-7,59 (m, 1 H), 7,25-7,38 (m, 6 H), 7,08-7,15 (m, 1 H), 6,96-7,00 (m, 2 H), 6,76-6,82 (m, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 4,05-4,13 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,63-3,67 (m, 1 H), 3,30-3,59 (m, 4 H), 2,71-2,77 (m, 2 H), 2,58-2,65 (m, 2 H), y 1,36-1,48 (m, 6 H); EM (EN ⁺) 500 (M+1).
41	2-(3-metoxi-4-propoxi-bencil)-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona Aislado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,50-7,59 (m, 1 H), 7,26-7,38 (m, 6 H), 7,08-7,15 (m, 1 H), 6,94-6,98 (m, 2 H), 6,76-6,82 (m, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 3,84-3,96 (m, 5 H), 3,32-3,59 (m, 5 H), 2,71-2,76 (m, 2 H), 2,60-2,65 (m, 2 H), 1,79-1,87 (m, 2 H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), y 0,98-1,03 (m, 3 H); EM (EN ⁺) 514 (M+1).

Ejemplo 14

Compuesto 2: 2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etyl]-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona

El Compuesto 2 se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 para la síntesis del compuesto 1 *, sustituyendo clorhidrato de 1-(3,4-dimetoxifenil)-etylamina (175,0 mg) por veratrilamina en el Ejemplo 1, Etapa A, y sustituyendo el Compuesto 13h (200,0 mg) por N-Boc-piperazina en el Ejemplo 1, Etapa C. El Compuesto 2 se aisló en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,51-7,55 (m, 1 H), 7,24-7,36 (m, 6 H), 7,06-7,14 (m, 3 H), 6,77-6,87 (m, 1 H), 5,41-5,49 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,31-3,59 (m, 5 H), 2,73-2,76 (m, 2 H), 2,60-2,64 (m, 2 H), 1,86 (d, J = 7,3 Hz, 3 H), y 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 3 H); EM (EN⁺) 500 (M+1).

Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia mediante la variación de los materiales de partida, los reactivos y las condiciones utilizadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 14, se prepararon los siguientes compuestos:

Compuesto	Nombre
8	2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,58 (dd, J = 8,1 Hz, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,42-7,53 (m, 6 H), 7,02-7,11 (m, 3 H), 6,79 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 5,06-5,12 (m, 1 H), 4,35 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,62-3,72 (m, 3 H), 3,01-3,49 (m, 4 H), 2,40-2,65 (m, 1 H), 2,21-2,35 (m, 1 H), 1,85 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), y 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 514,1 (M+1).
49	2-[(3,4-dimetoxi-fenil)-fenil-metil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona Pico Padre Observado 562; EM calc. 561,7
63	2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-dimetilamino-etyl]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,57 (ovdd, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,40-7,48 (m, 6 H), 7,04-7,09 (m, 3 H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,62-5,66 (m, 1 H), 4,71-4,79 (m, 1 H), 3,65-4,09 (m, 10 H), 3,22-3,49 (m, 2 H), 2,54-3,06 (m, 10 H), y 1,85 (d, J = 6,7 Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 543,9 (M+1).

Ejemplo 15

Compuesto 10 *: 4-cloro-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-7-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona

El Compuesto 10 * se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 para la síntesis del compuesto 1 *, sustituyendo anhídrido 3,6-dicloroftálico (3,30 g) por anhídrido 3-hidroxiftálico en el Ejemplo 1, Etapa A, y sustituyendo el Compuesto 13h (4,30 g) por N-Boc-piperazina en el Ejemplo 1, Etapa C. El Compuesto 10 se aisló en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (d, J = 8,8, 1 H), 7,24-7,36 (m, 5 H), 6,98-7,06 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,44 (c, J = 6,7 Hz, 1 H), 3,28-3,33 (m, 4 H), 2,69-2,77 (m, 2 H), 2,58-2,65 (m, 2 H), y 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 3 H); EM (EN⁺) 521 (M+1).

Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia mediante la variación de los materiales de partida, los reactivos y las condiciones utilizadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 15, se prepararon los siguientes compuestos:

Compuesto	Nombre
* 9	4-(8-bencil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-cloro-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindolo-1,3-diona RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,43-7,57 (m, 6 H), 7,07 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 6,95-6,99 (m, 2 H), 6,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,21 (s, 2 H), 3,92-3,96 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,75-3,80 (m, 2 H), 3,61-3,66 (m, 2 H), 2,67-2,70 (m, 2 H), y 2,28-2,31 (m, 2 H); EM (EN $^+$) 532 (M+1).

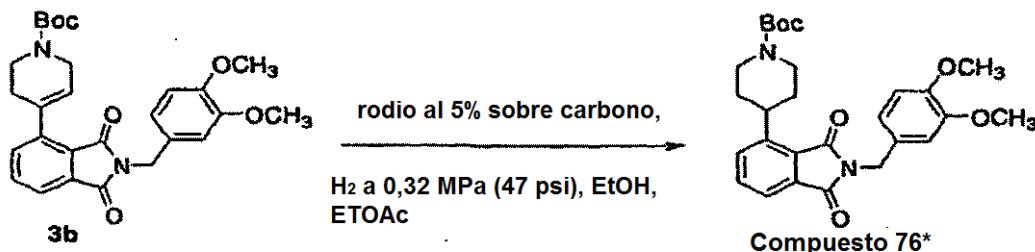
Ejemplo 16

Compuesto **62***: 2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-(2-metanosulfonil-vinil)-7-[4-(1*R*)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona

- 5 Un tubo de sellado hermético de 10 ml se cargó con el Compuesto **10*** (100,0 mg, 0,19 mmol), acetato sódico (22,0 mg, 0,27 mmol), bis(*tri-t*-butilfosfina)paladio (0) (13,0 mg, 0,03 mmol), metil vinil sulfona (0,02 ml, 0,23 mmol), y dimetilacetamida (1,0 ml). El tubo se cargó con argón y se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 150 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 60 Å con 230-400 de malla, gradiente 90:10 - 50:50 hexanos:acetato de etilo) para dar 21,7 mg (19%) del Compuesto **62*** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (d, J = 15,6, 1 H), 7,48-7,53 (m, 5 H), 7,01-7,08 (m, 3 H), 6,70-6,90 (m, 3 H), 4,64 (s, 2 H), 4,42 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 3,94 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,33-3,80 (m, 8 H), 3,07 (s, 3 H), y 1,86 (d, J = 6,7 Hz, 3 H); EM (EN⁺) 590 (M+1).

Ejemplo 17

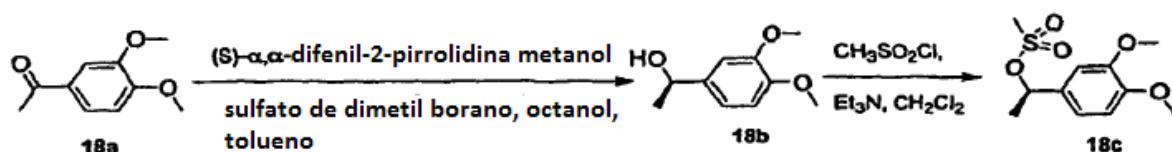
Compuesto **76***: 4-(1-bencil-piperidin-4-il)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindolo-1,3-diona



- 15 A. 4-(1-Bencil-piperidin-4-il)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindolo-1,3-diona. Una botella de hidrogenación Parr se cargó con el Compuesto **3b** (130 mg, 0,27 mmol), rodio al 5% sobre carbono (100 mg), etanol (12 ml), y acetato de etilo (8 ml). El recipiente se puso a una presión de hidrógeno de 0,32 MPa (47 psi) y se agitó durante 16 h. Despues, la mezcla se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío para dar el Compuesto **76***. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,64-7,76 (m, 3 H), 7,45-7,49 (m, 5 H), 6,95-7,00 (m, 2 H), 6,78-6,82 (m, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 4,24 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,67-3,71 (m, 1 H), 2,82-3,20 (m, 3 H), 2,28-2,40 (m, 2 H), y 1,91-2,11 (m, 2 H); EM (EN⁺) 471 (M+1)

Ejemplo 18

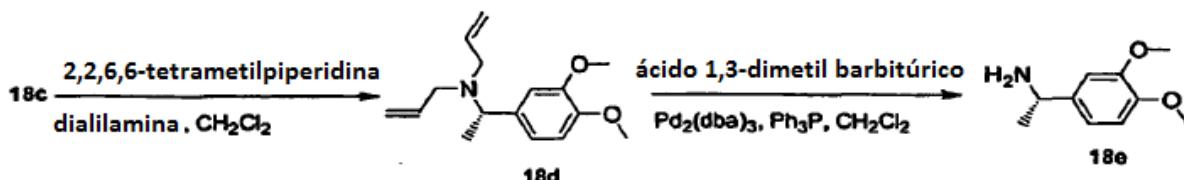
Compuesto 3: 2-[(*S*)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona



- A. Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con una solución de sulfuro de dimetil borano en tolueno (0,4 ml, 0,8 mmol) y tolueno (6,0 ml). Se añadió octanol (0,32 ml, 2,01 mmol) gota a gota a la mezcla. La mezcla se agitó a 34 °C durante 1 h. Se disolvió (S)- α , α -difenil-2-pirrolidina metanol (0,14 g, 0,55 mmol) en tolueno (6,0 ml) y se añadió a la mezcla seguido de agitación durante 1 h a 34 °C. Se añadió una solución de sulfuro de dimetil borano en tolueno (2,8 ml, 1,40 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de 3,4-dimetoxiacetofenona (Compuesto 18a, 1,0 g, 5,55 mmol) en tolueno (6,0 ml) durante 1 h mediante un embudo de adición. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió con HCl 1 N (20 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico (50 ml) y cloruro sódico (50 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío para dar 820 mg del Compuesto 18b en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,82-6,95 (m, 3 H), 4,86 (c, J = 3,3 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 1,83 (s, 1 H), y 1,49 (d, J = 6,4 Hz, 3 H).

B. Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con el Compuesto **18b** (0,40 g, 2,20 mmol) y diclorometano (11,0 ml). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo/agua. Se añadió trietilamina (0,37 ml, 2,65 mmol) a la mezcla seguido de adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0,19 ml, 2,45 mmol). La mezcla se agitó durante 4h en un baño hielo/agua y después se lavó con HCl 1 N (5 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se filtró a través de Celite® para dar el Compuesto **18c**.

5



C. Se añadieron dialilamina (0,27 ml, 2,19 mmol) y 2,2,6,6-tetramethylpiperidina (0,82 ml, 4,83 mmol) a la solución en bruto del Compuesto **18c** en diclorometano. La mezcla se calentó a refluro durante 24 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 60 Å con 230-400 de malla, gradiente 100:0 - 98:2 CH₂Cl₂:MeOH) para dar 0,4 g de Compuesto **18d** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,78-6,87 (m, 3 H), 5,78-5,91 (m, 2 H), 5,09-5,20 (m, 4 H), 4,18 (c, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,90 (m, 3 H), 3,86 (m, 3 H), 3,00-3,17 (m, 4 H), y 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3 H).

10

D. Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con el Compuesto **18d** (0,40 g, 1,53 mmol) y diclorometano (8,0 ml). Se añadieron Pd₂(dba)₃:CHCl₃ (0,16 g, 0,15 mmol), trifenilfosfina (0,16 g, 6,1 mmol) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (0,79 g, 5,06 mmol) y la mezcla se calentó a refluro durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a un embudo de decantación, y se extrajo con HCl 1 N (50 ml). La fase acuosa se basificó con NaOH 3N y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se filtró a través de Celite® para dar el Compuesto **18e** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,74-6,85 (m, 3 H), 3,96-4,08 (m, 1 H), 3,83 (m, 3 H), 3,80 (m, 3 H), 1,87-1,97 (s a, 2 H), y 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3 H).

15

E. El Compuesto **3** se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 13 para la síntesis del compuesto **18**, sustituyendo el Compuesto **18e** (0,14 g) por el Compuesto **13d**. El Compuesto **3** se aisló en forma de un sólido de color amarillo. [α]_D +13,8° (c = 1,18, MeOH; 23°C); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,54 (m, 7 H), 6,93-7,07 (m, 3 H), 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 5,36 (c, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,21 (c, J = 5,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,36-3,64 (m, 6 H), 3,79-3,16 (m, 2 H), 1,83 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), y 1,79 (d, J = 7,4 Hz, 3 H); EM (EN⁺) 500 (M+1).

20

Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia mediante la variación de los materiales de partida, los reactivos y las condiciones utilizadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 18, se prepararon los siguientes compuestos:

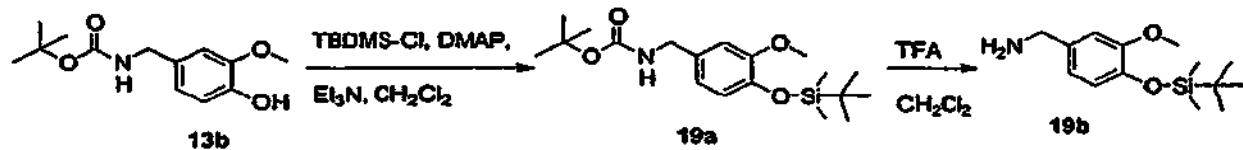
25

Compuesto	Nombre
4	(R)-2-[1-(3,4-dimetoxy-fenil)-etil]-4-[4-(1R)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona (R)-α,α-difenil-2-pirrolidina metanol (0,14 g) se sustituyó por (S)-α,α-difenil-2-pirrolidina metanol. El Compuesto 4 se aisló en forma de un sólido de color amarillo. [α] _D +11,6° (c = 1,17, MeOH; 23°C); RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,56-7,61 (m, 1 H), 7,42-7,52 (m, 6 H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,00-7,02 (m, 2 H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,43 (c, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,36 (c, J = 7,0 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,71-3,78 (m, 2 H), 3,40-3,60 (m, 2 H), 2,81-3,25 (m, 4 H), 1,87 (d, J = 7,3 Hz, 3 H), y 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 500 (M+1).

30

Ejemplo 19

Compuesto **15***: 2-(4-hidroxi-3-metoxi-bencil)-4-[4-(1R)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona

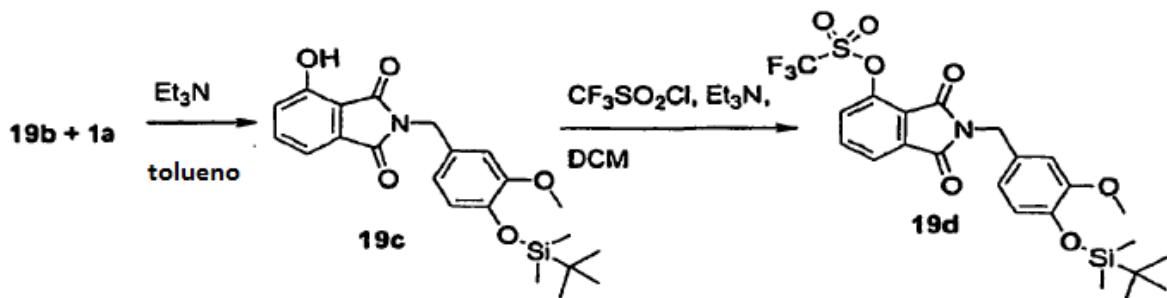


35

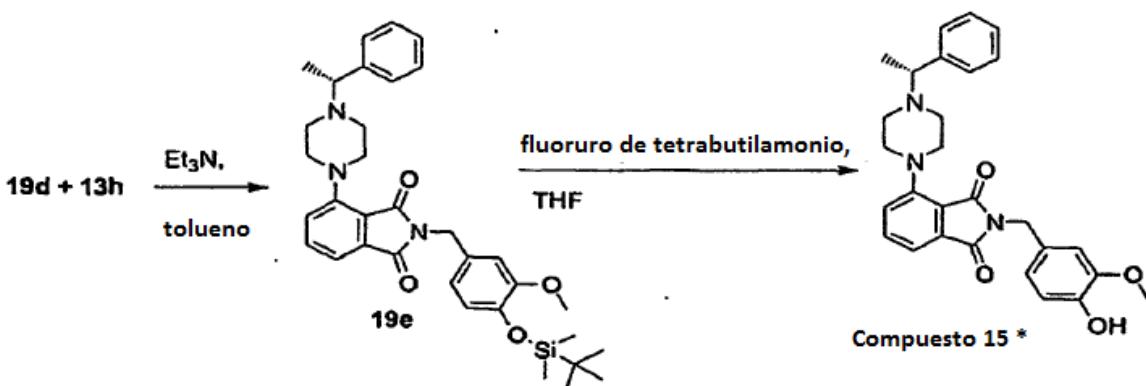
A. Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con el Compuesto **13b** (0,5 g, 2,0 mmol) y diclorometano (16 ml). Se añadieron dimetilaminopiridina (10 mg, 0,08 mmol), trietilamina (0,7 ml, 5,0 mmol) y cloruro de terc-butildimetsilsilico (0,47 g, 3,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con diclorometano (100 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (50 ml).

La fase orgánica se secó usando $MgSO_4$, se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío para dar el Compuesto 19a en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,56-6,70 (m, 3 H), 4,08-4,10 (s, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 1,32 (s, 9 H), 0,85 (s, 9 H), y 0,01 (m, 6 H).

5 B. El Compuesto 19a se disolvió en diclorometano (8,0 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró al vacío para dar el Compuesto 19b en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,65-6,78 (m, 3 H), 3,88-4,06 (s, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 0,84 (s, 9 H), y 0,01 (m, 6 H).



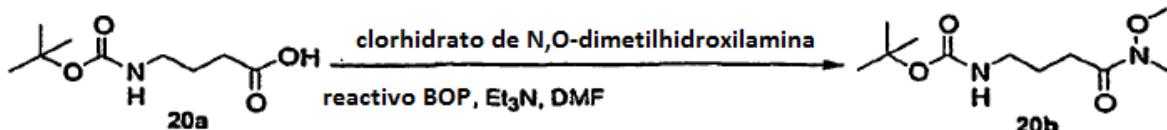
10 C. Un tubo de sellado hermético de 50 ml se cargó con el Compuesto 19b (0,75 g, 2,81 mmol), el Compuesto 1a (0,32 g, 1,95 mmol) y tolueno (10,0 ml). Se añadieron trietilamina (0,7 ml, 5,02 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (0,64 g) y el tubo se lavó abundantemente con argón y se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 125 °C durante 22 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (100 ml), y se transfirió a un embudo de decantación. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (40 ml), se secó usando $MgSO_4$, se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío para dar Compuesto 19c en forma de aceite bruto. Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con el Compuesto 19c en bruto (0,88 g, 2,13 mmol), diclorometano (10 ml), y trietilamina (0,33 ml, 2,37 mmol). La mezcla se enfrió usando un baño de hieloagua. Se añadió cloruro de trifluorometanosulfonilo (0,25 ml, 2,35 mmol) gota a gota. Después, la mezcla se agitó durante 1 h en un baño de hieloagua. Después, la mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con una solución de HCl 1,0 N (100 ml). La fase orgánica se secó usando $MgSO_4$, se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío para dar el Compuesto 19d en forma de un sólido en bruto de color amarillo.



25 D. Un tubo de sellado hermético de 10 ml se cargó con el Compuesto 19d en bruto (1,1 g, 2,02 mmol), el Compuesto 13h (0,40 g, 2,11 mmol), tolueno (2,0 ml), y trietilamina (0,65 ml, 4,66 mmol). El tubo se cerró herméticamente en atmósfera de argón y se calentó a 110 °C durante 22 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla en bruto se concentró al vacío y se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (4,6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para dar un aceite en bruto que se purificó en un HPLC Gilson con una columna Kromasil de fase inversa (10 μ , 100Å C18, longitud de la columna 250x50 mm, gradiente 90:10 - 0:100 H_2O :MeCN) para dar 122,0 mg del denominado Compuesto 15* en forma de un sólido de color amarillo. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52-7,57 (m, 1 H), 7,44-7,49 (m, 6 H), 7,04 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,75-6,93 (m, 3 H), 4,65 (d, 2 H), 4,36 (c, J = 7,0 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,68-3,75 (m, 2 H), 3,52-3,68 (m, 2 H), 3,01-3,08 (m, 4 H), y 1,84 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (EN^+) 472 (M+1).

Ejemplo 20

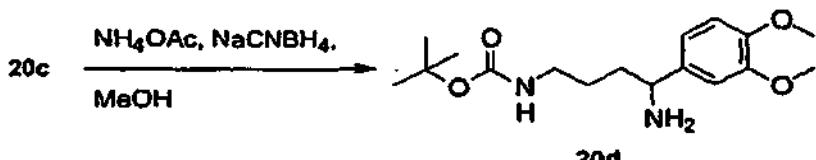
Compuesto 65: éster terc-butílico del ácido (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}butil)-carbámico



- 5 A. Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con el Compuesto 20a (4,2 g, 20,6 mmol) y dimetilformamida (207 ml). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo/agua. Se añadió trietilamina (8,8 ml, 63,1 mmol) a la mezcla seguido de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (10,0 g, 22,6 mmol). Se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (3,1 g, 31,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (500 ml) y se transfirió a un embudo de decantación. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (300 ml) y agua (2 x 300 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró a través de Celite®, se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 60 Å con 230-400 de malla, gradiente 100:0 - 90:10 DCM:MeOH) para dar 5,08 g del Compuesto **20b** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,65 (s, 3 H), 3,22-3,21 (m, 2 H), 3,16 (s, 3 H), 2,45-2,54 (m, 2 H), 1,80-1,89 (m, 2 H), y 1,42 (s, 9 H).



- B. Un matraz de fondo redondo de 1 l se cargó con el Compuesto 20b (5,08 g, 20,7 mmol) y tetrahidrofurano (415 ml). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo/agua. Una solución de bromuro de 3,4-dimetoxifenil magnesio bromuro en tetrahidrofurano (207 ml, 104 mmol) se añadió gota a gota mediante un embudo de adición durante 30 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Se añadió agua (150 ml) a la mezcla y se concentró al vacío. La mezcla se extrajo con diclorometano (600 ml) y se lavó con agua (2 x 300 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró a través de Celite®, se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 60 Å con 230-400 de malla, gradiente 90:10 - 50:50 Hexanos:Acetato de Etilo) para dar 4,0 g del Compuesto 20c en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 3,27-3,34 (m, 2 H), 2,97-3,02 (m, 2 H), 1,92-1,99 (m, 2 H), y 1,42 (s, 9 H).



- 25** C. Un matraz de fondo redondo de 300 ml se cargó con el Compuesto **20c** (4,0 g, 12,4 mmol), acetato amónico (9,5 g, 123,2 mmol) y metanol (42,0 ml). Se añadió cianoborohidruro sódico (0,55 g, 8,8 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 22 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió NaOH 1 N (200 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró a través de Celite®, se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 60 Å con 230-400 de malla, gradiente 100:0 - 90:10 CH₂Cl₂:metanol) para dar 2,0 g del Compuesto **20d** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,83-6,87 (m, 3 H), 4,53-4,60 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,10-3,15 (m, 2 H), 1,63-1,71 (m, 5 H) y 1,43 (s, 9 H).

20d

30

- D. El Compuesto **65** se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 13 para la síntesis del compuesto **18***, sustituyendo el Compuesto 20d (0,65 g) por el Compuesto **13d**. El Compuesto **65** se aisló en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,49-7,54 (m, 2 H), 7,30-7,41 (m, 6 H), 7,07-7,10 (m, 2 H), 6,76-6,80 (m, 1 H), 5,17-5,23 (m, 1 H), 4,47-4,52 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,40-3,57 (m, 2 H), 3,41-3,47 (m, 4 H), 3,14-3,19 (m, 2 H), 2,52-2,88 (m, 6 H), 2,21-2,30 (m, 2 H), 1,74 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), y 1,41 (s, 9 H); EM (EN⁺) 643 (M+1).

- 40 Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia mediante la variación de los materiales de partida, los reactivos y las condiciones utilizadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 20, se prepararon los siguientes compuestos:

Compuesto	Nombre
69	éster terc-butílico del ácido (5-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-pentil)-carbámico RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,29-7,79 (m, 8 H), 6,68-6,96 (m, 3 H), 5,28-5,35 (m, 1 H), 4,59-4,74 (m, 1 H), 3,75-4,06 (m, 8 H), 3,20-3,53 (m, 6 H), 2,16-2,41 (m, 7 H), y 1,21-1,59 (m, 12 H); EM (EN ⁺) 643,4 (M+1).
72	éster terc-butílico del ácido (2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-(1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil)-carbámico RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 (ovdd, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,41-7,54 (m, 6 H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,97-7,11 (m, 2 H), 6,79 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,24-5,39 (m, 1 H), 4,59-4,71 (m, 1 H), 4,34-4,41 (m, 1 H), 4,08-4,19 (m, 1 H), 3,74-3,91 (m, 8 H), 3,37-3,60 (m, 6 H), 2,98-3,17 (m, 2 H), 1,85 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), y 1,38 (s, 9 H); EM (EN ⁺) 615,4 (M+1).
73	éster terc-butílico del ácido (3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}propil)-carbámico RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,61 (ovdd, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,44-7,51 (m, 6 H), 6,97-7,13 (m, 3 H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,35-5,40 (m, 1 H), 4,60-4,77 (m, 1 H), 4,28-4,39 (m, 1 H), 3,68-3,94 (m, 8 H), 3,38-3,54 (m, 3 H), 2,92-3,27 (m, 5 H), 2,62-2,71 (m, 1 H), 2,33-2,45 (m, 1 H), 1,86 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), y 1,38 (s, 9 H); EM (EN ⁺) 629,8 (M+1).
123	2-[1,2-bis-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,51-7,74 (m, 6 H), 7,37 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,03-7,14 (m, 3 H), 6,81 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,66-6,72 (m, 3 H), 5,43-5,49 (m, 1 H), 4,32-4,38 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 3,35-3,64 (m, 8 H), 2,85-3,16 (m, 2 H), y 1,85 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 636,2 (M+1).

Ejemplo 21

Compuesto 66: 2-[4-amino-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-[4-(1*R*)-(1-feniletil)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona

Un matraz de fondo redondo de 10 ml se cargó con el Compuesto **65** (0,15 g, 2,0 mmol) y diclorometano (2,0 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío para dar el Compuesto **66** (113 mg) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,63-7,69 (m, 1 H), 7,50-7,56 (m, 5 H), 7,40-7,42 (m, 1 H), 7,26-7,29 (m, 1 H), 7,13-7,18 (m, 1 H), 7,02-7,06 (m, 1 H), 6,88-6,92 (m, 1 H), 5,25 (c, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,47 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,47-3,60 (m, 3 H), 3,32-3,36 (m, 4 H), 2,96-3,07 (m, 3 H), 2,54-2,67 (m, 1 H), 2,32-2,42 (m, 1 H), 1,80 (d, J = 6,8 Hz, 3 H) y 1,64-1,69 (s, 2 H); EM (EN⁺) 543 (M+1).

Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia mediante la variación de los materiales de partida, los reactivos y las condiciones utilizadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 21, se prepararon los siguientes compuestos:

Compuesto	Nombre
64	2-[2-amino-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,61 (ovdd, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,23-7,39 (m, 7 H), 7,08-7,11 (m, 1 H), 7,01-7,04 (m, 1 H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 5,22-5,32 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,43-3,56 (m, 4 H), 3,31-3,34 (m, 3 H), 2,59-2,77 (m, 4 H) y 1,46 (d, J = 6,7 Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 515,8 (M+1).
70	2-[5-amino-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-pentil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,31-7,75 (m, 8 H), 6,88-7,13 (m, 3 H), 5,21-5,26 (m, 1 H), 4,50-4,61 (m, 1 H), 3,66-3,89 (m, 7 H), 3,47-3,58 (m, 3 H), 2,92-3,33 (m, 6 H), 2,53-2,61 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 1,82 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,61-1,75 (m, 2 H) y 1,29-1,49 (m, 2 H); EM (EN ⁺) 542,3 (M+1).

Ejemplo 22

Compuesto **68**: (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihydro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico

Un matraz de fondo redondo de 10 ml se cargó con el Compuesto 66 (20,0 mg, 0,04 mmol), carbonato potásico (8,0 mg, 0,06 mmol), y diclorometano (0,5 ml). Se añadió cloruro de tiofeno-2-sulfónico (8,0 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por chromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 60 Å con 230-400 de malla, gradiente 100:0 - 95:5 CH₂Cl₂:metanol) para dar 9,8 mg del Compuesto 68 en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,71-7,74 (m, 1 H), 7,51-7,61

(m, 3 H), 7,29-7,38 (m, 6 H), 7,02-7,18 (m, 3 H), 6,73-6,80 (m, 1 H), 5,10-5,17 (m, 1 H), 4,50-4,57 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,31-3,39 (m, 4 H), 3,06-3,11 (m, 4 H), 2,65-2,74 (m, 2 H), 2,45-2,55 (m, 1 H), 2,20-2,31 (m, 1 H), 1,58-1,63 (m, 2 H), y 1,49 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H); EM (EN⁺) 689 (M+1).

Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia mediante la variación de los materiales de partida, los reactivos y las condiciones utilizadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 22, se prepararon los siguientes compuestos:

	Compuesto	Nombre
67	N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}butil)-metanosulfonamida	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,58 (ovdd, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,42-7,51 (m, 7 H), 7,02-7,12 (m, 2 H), 6,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 5,16-5,21 (m, 1 H), 4,29-4,36 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,42-3,73 (m, 6 H), 3,06-3,26 (m, 4 H), 2,93 (s, 3 H), 2,52-2,59 (m, 1 H), 2,28-2,38 (m, 1 H), y 1,59-1,89 (m, 5 H); EM (EN ⁺) 621,9 (M+1).
71	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-sulfónico	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,51-7,61 (m, 1 H), 7,29-7,48 (m, 7 H), 6,74-7,16 (m, 5 H), 5,10-5,27 (m, 1 H), 4,62-4,73 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,40-3,78 (m, 6 H), 2,70-3,25 (m, 4 H), 2,51-2,58 (m, 1 H), 2,23-2,47 (m, 1 H) y 1,53-1,94 (m, 5 H); EM (EN ⁺) 723,7 (M+1).
74	(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-etil)-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,49-7,63 (m, 9 H), 7,11-7,13 (m, 1 H), 7,02-7,05 (m, 1 H), 6,92-6,97 (m, 2 H), 6,78 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 5,32-5,37 (m, 1 H), 4,97-5,05 (m, 1 H), 4,36-4,39 (m, 1 H), 4,10-4,24 (m, 1 H), 3,60-3,92 (m, 8 H), 3,34-3,51 (m, 4 H), 2,93-3,06 (m, 2 H), y 1,86 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 661,8 (M+1).
75	(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,48-7,61 (m, 8 H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,98-7,05 (m, 3 H), 6,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 5,31-5,39 (m, 1 H), 4,74-4,82 (m, 1 H), 4,36-4,42 (m, 1 H), 3,63-3,91 (m, 8 H), 3,39-3,57 (m, 3 H), 2,95-3,18 (m, 4 H), 2,63-2,81 (m, 1 H), 2,37-2,72 (m, 1 H), y 1,86 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 675,8 (M+1).
88	éster metílico del ácido 5-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butilsulfamoil)-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,16 (s, 1 H), 7,57 (dd, $J = 8,2$ Hz, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,23-7,39 (m, 6 H), 7,01-7,14 (m, 3 H), 6,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 5,07-5,19 (m, 1 H), 4,81-4,90 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,40-3,51 (m, 1 H), 3,23-3,38 (m, 4 H), 2,98-3,05 (m, 2 H), 2,41-2,80 (m, 4 H), 2,19-2,33 (m, 1 H), y 1,40-1,59 (m, 5 H); EM (EN ⁺) 755,8 (M+1).
89	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 5-metil-2-trifluorometil-furano-3-sulfónico	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 (dd, $J = 8,2$ Hz, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,23-7,37 (m, 6 H), 6,96-7,19 (m, 3 H), 6,92 (s, 1 H), 6,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 5,07-5,19 (m, 1 H), 4,61-4,79 (m, 1 H), 3,43-3,52 (m, 1 H), 3,19-3,31 (m, 4 H), 2,48-2,78 (m, 7 H), 2,21-2,34 (m, 1 H), 1,49-1,58 (m, 2 H), y 1,43 (d, $J = 6,6$ Hz, 1 H); EM (EN ⁺) 755,8 (M+1)
90	éster metílico del ácido 5-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butilsulfamoil)-furano-2-carboxílico	EM (EN ⁺) 731,7 (M+1).
91	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-phenyl-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-amida del ácido 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfónico	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 (ovdd, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,27-7,42 (m, 6 H), 6,98-7,13 (m, 3 H), 6,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 5,04-5,13 (m, 1 H), 4,29-4,38 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,43 (s, 3 H), 3,21-3,52 (m, 5 H), 2,89-2,98 (m, 3 H), 2,44-2,53 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,18-2,29 (m, 1 H) y 1,41-1,72 (m, 5 H); EM (EN ⁺) 715,7 (M+1).
92	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-y]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 4-bencenosulfonil-tiofeno-2-sulfónico	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,20 (s, 1 H), 7,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 7,28-7,67 (m, 13 H), 6,96-7,19 (m, 3 H), 6,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 5,11-5,18 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,46-3,68 (m, 4 H), 2,79-3,18 (m, 5 H), 2,48-2,65 (m, 1 H), 2,19-2,40 (m, 1 H) y 1,44-1,93 (m, 5 H); EM (EN ⁺) 701,8 (M+1).

- 93 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil}-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico
RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,33-7,58 (m, 8 H), 6,98-7,12 (m, 3 H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,09-5,23 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,34-3,62 (m, 6 H), 2,76-3,09 (m, 4 H), 2,48-2,67 (m, 1 H), 2,13-2,31 (m, 1 H) y 1,48-1,86 (m, 5 H); EM (EN⁺) 764,7 (M+1).
- 94 éster metílico del ácido 3-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butilsulfamoil)-tiofeno-2-carboxílico
RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,53 (m, 3 H), 7,21-7,40 (m, 6 H), 6,98-7,12 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,19-6,24 (m, 1 H), 5,04-5,13 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (m, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,27-3,51 (m, 5 H), 2,96-3,05 (m, 2 H), 2,58-2,83 (m, 3 H), 2,41-2,52 (m, 1 H), 2,18-2,32 (m, 1 H) y 1,37-1,65 (m, 5 H); EM (EN+) 746,7 (M).
- 95 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-y1)-butil-amida del ácido 5-isoxazol-3-il-tiofeno-2-sulfónico
EM (EN⁺) 756 (M+1).
- 96 N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-bencenosulfonamida
RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,68-7,75 (m, 2 H), 7,39-7,58 (m, 3 H), 7,28-7,37 (m, 7 H), 6,97-7,12 (m, 3 H), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,07-5,14 (m, 1 H), 4,39-4,47 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,42-3,61 (m, 1 H), 3,27-3,35 (m, 4 H), 2,62-2,85 (m, 3 H), 2,39-2,57 (m, 1 H), 2,11-2,28 (m, 1 H) y 1,45-1,72 (m, 5 H); EM (EN+) 683,8 (M+1).
- 97 N-[5-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida
RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (ovdd, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,36-7,42 (m, 6 H), 7,02-7,13 (m, 3 H), 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,01-5,24 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (m, 3 H), 3,27-3,61 (m, 5 H), 3,05-3,17 (m, 2 H), 2,59-2,83 (m, 3 H), 2,40-2,56 (m, 4 H), 2,19-2,35 (m, 4 H) y 1,40-1,58 (m, 5 H); EM (EN+) 761,7 (M+1).
- 98 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico
RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (ovdd, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,28-7,43 (m, 8 H), 6,99-7,12 (m, 3 H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,05-5,16 (m, 1 H), 3,92-4,02 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 3,21-3,50 (m, 1 H), 3,26-3,39 (m, 4 H), 2,97-3,07 (m, 2 H), 2,58-2,81 (m, 3 H), 2,41-2,55 (m, 1 H), 2,19-2,33 (m, 1 H) y 1,0-1,67 (m, 5 H); EM (EN+) 687,8 (M+1).
- 99 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 2,5-dimetil-furan-3-sulfónico
RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (ovdd, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,46-7,53 (m, 5 H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,99-7,04 (m, 2 H), 6,79 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,06-5,21 (m, 1 H), 4,43-4,58 (m, 1 H), 4,26-4,41 (m, 1 H), 3,82-4,01 (m, 7 H), 3,63-3,78 (m, 2 H), 3,24-3,48 (m, 3 H), 2,98-3,17 (m, 4 H), 2,41-2,68 (m, 6 H), 2,19-2,37 (m, 4 H), 1,85 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) y 1,42-1,61 (m, 2 H); EM (EN+) 701,8 (M+1).
- 100 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 5-bromo-tiofeno-2-sulfónico
RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (ovdd, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,19-7,38 (m, 7 H), 6,95-7,10 (m, 4 H), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,10-5,16 (m, 1 H), 4,52-4,61 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,44-3,59 (m, 1 H), 3,26-3,35 (m, 4 H), 3,01-3,11 (m, 2 H), 2,62-2,85 (m, 3 H), 2,42-2,58 (m, 1 H), 2,11-2,28 (m, 1 H) y 1,43-1,74 (m, 5 H); EM (EN+) 689,8 (M+1).
- 101 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico
RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (ovdd, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,23-7,39 (m, 6 H), 7,02-7,12 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,09-5,21 (m, 1 H), 4,51-4,62 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,27-3,60 (m, 5 H), 2,97-3,05 (m, 2 H), 2,61-2,82 (m, 3 H), 2,49-2,55 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,18-2,30 (m, 1 H) y 1,42-1,73 (m, 5 H); EM (EN⁺) 736,7 (M+1).
- 105 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido tiofeno-3-sulfónico
RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (s, 1 H), 7,60 (ovdd, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,45-7,50 (m, 5 H), 7,42 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,34-7,38 (m, 1 H), 7,28-7,31 (m, 1 H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,91-7,02 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,10-5,15 (m, 1 H), 4,60-4,71 (m, 1 H), 4,36-4,40 (m, 1 H), 3,92-3,95 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,69-3,77 (m, 2 H), 3,40-3,60 (m, 3 H), 2,85-3,26 (m, 4 H), 2,41-2,60 (m, 1 H), 2,01-2,32 (m, 1 H), 1,85 (d, J = 6,8 Hz, 1 H) y 1,47-1,54 (m, 2 H); EM (EN+) 689,8 (M+1).

(continúa)

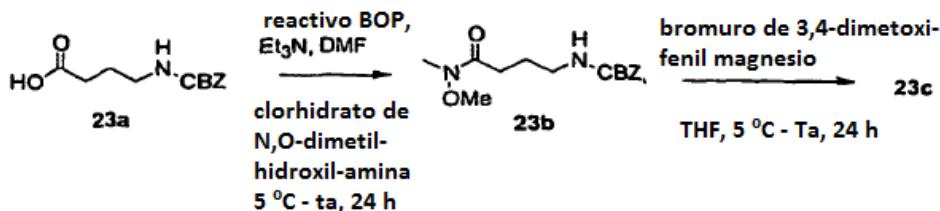
Compuesto	Nombre
106	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido piridina-3-sulfónico RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,05 (s, 1 H), 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,53 (ovdd, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,29-7,43 (m, 7 H), 7,00-7,11 (m, 3 H), 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,11-5,20 (m, 1 H), 4,62-4,72 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,31-3,62 (m, 5 H), 3,01-3,08 (m, 2 H), 2,44-2,73 (m, 4 H), 2,17-2,29 (m, 1 H) y 1,42-1,62 (m, 5 H); EM (EN+) 684,7 (M)
107	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido piridina-2-sulfónico RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,58-8,63 (m, 1 H), 7,87-8,02 (m, 2 H), 7,40-7,62 (m, 9 H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,91-7,03 (m, 2 H), 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,11-5,16 (m, 1 H), 4,97-5,03 (m, 1 H), 4,79-4,83 (m, 1 H), 4,31-4,38 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,68-3,75 (m, 2 H), 3,46-3,51 (m, 4 H), 3,05-3,19 (m, 4 H), 2,55-2,62 (m, 1 H), 2,22-2,36 (m, 1 H), 1,85 (d, J = 6,9 Hz, 1 H) y 1,40-1,46 (m, 2 H); EM (EN+) 684,7 (M+1).
108	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-sulfónico RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 (ovdd, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,44-7,50 (m, 5 H), 7,41 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,02-7,20 (m, 3 H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,16-5,21 (m, 1 H), 4,32-4,40 (m, 1 H), 3,94-4,00 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,72-3,80 (m, 2 H), 3,41-3,65 (m, 5 H), 3,05-3,21 (m, 2 H), 2,69-2,82 (m, 1 H), 2,24-2,47 (m, 4 H), 1,85 (d, J = 6,9 H, 1 H) y 1,57-1,74 (m, 2 H); EM (EN+) 688,8 (M+1).
109	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido quinolina-8-sulfónico EM (EN ⁺) 734,8 (M+1).
110	N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-C-metanosulfonil-metanosulfonamida RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,28-7,61 (m, 7 H), 7,01-7,12 (m, 3 H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,16-5,26 (m, 2 H), 4,36-4,71 (m, 2 H), 3,63-3,94 (m, 9 H), 3,27-3,48 (m, 5 H), 3,02-3,19 (m, 5 H), 2,23-2,76 (m, 2 H), 1,85 (d, J = 6,7 Hz, 2 H) y 1,58-1,64 (m, 2 H); EM (EN+) 699,7 (M+1).
111	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1,3-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 2-fenil-etenosulfónico RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,28-7,61 (m, 14 H), 6,91-7,10 (m, 3 H), 6,69-6,83 (m, 1 H), 5,15-5,21 (m, 1 H), 4,31-4,39 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,35-3,72 (m, 5 H), 3,04-3,14 (m, 2 H), 2,45-2,97 (m, 4 H), 2,25-2,37 (m, 1 H), y 1,32-1,94 (m, 5 H); EM (EN+) 709,8 (M+1).
112	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,53 (ovdd, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,31-7,48 (m, 6 H), 7,02-7,20 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,12-5,21 (m, 1 H), 4,54-4,58 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,32-3,63 (m, 5 H), 2,88-3,04 (m, 2 H), 2,49-2,83 (m, 7 H), 2,37 (s, 3 H), 2,17-2,30 (m, 1 H) y 1,36-1,75 (m, 5 H); EM (EN+) 702,8 (M+1).
113	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 2,5-dicloro-tiofeno-3-sulfónico RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,55 (ovdd, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,35-7,43 (m, 6 H), 7,01-7,16 (m, 4 H), 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,12-5,33 (m, 1 H), 4,80-4,94 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,24-3,48 (m, 4 H), 2,68-3,20 (m, 6 H), 2,49-2,62 (m, 1 H), 2,17-2,33 (m, 1 H), y 1,29-1,64 (m, 5 H); EM (EN+) 758,7 (M+1).
114	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-4-sulfónico RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,53 (dd, J = 8,2 Hz, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,31-7,40 (m, 7 H), 7,01-7,10 (m, 3 H), 6,76 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,10-5,15 (m, 1 H), 4,91-4,95 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,59 (s, 3 H), 3,40-3,49 (m, 5 H), 2,98-3,03 (m, 2 H), 2,62-2,94 (m, 3 H), 2,40-2,55 (m, 1 H), 2,33 (s, 13 H), 2,17-2,28 (m, 1 H) y 1,44-1,69 (m, 5 H); EM (EN+) 701,8 (M+1).

(continúa)

Compuesto	Nombre
115	N'-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil]-N,N-dimetyl-sulfamida RMN ^1H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,53 (ovdd, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,29-7,51 (m, 6 H), 7,06-7,11 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,17-5,22 (m, 1 H), 4,06-4,14 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,37-3,49 (m, 6 H), 3,06-3,13 (m, 4 H), 2,76 (s, 6 H), 2,49-2,59 (m, 1 H), 2,17-2,33 (m, 1 H) y 1,49-1,62 (m, 5 H); EM (EN+) 650,8 (M+1).
116	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido benzo[b]tiofeno-3-sulfónico RMN ^1H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,20 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,28-7,54 (m, 9 H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,89-6,99 (m, 2 H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 5,02-5,12 (m, 1 H), 4,65-4,69 (m, 1 H), 3,87 (s, 6 H), 3,55-3,60 (m, 1 H), 3,20-3,38 (m, 4 H), 2,94-3,04 (m, 2 H), 2,59-2,83 (m, 3 H), 2,36-2,45 (m, 1 H), 2,07-2,19 (m, 1 H) y 1,29-1,65 (m, 5 H); EM (EN+) 739,7 (M+1).
117	N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-C-fenil-metanosulfonamida RMN ^1H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,54 (ovdd, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,30-7,49 (m, 11 H), 7,03-7,15 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,12-5,18 (m, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 4,07-4,19 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,26-3,62 (m, 5 H), 2,96-3,05 (m, 2 H), 2,55-2,80 (m, 3 H), 2,39-2,52 (m, 1 H), 2,18-2,28 (m, 1 H) y 1,33-1,61 (m, 5 H); EM (EN+) 697,8 (M+1).

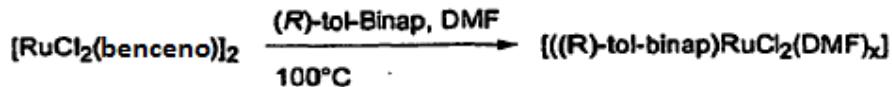
Ejemplo 23

5 Compuesto 118: (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-di-hidroisoindol-2-il}-butil)-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico



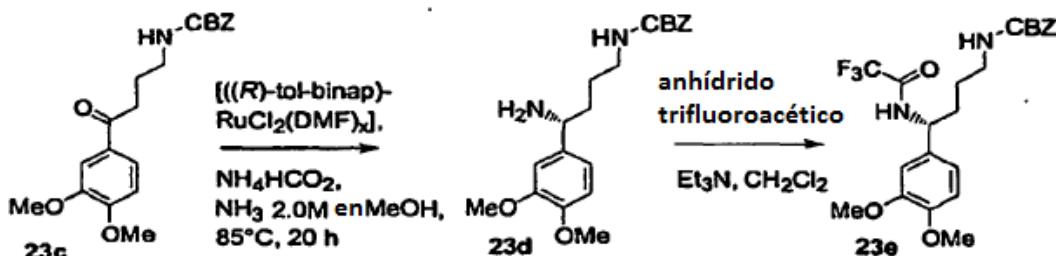
Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con el Compuesto **23a** (4,2 g, 20,6 mmol) y dimetilformamida (207 ml). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo/agua. Se añadió trietilamina (8,8 ml, 63,1 mmol) a la mezcla seguido de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (10,0 g, 22,6 mmol). Se añadió clorhidrato de *N,O*-dimetil-hidroxil-amina (3,1 g, 31,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío. El aceite en bruto se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se transfirió a un embudo de decantación. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (2 x 300 ml), NaOH 1 N (2 x 300 ml), y agua (2 x 300 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío para dar 5,08 g del Compuesto **23b** en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,26-7,41 (m, 5 H), 5,09 (s, 2 H), 3,19-3,37 (m, 2 H), 3,16 (s, 3 H), 2,87-2,97 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H) y 1,83-1,90 (m, 2 H).

Un matraz de fondo redondo de 1 l se cargó con el Compuesto **23b** (5,08 g, 20,7 mmol) y tetrahidrofurano (415 ml). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo/agua. Se añadió una solución de bromuro de 3,4-dimetoxi-fenil magnesio en tetrahidrofurano (207 ml, 104 mmol) gota a gota mediante un embudo de adición durante 30 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Se añadió agua (150 ml) a la mezcla y se concentró al vacío. La mezcla se extrajo con diclorometano (600 ml) y se lavó con agua (2 x 300 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró a través de Celite®, se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 60 Å con 230-400 de malla, gradiente 90:10 - 50:50 Hexanos:Acetato de Etilo) para dar 4,0 g del Compuesto **23c** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,29-7,44 (m, 5 H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 3,27-3,34 (m, 2 H), 2,97-3,02 (m, 2 H) y 1,92-2,01 (m, 2 H); EM (EN⁺) 358 (M+1).



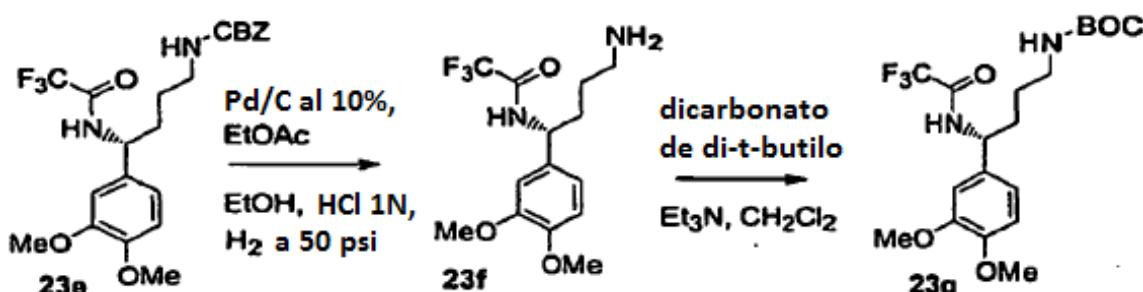
Un tubo Schlenk de 200 ml se cargó con $[\text{RuCl}_2(\text{benceno})]_2$ (2,0 g, 4,0 mmol) y R-tol-BINAP (5,7 g, 8,4 mmol). El tubo se puso al vacío durante 15 minutos y después se lavó abundantemente con argón. Se añadió

dimetilformamida (133 ml, desgasificada con argón) al tubo y la mezcla se lavó abundantemente con argón. El tubo se cerró y se calentó a 100 °C durante 10 minutos (con agitación). Después se eliminó la DMF a alto vacío y 70 °C para dar $[(R)\text{-tol-binap}]\text{RuCl}_2(\text{DMF})_x$ en forma de un sólido rojizo marrón (ver, Org. Syn. 71, 1993, 1-13).



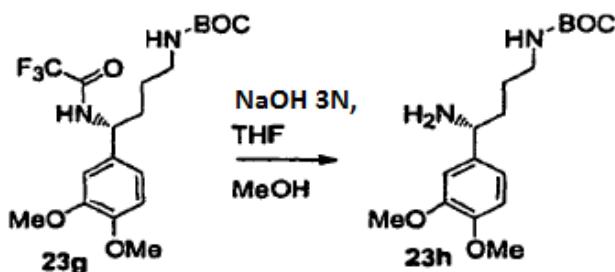
5 Un tubo de sellado hermético de 200 ml se cargó con el Compuesto 23c (8,66 g, 24,2 mmol), $[(R)\text{-tol-binap}]\text{RuCl}_2(\text{DMF})_x$ (2,1 g, 2,5 mmol), formiato amónico (15,3 g, 242,6 mmol) y una solución 2,0M de amoniaco en metanol (97 ml). El tubo se lavó abundantemente con argón y se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 85 °C durante 22 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el tubo de sellado hermético se abrió cuidadosamente debido al aumento de presión producido por el exceso de amoniaco. La mezcla se concentró al vacío y se diluyó con HCl 1 N (300 ml) y etanol (150 ml). Se calentó a refluo durante 2 h, y después se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con éter dietílico (1 x 500 ml). La fase acuosa se basificó con NaOH 3 N a pH > 10. Se extrajo usando diclorometano (3 x 400 ml) seguido del secado de las fases orgánicas con MgSO_4 , se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío para dar 15,66 g del Compuesto 23d en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30-7,34 (m, 5 H), 6,81-6,87 (m, 3 H), 5,08 (s, 2 H), 3,83-3,90 (m, 7 H), 3,16-3,22 (m, 2 H) y 1,38-1,71 (m, 6 H); EM (EN^+) 359 (M+1); Daicel Chiralpak AD-H, 4,6mm x 15 cm, Hex:IPA:0,1%DEA (86:14), 1,0 ml/min, enantiómero S 13,57 min, enantiómero R 15,67 min (23d), 96% ee.

20 Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con el Compuesto 23d (15,66 g, 0,044 mol) y diclorometano (220 ml). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo-agua. Se añadió trietilamina (7,4 ml, 0,053 mol) seguido de la adición gota a gota de anhídrido trifluoroacético (6,8 ml, 0,049 mol). Después de 3 horas la mezcla se extrajo con diclorometano (200 ml) y se lavó con HCl 1 N (1 x 100 ml), NaOH 1 N (1 x 100 ml), y agua (1 x 100 ml). La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para dar 19,49 g (98%) del Compuesto 23e en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,31-7,35 (m, 5 H), 6,80-6,89 (m, 3 H), 5,10 (s, 2 H), 4,81-4,93 (m, 1 H), 3,87 (ovs, 6 H), 3,13-3,28 (m, 2 H), 1,80-2,00 (m, 2 H) y 1,42-1,59 (m, 2 H); EM (EN^+) 455 (M+1).



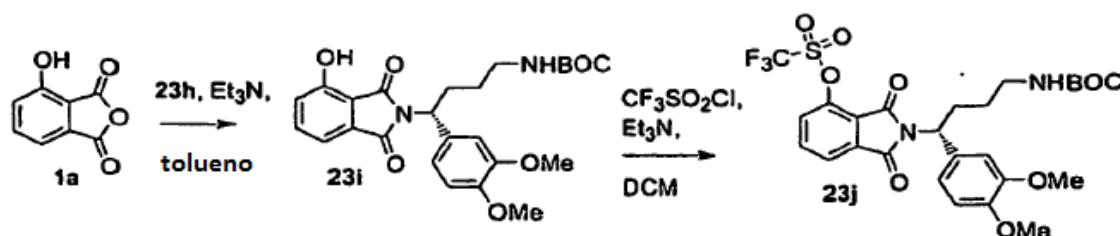
25 Un matraz de hidrogenación de 500 ml se cargó con el Compuesto 23e (19,49 g, 0,043 mol), acetato de etilo (80 ml), etanol (70 ml), HCl 1 N (20 ml), y paladio al 10% sobre carbono (2,0 g). La mezcla se hidrógenó a una presión de hidrógeno de 0,34 MPa (50 psi) durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para dar 13,77 g (90%) del Compuesto 23f en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,29-7,33 (m, 5 H), 6,81-6,86 (m, 3 H), 5,07 (s, 2 H), 4,80-4,89 (m, 1 H), 3,86 (ovs, 6 H), 3,15-3,25 (m, 2 H) y 1,35-1,64 (m, 6 H); EM (EN^+) 321 (M+1).

30 Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con el Compuesto 23f (16,85 g, 0,047 mol), diclorometano (220 ml), y trietilamina (14,0 ml, 0,10 mol). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo-agua. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (9,77 g, 0,045 mol) en una sola adición. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (300 ml) y se lavó con HCl 1 N (1 x 100 ml), NaOH 1 N (1 x 100 ml), y agua (1 x 100 ml). La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío para dar 12,78 g (64%) del Compuesto 23 g en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,81-6,85 (m, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 4,86-4,94 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,87 (s, 1 H), 3,09-3,24 (m, 2 H), 1,82-2,00 (m, 2 H), 1,47-1,57 (m, 2 H) y 1,44 (s, 9 H).



Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con el Compuesto **23 g** (12,78 g, 0,030 mol), tetrahidrofuran (150 ml), metanol (40 ml), e hidróxido sódico 3 N (30 ml). Después de 3 horas la mezcla se diluyó con diclorometano (500 ml) y se lavó con agua (1 x 100 ml). La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gel de sílice de 60 Å con 230-400 de malla, gradiente 90:10 - 40:60 hexanos:EtOAc) para dar 9,73 g (99%) del Compuesto **23 h** en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,87 (s, 1 H), 6,82-6,84 (m, 2 H), 3,84-3,90 (m, 7 H), 3,08-3,14 (m, 2 H), 1,62-1,71 (m, 4 H) y 1,43 (s, 9 H); EM (EN^+) 325 (M+1).

5



10 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con el Compuesto **1a**: anhídrido ftálico (1,1 g, 6,70 mmol) y tolueno seco (30 ml). Se añadieron el Compuesto **23h** (2,2 g, 6,79 mmol) y trietilamina (1,2 ml, 8,61 mmol) a la mezcla. Se colocó una trampa Dean-Stark en el matraz y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (200 ml), y se lavó con HCl 1,0 N (100 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO_4 , se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío para dar 3,1 g (98%) del Compuesto **23i** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,66-7,70 (m, 1 H), 7,52-7,57 (m, 1 H), 7,06-7,16 (m, 1 H), 6,79-6,88 (m, 3 H), 5,16-5,21 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,06-3,19 (m, 1 H), 2,49-2,56 (m, 1 H), 2,26-2,33 (m, 1 H), 1,46-1,56 (m, 2 H) y 1,42 (s, 9 H).

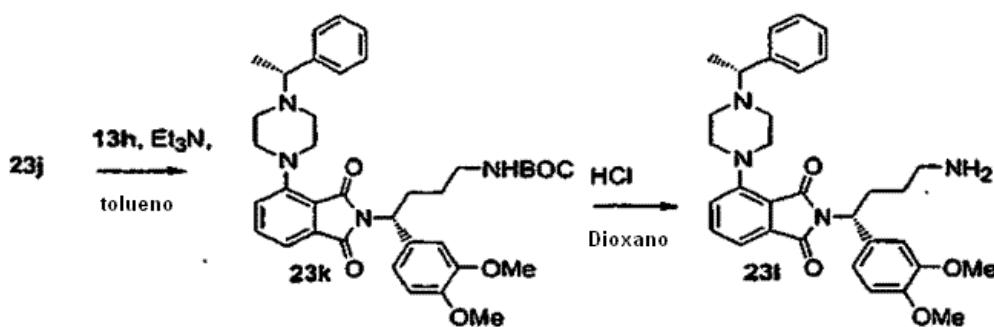
15

15 Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con el Compuesto **23i** (6,60 g, 0,014 mol), DCM (60 ml) y Et_3N (2,3 ml, 0,017 mol). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo/agua. Se añadió una solución de cloruro de trifluorometanosulfonilo (1,6 ml, 0,015 mol) en diclorometano (10 ml) gota a gota mediante un embudo de adición. La mezcla se agitó durante 1 h en un baño de hielo/agua. La mezcla se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con HCl 1,0 N (100 ml), y bicarbonato sódico acuoso saturado (1 x 100 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO_4 , se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío para dar 7,06 g (84%) del Compuesto **23j** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,76-7,83 (m, 2 H), 7,51 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,07-7,12 (m, 2 H), 6,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 5,22-5,27 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,16-3,26 (m, 2 H), 2,42-2,59 (m, 1 H), 2,29-2,40 (m, 1 H), 1,55-1,66 (m, 2 H), y 1,42 (s, 9 H); EM (EN^+) 603 (M+1).

25

20 Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con el Compuesto **23i** (6,60 g, 0,014 mol), DCM (60 ml) y Et_3N (2,3 ml, 0,017 mol). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo/agua. Se añadió una solución de cloruro de trifluorometanosulfonilo (1,6 ml, 0,015 mol) en diclorometano (10 ml) gota a gota mediante un embudo de adición. La mezcla se agitó durante 1 h en un baño de hielo/agua. La mezcla se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con HCl 1,0 N (100 ml), y bicarbonato sódico acuoso saturado (1 x 100 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO_4 , se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío para dar 7,06 g (84%) del Compuesto **23j** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,76-7,83 (m, 2 H), 7,51 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,07-7,12 (m, 2 H), 6,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 5,22-5,27 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,16-3,26 (m, 2 H), 2,42-2,59 (m, 1 H), 2,29-2,40 (m, 1 H), 1,55-1,66 (m, 2 H), y 1,42 (s, 9 H); EM (EN^+) 603 (M+1).

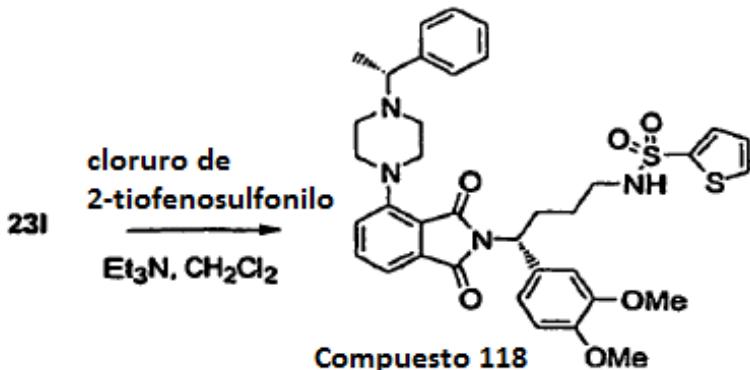
25



30 Un tubo de sellado hermético de 50 ml se cargó con el Compuesto **23j** (7,53 g, 0,013 mol), el Compuesto **13h** (2,50 g, 0,013 mol), tolueno (13 ml), y Et_3N (2,4 ml, 0,017 mol). El tubo se cerró herméticamente en atmósfera de argón y se calentó a 110 °C durante 21 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gel de sílice de 60 Å con 230-400 de malla, 80:20 hexanos:EtOAc) para dar 4,61 g (57%) del Compuesto **23k** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,48-7,54 (m, 1 H),

7,23-7,36 (m, 7 H), 7,07-7,11 (m, 2 H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,18-5,23 (m, 1 H), 4,08-4,16 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,26-3,45 (m, 4 H), 3,14-3,22 (m, 2 H), 2,72-2,76 (m, 2 H), 2,55-2,64 (m, 2 H), 2,44-2,52 (m, 1 H), 2,23-2,30 (m, 1 H) y 1,38-1,54 (m, 14 H); EM (EN⁺) 643 (M+1).

5 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con el Compuesto 23k (1,90 g, 2,95 mmol) y dioxano (15,0 ml). Se añadió HCl 4,0N en dioxano (10,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío. El Compuesto 23l sólido en bruto (1,0 g, 1,63 mmol) se disolvió en diclorometano (8,2 ml).



10 Se añadió trietilamina (0,7 ml, 5,02 mmol) seguido de cloruro de 2-tiofenosulfonilo (0,37 g, 2,03 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se concentró al vacío. El aceite en bruto se purificó en un HPLC Gilson con una columna Kromasil de fase inversa (10 μ , 100 \AA C18, longitud de la columna 250x50 mm, gradiente 80:20 - 0:100 H₂O:MeCN). El material purificado se disolvió en diclorometano (50 ml), se trató con HCl 1 M en éter dietílico (10 ml), y se concentró al vacío. Este procedimiento se repitió dos veces más para dar 1,18 g (96%) del denominado Compuesto 118 en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,68-7,71 (m, 2 H), 7,45-7,61 (m, 7 H), 7,12-7,21 (m, 1 H), 6,98-7,10 (m, 3 H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,06-5,15 (m, 1 H), 4,76-4,80 (m, 1 H), 3,92-4,20 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,61-3,77 (m, 3 H), 3,25-3,41 (m, 1 H), 3,01-3,16 (m, 4 H), 2,49-2,60 (m, 1 H), 2,19-2,27 (m, 1 H), 1,98 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), y 1,42-1,59 (m, 2 H); EM (EN⁺) 689 (M+1); Análisis Calculado para C₃₆H₄₀N₄O₆S₂·1,4 HCl·0,6 H₂O: C, 57,60; H, 5,72; N, 7,46; Cl, 6,61; H₂O, 1,44. Encontrado: C, 57,91; H, 5,64; N, 7,17; Cl, 6,84; H₂O, 1,63; [α]_D²⁵ = +40,2 (qr 1,0, CHCl₃).

15 Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia mediante la variación de los materiales de partida, los reactivos y las condiciones utilizadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 23, se prepararon los siguientes compuestos:

Compuesto	Nombre
120	1-(4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}butyl)-3-tiofen-2-il-urea RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,39-7,62 (m, 7 H), 6,74-7,12 (m, 5 H), 6,61-6,67 (m, 1 H), 5,13-5,22 (m, 1 H), 4,28-4,42 (m, 1 H), 3,81-3,95 (m, 7 H), 3,61-3,76 (m, 2 H), 3,21-3,50 (m, 5 H), 2,93-3,15 (m, 2 H), 2,48-2,51 (m, 1 H), 2,12-2,29 (m, 1 H), 1,84 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), y 1,43-1,58 (m, 2 H); EM (EN ⁺) 668,2 (M+1).
121	1-(3-(3,4-dimetoxifenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-3-tiofen-2-il-urea RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,51-7,56 (m, 1 H), 4,71-7,49 (m, 6 H), 7,22-7,38 (m, 3 H), 6,81-6,87 (m, 3 H), 6,21-6,49 (m, 1 H), 5,17-5,23 (m, 1 H), 4,12-4,19 (m, 1 H), 3,74-3,90 (m, 7 H), 3,35-3,68 (m, 5 H), 2,98-3,28 (m, 6 H), 2,72-2,86 (m, 1 H), 2,24-2,32 (m, 1 H), y 1,85 (d, J = 6,9 Hz, , 5 H); EM (EN ⁺) 654,8 (M+1).
124	(R)-(4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-ethyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-sulfónico RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,60 (ovdd, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,44-7,51 (m, 5 H), 7,42 (d, J = 7,2 Hz, H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,99-7,03 (m, 2 H), 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,10-5,16 (m, 1 H), 4,84-4,95 (m, 1 H), 4,37-4,42 (m, 1 H), 3,93-3,97 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,69-3,77 (m, 2 H), 3,38-3,51 (m, 3 H), 2,98-3,25 (m, 4 H), 2,68 (s, 3 H), 2,46-2,60 (m, 4 H), 2,19-2,37 (m, 1 H), 1,85 (d, J = 6,9 Hz, 1 H) y 1,45-1,62 (m, 2 H); EM (EN ⁺) 718,8 (M+1).

(continúa)

Compuesto	Nombre
125	(R)-(4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (ovdd, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,45-7,52 (m, 5 H), 7,42 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,97-7,02 (m, 2 H), 6,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 5,09-5,14 (m, 1 H), 4,37-4,42 (m, 1 H), 3,94-4,07 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,67-3,77 (m, 2 H), 3,38-3,54 (m, 3 H), 2,98-3,13 (m, 4 H), 2,47-2,57 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 2,17-2,27 (m, 1 H), 1,86 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H), y 1,42-1,57 (m, 2 H); EM (EN+) 701,8 (M+1).
126	(R)-(4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-sulfónico RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (ovdd, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,45-7,53 (m, 5 H), 7,41 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,37 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,98-7,03 (m, 2 H), 6,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 5,10-5,16 (m, 1 H), 4,47-4,60 (m, 1 H), 4,35-4,39 (m, 1 H), 3,91-4,09 (1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,62-3,72 (m, 2 H), 3,34-3,52 (m, 2 H), 2,96-3,28 (m, 5 H), 2,44-2,61 (m, 4 H), 2,18-2,35 (m, 1 H), 1,86 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H) y 1,29-1,67 (m, 2 H); EM (EN+) 703,8 (M+1).
127	(R)-(4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 2,3-dimetil-3H-imidazol-4-sulfónico RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (s, 1 H), 7,56 (ovdd, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,44-7,51 (m, 5 H), 7,38 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,96-7,02 (m, 2 H), 6,76-6,91 (m, 2 H), 5,11-5,16 (m, 1 H), 4,26-4,35 (m, 1 H), 3,60-3,87 (m, 12 H), 3,43-3,58 (m, 3 H), 2,99-3,30 (m, 4 H), 2,52-2,69 (m, 4 H), 2,14-2,21 (m, 1 H), 1,83 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H) y 1,48-1,61 (m, 2 H); EM (EN+) 701,8 (M+1).
128	(R)-(4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (s, 1 H), 7,59 (ovdd, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,45-7,52 (m, 5 H), 7,41 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,91-7,03 (m, 2 H), 6,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 5,10-5,15 (m, 1 H), 4,53-4,63 (m, 1 H), 4,30-4,39 (m, 1 H), 3,93-4,10 (1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,60-3,72 (m, 2 H), 3,36-3,50 (m, 3 H), 2,98-3,34 (m, 4 H), 2,47-2,58 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,21-2,31 (m, 1 H), 1,86 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H) y 1,46-1,57 (m, 2 H); EM (EN+) 701,8 (M+1).
130	(R)-N-[5-(4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (ovdd, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,46-7,51 (m, 5 H), 7,40 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,91-7,01 (m, 2 H), 6,77 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 5,08-5,14 (m, 1 H), 4,79-4,83 (m, 1 H), 4,29-4,35 (m, 1 H); 3,97 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,32-3,76 (m, 4 H), 2,68-3,16 (m, 7 H), 2,59 (s, 3 H), 2,06-2,48 (m, 4 H), 1,88 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H) y 1,49-1,60 (m, 2 H); EM (EN+) 761,7 (M+1).
131	(R)-(4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 2,5-dimetil-tiofeno-3-sulfónico. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,35-7,71 (m, 7 H), 6,91-7,14 (m, 3 H), 6,76-6,83 (m, 2 H), 5,10-5,16 (m, 1 H), 4,35-4,39 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,16-3,59 (m, 5 H), 2,98-3,11 (m, 2 H), 2,41-2,85 (m, 7 H), 2,09-2,36 (m, 4 H) y 1,43-1,81 (m, 5 H); EM (EN+) 718,2 (M+1).
132	(R)-(4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (s, 1 H), 7,36-7,61 (m, 7 H), 6,91-7,11 (m, 3 H), 6,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 5,10-5,19 (m, 1 H), 4,31-4,40 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,29-3,72 (m, 5 H), 2,96-3,10 (m, 2 H), 2,66-2,88 (m, 3 H), 2,38-2,56 (m, 4 H), 2,17-2,29 (m, 1 H) y 1,43-1,78 (m, 5 H); EM (EN+) 701,2 (M+1).
133	(R)-(4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 1,1-dioxo-tetrahidro-1 <i>A</i> ⁶ -tiofeno-3-sulfónico. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (ovdd, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,35-7,40 (m, 6 H), 7,03-7,12 (m, 3 H), 6,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 5,16-5,22 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,06-3,63 (m, 10 H), 2,63-2,97 (m, 3 H), 2,45-2,61 (m, 5 H), 2,13-2,33 (m, 1 H) y 1,42-1,83 (m, 8 H); EM (EN+) 725,3 (M+1).
134	(R)-(4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 1-etyl-1H-pirazol-4-sulfónico RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,37-7,63 (m, 7 H), 7,01-7,12 (m, 3 H), 6,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 5,12-5,17 (m, 1 H), 4,30-4,40 (m, 1 H), 4,18 (c, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,20-3,78 (m, 5 H), 2,99-3,06 (m, 2 H), 2,56-2,86 (m, 3 H), 2,47-2,52 (m, 1 H), 2,17-2,30 (m, 1 H) y 1,43-1,74 (m, 8 H); EM (EN+) 701,2 (M+1).

(continúa)

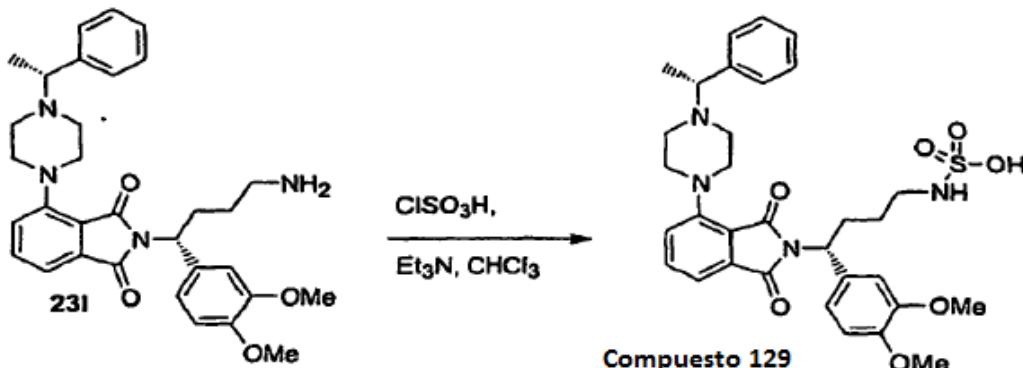
Compuesto	Nombre
135	(<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfónico RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,89 (s, 1 H), 7,40-7,76 (m, 7 H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,91-7,04 (m, 2 H), 6,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 5,11-5,16 (m, 1 H), 4,15-4,29 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,63-3,74 (m, 2 H), 3,27-3,49 (m, 2 H), 2,98-3,02 (m, 4 H), 2,55-2,74 (m, 1 H), 2,13-2,28 (m, 1 H), 1,96-2,10 (m, 2 H) y 1,43-1,70 (m, 5 H); EM (EN ⁺) 655,8 (M+1).
136	(<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,32-7,65 (m, 7 H), 6,91-7,15 (m, 3 H), 6,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 5,03-5,17 (m, 1 H), 4,48-4,60 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,27-3,69 (m, 5 H), 2,97-3,04 (m, 2 H), 2,69-2,88 (m, 3 H), 2,49-2,58 (m, 1 H), 2,20-2,32 (m, 1 H) y 1,43-1,72 (m, 5 H); EM (EN ⁺) 687,8 (M+1).
137	(<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfónico RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,71-7,79 (m, 1 H), 7,50-7,55 (m, 1 H), 7,31-7,45 (m, 7 H), 7,20-7,26 (m, 1 H), 7,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,92-7,02 (m, 3 H), 6,72 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 5,05-5,16 (m, 1 H), 4,84-5,01 (m, 1 H), 3,78-3,85 (m, 7 H), 3,43-3,76 (m, 3 H), 3,05-3,19 (m, 4 H), 2,93-3,01 (m, 2 H), 2,61 (s, 3 H), 2,42-2,58 (m, 1 H), 2,18-2,27 (m, 1 H), 1,78-2,02 (m, 2 H) y 1,41-1,68 (m, 5 H); EM (EN ⁺) 771,7 (M+1).
138	(<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-sulfónico RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,64 (m, 7 H), 7,38 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,01-7,13 (m, 3 H), 6,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 5,16-5,21 (m, 1 H), 4,21-4,30 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,59-3,68 (m, 3 H), 3,34-3,48 (m, 1 H), 3,01-3,16 (m, 6 H), 2,62-2,70 (m, 1 H), 2,20-2,33 (m, 4 H), 1,94 (d, $J = 6,0$ Hz, 3 H) y 1,63-1,82 (m, 2 H); [α] _{25D} = +31,4 (c 0,98, CHCl_3).
139	(<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,38-7,69 (m, 8 H), 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,97-7,06 (m, 2 H), 6,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 5,01-5,20 (m, 2 H), 3,92-4,19 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,61-3,80 (m, 3 H), 3,33-3,44 (m, 1 H), 2,98-3,25 (m, 4 H), 2,61 (s, 3 H), 2,43-2,55 (m, 1 H), 2,38 (s, 1 H), 2,21-2,34 (m, 1 H), 1,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H) y 1,52-1,62 (m, 2 H); EM (EN ⁺) 702,8 (M+1); [α] _{25D} = +43,0 (c 1,29, CHCl_3).
140	(<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,33-7,75 (m, 8 H), 6,98-7,11 (m, 3 H), 6,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 5,11-5,17 (m, 1 H), 4,22-4,26 (m, 1 H), 3,92-4,19 (m, 14 H), 3,32-3,49 (m, 1 H), 3,18-3,29 (m, 1 H), 2,99-3,15 (m, 2 H), 2,73 (s, 3 H), 2,53-2,61 (m, 1 H), 2,17-2,35 (m, 1 H), 1,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H) y 1,50-1,61 (m, 2 H); EM (EN ⁺) 701,8 (M+1); [α] _{25D} = +26,0 (c 1,18, CHCl_3).
168	(<i>R</i>)-{4-(3,4-dimetoxifenil)-4-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il]-butil}-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,54-7,64 (m, 3 H), 7,44 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,02-7,06 (m, 3 H), 6,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 5,10-5,19 (m, 1 H), 4,64-4,76 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,74-3,78 (m, 2 H), 3,50-3,66 (m, 2 H), 3,09-3,37 (m, 6 H), 2,52-2,65 (m, 1 H), 2,05-2,30 (m, 3 H), 1,50-1,61 (m, 2 H) y 1,44 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 613,3 (M+1).
169	(<i>R</i>)-{4-(3,4-dimetoxifenil)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il]-butil}-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,54-7,64 (m, 3 H), 7,45 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,13 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,02-7,06 (m, 3 H), 6,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 5,13-5,19 (m, 1 H), 4,62-4,77 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,64-3,72 (m, 4 H), 3,39-3,56 (m, 2 H), 3,05-3,26 (m, 4 H), 2,92 (s, 3 H), 2,52-2,64 (m, 1 H), 2,19-2,31 (m, 1 H) y 1,47-1,60 (m, 2 H); EM (EN ⁺) 599,2 (M+1).
197	Éster terc-butílico del ácido (<i>R</i>)-{4-(3,4-dimetoxifenil)-4-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il]-butil}-carbámico RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,45 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 7,2-7,0 (m, 3 H), 6,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 5,21 (m, 1 H), 4,52 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,76 (m, 4 H), 3,46 (m, 2 H), 3,3-3,1 (m, 4 H), 2,7-2,2 (m, 6 H), 1,6-1,4 (m, 3 H), 1,42 (s, 9 H); EM (EN ⁺) 567,5 (M+1).

(continúa)

Compuesto	Nombre
203	(<i>R</i>)-{4-(3,4-dimetoxifenil)-4-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il]-butil}-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico RMN ^1H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,6 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,1-7,0 (m, 2 H), 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,97 (m, 1 H), 5,16 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 3,8-2,2 (m, 14 H), 2,45 (s, 3 H), 1,54 (m, 2 H), 1,43 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 625,3 (M+1).
204	(<i>R</i>)-{4-(3,4-dimetoxifenil)-4-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il]-butil}-amida del ácido 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfónico. RMN ^1H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,62 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,1-7,0 (m, 2 H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 5,27 (m, 1 H), 4,49 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,8-2,2 (m, 14 H), 2,44 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 1,53 (m, 2 H), 1,44 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 639,3 (M+1).
216	Éster bencílico del ácido (<i>R</i>)-(3-(3,4-dimetoxifenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-propil)-carbámico RMN ^1H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,58 (ovdd, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,42-7,47 (m, 6 H), 7,28-7,41 (m, 5 H), 7,01-7,13 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,94-5,31 (m, 3 H), 4,31-4,38 (m, 1 H), 3,84-3,92 (m, 7 H), 3,59-3,77 (m, 2 H), 2,93-3,46 (m, 7 H), 2,61-2,78 (m, 1 H), 2,38-2,52 (m, 1 H) y 1,84 (d, J = 6,9 Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 663,2 (M+1).
219	(<i>R</i>)-(3-(3,4-dimetoxifenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-propil)-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico RMN ^1H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,57 (ovdd, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,47-7,52 (m, 5 H), 7,38 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,01-7,10 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 5,35-5,45 (m, 1 H), 4,34-4,41 (m, 1 H), 3,81-3,89 (m, 7 H), 3,62-3,71 (m, 4 H), 3,37-3,58 (m, 4 H), 3,03-3,18 (m, 2 H), 2,91-2,98 (m, 2 H), 2,72-2,84 (m, 1 H), 2,34-2,52 (m, 4 H) y 1,87 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 687,5 (M+1).
222	(<i>R</i>)-N-(3-(3,4-dimetoxifenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-propil)-C-fenil-metanosulfonamida RMN ^1H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 (ovdd, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,43-7,48 (m, 5 H), 7,41 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,97-7,01 (m, 2 H), 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,22-5,29 (m, 1 H), 4,46-4,57 (m, 1 H), 4,33-4,39 (m, 1 H), 3,81-3,99 (m, 8 H), 3,58-3,77 (m, 3 H), 3,42-3,52 (m, 3 H), 2,84-3,91 (m, 3 H), 2,71-2,82 (m, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H) y 1,87 (d, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 683,4 (M+1).
223	(<i>R</i>)-(3-(3,4-dimetoxifenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-propil)-amida del ácido 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico RMN ^1H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,60 (ovdd, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,45-7,48 (m, 5 H), 7,42 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,28-7,34 (m, 5 H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,98-7,04 (m, 2 H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,24-5,29 (m, 1 H), 4,37-4,42 (m, 1 H), 4,23-4,30 (m, 1 H), 4,20 (s, 2 H), 3,68-3,90 (m, 8 H), 3,38-3,52 (m, 3 H), 2,65-3,11 (m, 6 H), 2,31-2,60 (m, 1 H) y 1,85 (d, J = 6,9 Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 687,5 (M+1).

Ejemplo 24

5 Compuesto 129: ácido (*R*)-(4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-feniletil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-sulfámico.



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con el Compuesto 231 (2,0 g, 3,26 mmol) y cloroformo (18 ml). La

mezcla se enfrió usando un baño de hielo/agua. Se añadió trietilamina (1,6 ml, 11,5 mmol) a la mezcla seguido de ácido clorosulfónico (0,28 ml, 4,19 mmol). Despues de 4 h el material en bruto se concentró al vacío. El material en bruto se purificó en un HPLC Gilson con una columna Kromasil de fase inversa, (100 Å C18, longitud de la columna 250x50 mm, gradiente 90:10 - 0:100 H₂O:MeCN). El material purificado se disolvió en diclorometano (100 ml), se trató con HCl 1 M en éter dietílico (30 ml), y se concentró al vacío. Este procedimiento se repitió dos veces más para dar 1,40 g del denominado Compuesto **129** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,02 (s a, 1 H), 7,55-7,60 (m, 2 H), 7,31-7,44 (m, 5 H), 6,91-7,20 (m, 3 H), 6,73-6,76 (m, 1 H), 5,19-5,30 (m, 1 H), 4,22-4,37 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,34-3,76 (m, 8 H), 2,85-3,07 (m, 4 H), 2,08-2,28 (m, 2 H) y 1,21-1,27 (m, 3 H); EM (EN⁺) 623 (M+1).

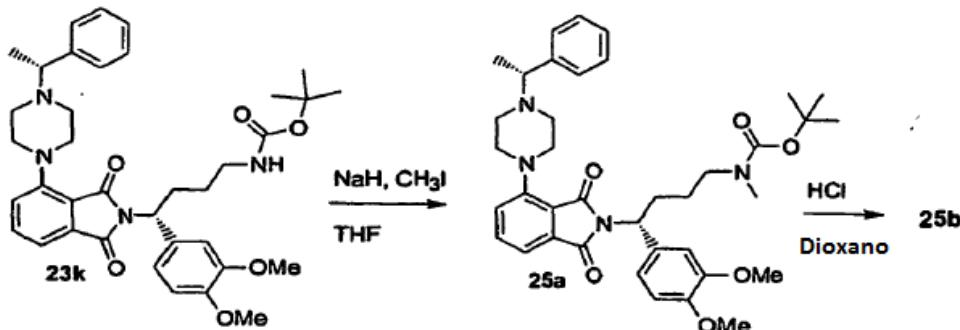
5

10 Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia mediante la variación de los materiales de partida, los reactivos y las condiciones utilizadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 24, se prepararon los siguientes compuestos:

Compuesto	Nombre
220	ácido (<i>R</i>)-(3-(3,4-dimetoxifenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-propil)-sulfámico RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,33-7,58 (m, 7 H), 6,91-7,09 (m, 3 H), 6,78 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1 H), 5,23-5,40 (m, 1 H), 4,21-4,32 (m, 1 H), 3,78-3,92 (m, 7 H), 3,26-3,49 (m, 2 H), 2,89-3,17 (m, 4 H), 2,22-2,78 (m, 6 H) y 1,84 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 609,2 (M+1).

Ejemplo 25

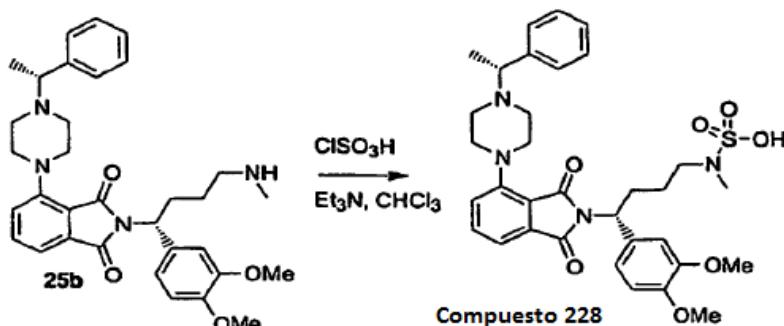
15 Compuesto **228**: ácido (*R*)-(4-(3,4-dmetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-feniletil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-metsulfámico



Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con el Compuesto **23k** (480 mg, 0,75 mmol) y dimetilformamida (7,5 ml). Se añadió hidruro sódico al 95% (28 mg, 1,17 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,05 ml, 0,80 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con HCl 1,0 N (100 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (1 x 100 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío para dar 150 mg del Compuesto **25a**. Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con el Compuesto **25a** sólido en bruto (600 mg, 0,91 mmol) y dioxano (1,8 ml). Se añadió HCl 4,0N en dioxano (1,8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío para dar 380 mg del Compuesto **25b**.

20

25



Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con el Compuesto **25b** (380 mg, 0,61 mmol) y cloroformo (3,0 ml). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo/agua. Se añadió trietilamina (0,3 ml, 2,15 mmol) a la mezcla seguido de ácido clorosulfónico (0,05 ml, 0,75 mmol). Despues de 4 h el material en bruto se concentró al vacío. El material en bruto se purificó en un HPLC Gilson con una columna Kromasil de fase inversa (10 μ , 100Å C18, longitud de la columna 250x50 mm, gradiente 90:10 - 0:100 H₂O:MeCN). El material purificado se disolvió en diclorometano (100 ml), se trató con HCl 1 M en éter dietílico (30 ml), y se concentró al vacío. Este procedimiento se repitió dos veces más para dar 1,40 g del denominado Compuesto **228** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,08 (s a, 1 H), 7,28-7,45 (m, 7 H), 6,99-7,20 (m, 3 H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 5,19-5,24 (m, 1 H), 4,21-4,35 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,25-3,42 (m, 6 H), 2,60-3,10 (m, 6 H), 2,50 (s, 3 H), 1,91-2,16 (m, 2 H), y 1,24-1,28 (m, 3 H); EM (EN⁺) 637 (M+1).

Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia mediante la variación de los materiales de partida, los reactivos y las condiciones utilizadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 25, se prepararon los siguientes compuestos:

Compuesto	Nombre
236	(R)-2-[4-(bencil-metil-amino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindolo-1,3-diona RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,61 (ovdd, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,33-7,51 (m, 6 H), 6,99-7,18 (m, 3 H), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 5,15-5,24 (m, 1 H), 4,28, 4,05 (cAB, J = 13,0 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,72-3,80 (m, 4 H), 3,43-3,59 (m, 2 H), 3,18-3,29 (m, 6 H), 2,57-2,70 (m, 4 H), 2,29-2,44 (m, 1 H), 1,67-1,81 (m, 2 H) y 1,44 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 571,3 (M+1).

Ejemplo 26

Compuesto **119**: 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (*S*)-tiofeno-2-sulfónico

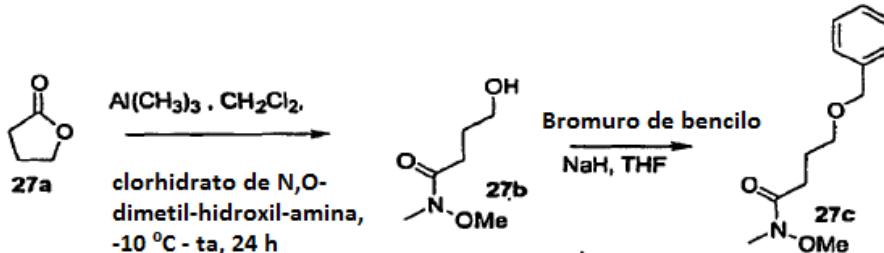
El Compuesto **119** se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 23 para la síntesis del compuesto **119**, sustituyendo (S)-tol-BINAP (0,03 ml) por (R)-tol-BINAP en el Ejemplo 23, Etapa C. El Compuesto **119** se aisló en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,68-7,72 (m, 2 H), 7,33-7,58 (m, 8 H), 6,98-7,14 (m, 3 H), 6,77 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,11-5,16 (m, 1 H), 4,50-4,54 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,41-3,47 (m, 1 H), 3,25-3,35 (m, 4 H), 2,62-2,74 (m, 2 H), 2,54-2,60 (m, 2 H), 2,47-2,52 (m, 1 H), 2,21-2,31 (m, 1 H), 1,46-1,54 (m, 3 H) y 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3 H); EM (EN⁺) 689 (M+1); [α]²⁵_D = -4,7 (c 1,0, CHCl₃).

Ejemplo 27

Compuesto **201**: (R)-2-[4-bencilioxi-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindolo-1,3-diona

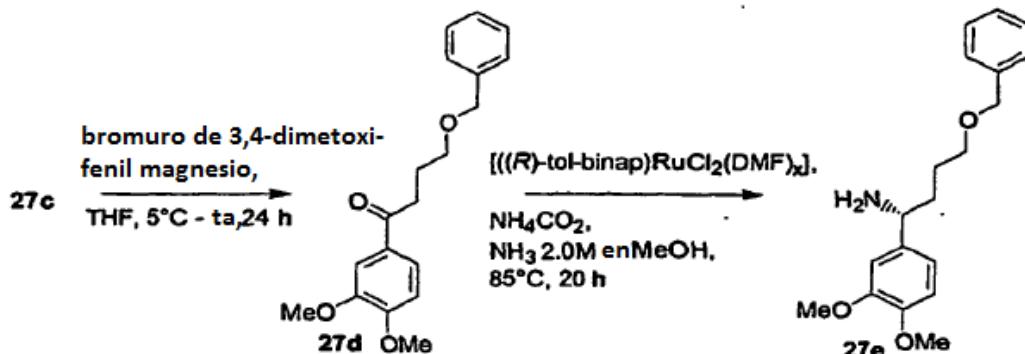
Compuesto **206**: (R)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-hidroxi-butil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindolo-1,3-diona

Compuesto **209**: éster (R)-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butílico del ácido dimetil-sulfámico



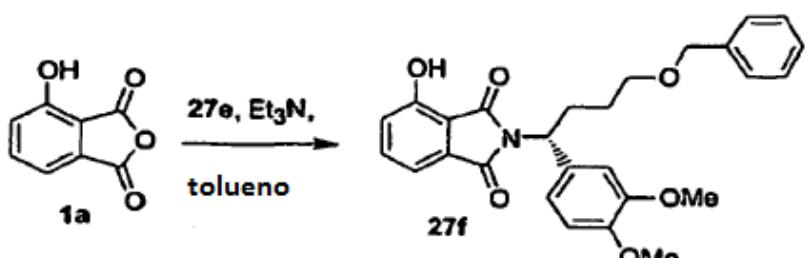
Un matraz de fondo redondo de 1 l se cargó con clorhidrato de *N*,*O*-dimethylhidroxilamina (20,2 g, 0,21 mol) y diclorometano (260 ml). La mezcla se enfrió a -10°C usando un baño de acetona en el que se añade cuidadosamente hielo seco. Se añadió trimetilaluminio (100 ml, 0,20 mol) gota a gota mediante un embudo de adición. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se enfrió usando un baño de hielo/agua. El Compuesto **27a** (5,1 ml, 0,067 mmol) se disolvió en diclorometano (73 ml) y se añadió lentamente mediante un embudo de adición. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se interrumpió con KHSO₄ 1 M (250 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 300 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para dar 8,83 g del Compuesto **27b**. Un matraz de fondo redondo de 1 l se cargó con el Compuesto **27b** (8,83 g, 0,06 mol) y tetrahidrofurano (300 ml). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo/agua. Se añadió hidruro sódico al 95% (1,7 g, 0,07 mol) en dos porciones. La mezcla se

agitó en un baño de hielo/agua durante 20 minutos. Se añadió bromuro de bencilo (7,9 ml, 0,066 mol) gota a gota mediante una jeringa y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió agua (200 ml) a la mezcla, seguido de la extracción con diclorometano (500 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO_4 se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó en un Analogix IntelliFlash 280 con una columna Super Flash de fase normal (SF65-400 g, gradiente 90:10 - 0:100 Heptano:EtOAc) para dar 6,74 g del Compuesto **27c**. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,27-7,38 (m, 5 H), 4,51 (s, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,54 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,17 (s, 3 H), 2,55 (t, J = 7,4 Hz, 2 H) y 1,91-2,01 (m, 2 H); EM (EN^+) 238 (M+1).

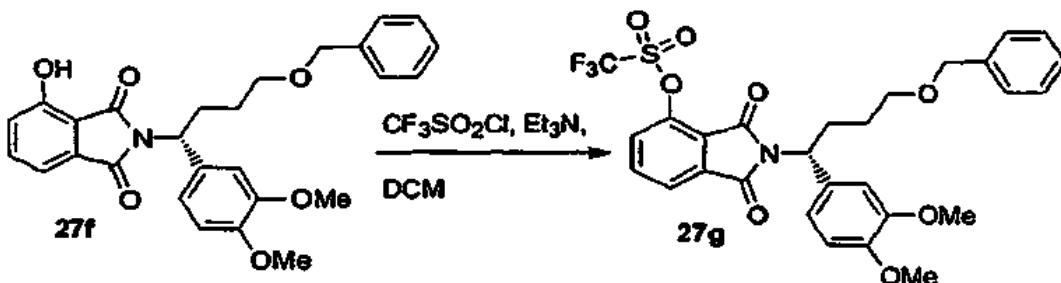


Un matraz de fondo redondo de 1 l se cargó con el Compuesto **27c** (6,74 g, 28,4 mmol) y tetrahidrofurano (500 ml). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo/agua. Se añadió una solución de bromuro de 3,4-dimetoxifenil magnesio en tetrahidrofurano (284 ml, 142 mmol) gota a gota mediante un embudo de adición durante 30 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió agua (150 ml) a la mezcla y se concentró al vacío. La mezcla se extrajo con diclorometano (600 ml) y se lavó con NaOH 1 N (1 x 200 ml), HCl 1 N (1 x 200 ml), y agua (1 x 200 ml). La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró a través de Celite®, se concentró al vacío para dar 8,11 g del Compuesto **27d** en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,26-7,39 (m, 5 H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,53 (s, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 3,60 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,08 (t, J = 7,2 Hz, 2 H) y 2,04-2,13 (m, 2 H); EM (EN^+) 315 (M+1).

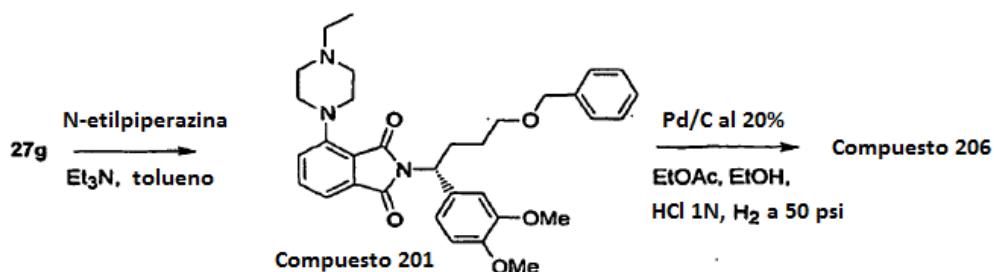
Un tubo de sellado hermético de 200 ml se cargó con el Compuesto **27d** (8,01 g, 25,5 mmol), $[(\text{R})\text{-tol-binap}]\text{RuCl}_2(\text{DMF})_x$ (2,3 g, 2,7 mmol), formiato amónico (16,6 g, 263,2 mmol) y una solución de amoniaco 2,0M en metanol (102 ml). El tubo se lavó abundantemente con argón y se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 85°C durante 22 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el tubo de sellado hermético se abrió cuidadosamente debido al aumento de presión producido por el exceso de amoniaco. La mezcla se concentró al vacío y se diluyó con HCl 1 N (300 ml) y etanol (150 ml) y después se calentó a reflujo durante 2 h. Despues, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se lavó con éter dietílico (1 x 500 ml). La fase acuosa se basificó con NaOH 3 N a pH > 10 y después se extrajo usando diclorometano (3 x 200 ml). Las fases orgánicas se secaron con MgSO_4 , se filtraron a través de Celite®, y se concentraron al vacío para dar 5,14 g del Compuesto **27e** en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,24-7,36 (m, 5 H), 6,79-6,87 (m, 3 H), 4,47 (s, 2 H), 3,80-3,92 (m, 7 H), 3,44-3,50 (m, 2 H) y 1,44-1,78 (m, 6 H); EM (EN^+) 316 (M+1); Daicel Chiralpak AD-H, 4,6 mm x 25 cm, Hex:IPA:0,1%DEA (97:3), 1,0 ml/min, enantiómero S 25,92 min, enantiómero R 27,17 min (**27e**), 95% ee.



Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con el Compuesto **1a**: anhídrido ftálico (2,71 g, 16,5 mmol) y tolueno seco (85 ml). Se añadieron el Compuesto **27e** (5,14 g, 16,3 mmol) y trietilamina (3,2 ml, 23,0 mmol) a la mezcla. Se colocó una trampa Dean-Stark en el matraz y la mezcla se calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (300 ml), y se lavó con HCl 1,0 N (200 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO_4 , se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío para dar 7,52 g del Compuesto **27f** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,51-7,56 (m, 2 H), 7,07-7,36 (m, 6 H), 6,79-6,84 (m, 3 H), 5,19-5,29 (m, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,50-3,54 (m, 2 H), 2,52-2,63 (m, 1 H), 2,33-2,45 (m, 1 H) y 1,60-1,69 (m, 2 H).

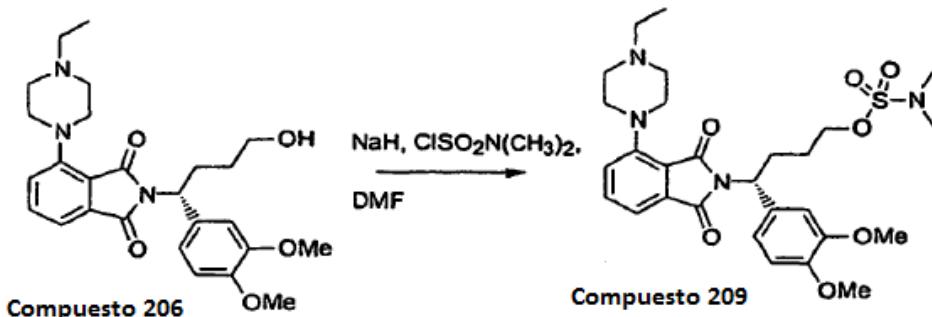


Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con el Compuesto **27f** (2,41 g, 5,23 mmol), DCM (26 ml), y Et₃N (0,87 ml, 6,24 mmol). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo/agua. Se añadió cloruro de trifluorometanosulfonilo (0,61 ml, 5,73 mmol) gota a gota mediante una jeringa. Después, la mezcla se agitó durante 5 1 h en un baño de hielo/agua. Después, la mezcla se diluyó con DCM (150 ml) y se lavó con HCl 1,0 N (50 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (1 x 50 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (1 x 50 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío para dar 2,96 g del Compuesto **27g** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,75-7,84 (m, 2 H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,23-7,36 (m, 5 H), 7,11 (s, 1 H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,25-5,28 (m, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 10 3,51 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,53-2,66 (m, 1 H), 2,37-2,49 (m, 1 H) y 1,58-1,68 (m, 2 H).



Un tubo de sellado hermético de 20 ml se cargó con el Compuesto **27 g** (2,96 g, 4,99 mmol), N-ethylpiperazina (0,63 ml, 4,96 mmol), tolueno (5,0 ml), y Et₃N (0,97 ml, 6,96 mmol). El tubo se cerró herméticamente en atmósfera de argón y se calentó a 130°C durante 19 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó en un Analogix IntelliFlash 280 con una columna Super Flash de fase normal (SF 65-150 g, gradiente 100:0 - 90:10 CH₂Cl₂:CH₃OH) para dar 2,32 g del Compuesto **201** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,55 (m, 2 H), 7,23-7,35 (m, 5 H), 7,08-7,13 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,22-5,28 (m, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,49-3,53 (m, 2 H), 3,35-3,38 (m, 4 H), 2,72-2,79 (m, 4 H), 2,50-2,65 (m, 3 H), 2,31-2,43 (m, 1 H), 1,58-1,68 (m, 2 H), y 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (EN⁺) 558 (M+1).

Un matraz de hidrogenación de 500 ml se cargó con el Compuesto **201** (2,26 g, 4,06 mmol), acetato de etilo (20 ml), etanol (20 ml), HCl 1 N (2,0 ml) y Pd/C al 20% (0,23 g). La mezcla se puso a una presión de hidrógeno de 0,34 MPa (50 psi) usando un agitador Parr durante 48 h. La mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para dar 2,04 g del Compuesto **206** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,70 (dd, J = 8,2 Hz, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 5,23-5,28 (m, 1 H), 3,86-3,97 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,64-3,72 (m, 2 H), 3,54-3,63 (m, 2 H), 3,21-3,36 (m, 6 H), 2,49-2,62 (m, 1 H), 2,27-2,39 (m, 1 H), 1,46-1,56 (m, 2 H) y 1,41 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); EM (EN⁺) 468 (M+1).



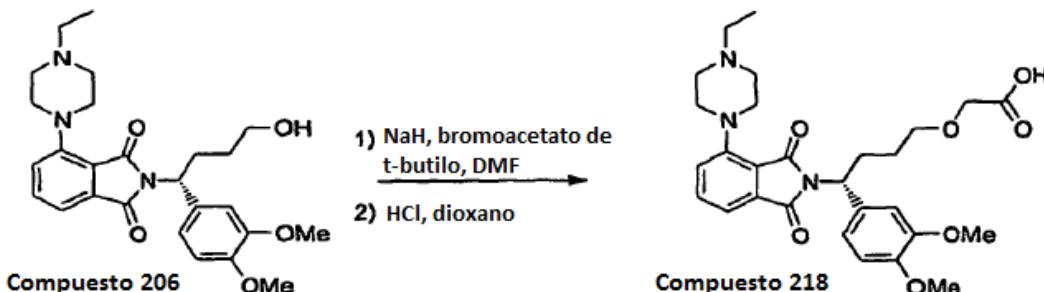
Un matraz de fondo redondo de 10 ml se cargó con el Compuesto 206 (50,0 mg, 0,10 mmol) y dimetilformamida (0,5 ml). Se añadió hidruro sódico al 95% (6,9 mg, 0,29 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió cloruro de *N,N*-Dimetilsulfamoilo (0,01 ml, 0,11 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se purificó en un Analogix IntelliFlash 280 con una columna Super Flash de fase normal (SF 25-40 g, gradiente 100:0 - 90:10 CH₂Cl₂:CH₃OH). El material purificado se disolvió en diclorometano (10 ml), se trató con HCl 1 M en éter dietílico (1 ml), y se concentró al vacío. Este procedimiento se repitió dos veces más para dar 15,3 mg del Compuesto 209 en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,58-7,70 (m, 1 H), 7,42-7,45 (m, 1 H), 7,06-7,18 (m, 3 H), 6,61-6,79 (m, 1 H), 5,19-5,25 (m, 1 H), 4,17-4,28 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,62-3,77 (m, 6 H), 3,10-3,30 (m, 4 H), 2,88 (s, 3 H), 2,86 (s, 1 H), 2,61-2,65 (m, 1 H), 2,44-2,58 (m, 1 H), 1,65-1,79 (m, 2 H) y 1,49 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (EN⁺) 575 (M+1).

Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia mediante la variación de los materiales de partida, los reactivos y las condiciones utilizadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 27, se prepararon los siguientes compuestos:

Compuesto	Nombre
207	(R)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-etoxy-butil]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-isoindolo-1,3-diona RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,53 (dd, J = 8,3 Hz, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,09-7,15 (m, 3 H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,20-5,27 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,30-3,57 (m, 8 H), 2,65-2,71 (m, 3 H), 2,49-2,63 (m, 4 H), 2,22-2,46 (m, 1 H), 1,54-1,63 (m, 2 H), y 1,11-1,21 (m, 6 H); EM (EN ⁺) 496,4 (M+1).
208	éster (R)-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butílico del ácido tiofeno-2-sulfónico RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,02-8,17 (m, 1 H), 7,29-7,81 (m, 3 H), 6,92-7,21 (m, 3 H), 6,69-6,87 (m, 2 H), 5,17-5,27 (m, 1 H), 4,05-4,23 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,11-3,79 (m, 6 H), 2,22-2,79 (m, 6 H), 1,60-1,84 (m, 2 H) y 1,16-1,42 (m, 5 H).
210	(R)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-isobutoxi-butil]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-isoindolo-1,3-diona RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,71 (ovdd, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,01-7,05 (m, 1 H), 6,86-6,91 (m, 1 H), 5,23-5,30 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,60-3,73 (m, 7 H), 3,33-3,47 (m, 3 H), 2,52-2,68 (m, 1 H), 2,28-2,49 (m, 2 H), 1,71-1,80 (m, 1 H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) y 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 6 H); EM (EN ⁺) 524,4 (M+1).
214	(R)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(tiofen-2-ilmetoxi)-butil]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-isoindolo-1,3-diona RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,56-7,69 (m, 2 H), 7,48-7,49 (m, 2 H), 7,15-7,25 (m, 2 H), 7,05-7,08 (m, 2 H), 6,78-6,83 (m, 1 H), 5,19-5,24 (m, 1 H), 4,94 (s, 2 H), 3,52-3,98 (m, 18 H), 2,52-2,65 (m, 1 H), 2,26-2,46 (m, 1 H), 1,72-1,81 (m, 2 H) y 1,55 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 564,3 (M+1).
227	(R)-2-[4-(2,6-difluoro-bencílico)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-isoindolo-1,3-diona RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,60 (ovdd, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,29-7,39 (m, 1 H), 7,03-7,24 (m, 3 H), 6,85-6,91 (m, 2 H), 6,78 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 5,18-5,23 (m, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,63-3,78 (m, 4 H), 3,46-3,60 (m, 4 H), 3,14-3,23 (m, 4 H), 2,48-2,61 (m, 1 H), 2,28-2,39 (m, 1 H), 1,54-1,64 (m, 2 H) y 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 594,3 (M+1).

15 Ejemplo 28

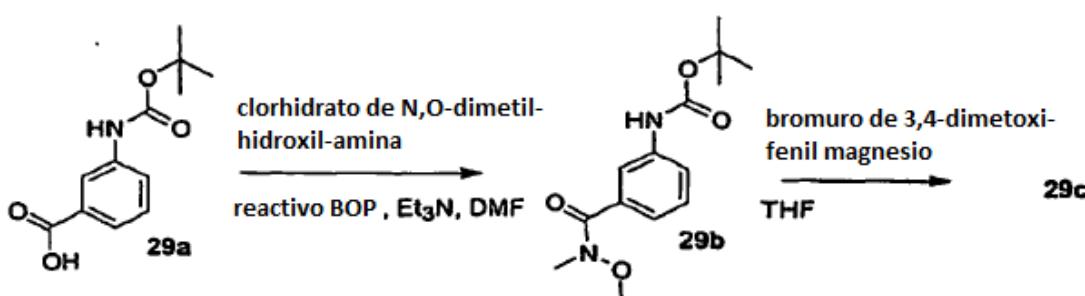
Compuesto 218: ácido (R)-{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butoxi}-acético



Un matraz de fondo redondo de 10 ml se cargó con el Compuesto 206 (61,0 mg, 0,12 mmol) y dimetilformamida (0,61 ml). Se añadió hidruro sódico al 95% (8,6 mg, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió bromoacetato de *terc*-butilo (0,02 ml, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se purificó en un Analogix IntelliFlash 280 con una columna Super Flash de fase normal (SF 25-40 g, gradiente, 100:0 - 90:10 CH₂Cl₂:CH₃OH). Un matraz de fondo redondo de 10 ml se cargó con el sólido purificado (30 mg, 0,052 mmol) y dioxano (0,5 ml). Se añadió HCl 4,0N en dioxano (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío para dar 13,8 mg del Compuesto 218. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 12,34 (s a, 1 H), 7,60 (dd, J = 8,0 Hz, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,05-7,13 (m, 3 H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,24-5,29 (m, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,40-3,79 (m, 8 H), 3,14-3,22 (m, 4 H), 2,73-2,85 (m, 1 H), 2,15-2,27 (m, 1 H), 1,64-1,71 (m, 2 H) y 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (EN⁺) 526 (M+1).

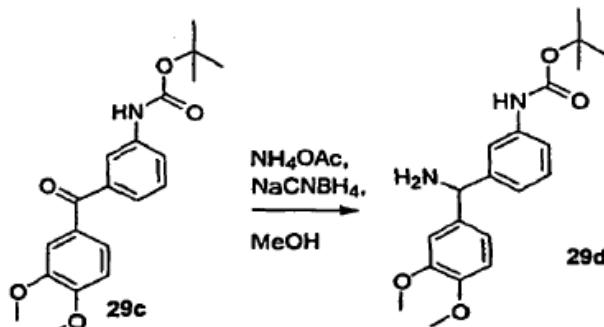
Ejemplo 29

Compuesto 230: 2-[(3-bencilamino-fenil)-(3,4-dimetoxy-fenil)-metil]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-isoindolo-1,3-diona



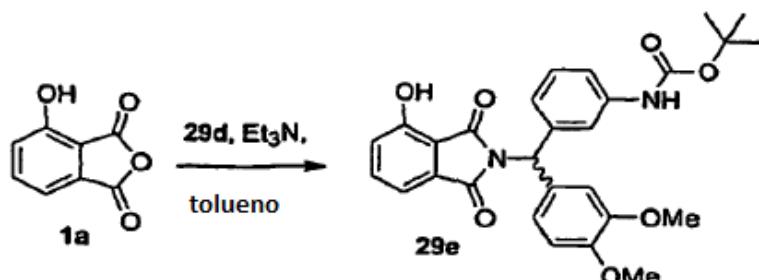
15 Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con el Compuesto 29a (5,0 g, 21,1 mmol) y dimetilformamida (70 ml). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo-agua. Se añadió trietilamina (8,8 ml, 63,1 mmol) a la mezcla seguido de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (10,5 g, 23,7 mmol). Se añadió clorhidrato de N,O-dimethylhydroxilamina (3,19 g, 32,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío. El aceite en bruto se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se transfirió a un embudo de decantación. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (100 ml), NaOH 1 N (100 ml), y agua (100 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para dar 5,80 g del Compuesto 29b. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,63-7,69 (m, 1 H), 7,53-7,59 (m, 1 H), 7,31-7,35 (m, 2 H), 6,71 (s a, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,35 (s, 3 H), y 1,52 (s, 9 H); EM (EN⁺) 281 (M+1).

25 Un matraz de fondo redondo de 1 l se cargó con el Compuesto 29b (5,90 g, 21,1 mmol) y tetrahidrofurano (400 ml). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo-agua. Una solución de bromuro de 3,4-dimetoxifenil magnesio en tetrahidrofurano (230 ml, 115 mmol) se añadió gota a gota mediante un embudo de adición durante 30 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió agua (150 ml) a la mezcla y se concentró al vacío. La mezcla se extrajo con diclorometano (500 ml) y se lavó con NaOH 1 N (100 ml), HCl 1 N (100 ml), y agua (100 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para dar 6,56 g del Compuesto 29c en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (s, 1 H), 7,40-7,50 (m, 3 H), 6,88-6,92 (m, 2 H), 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H) y 1,52 (s, 9 H); EM (EN⁺) 358 (M+1).



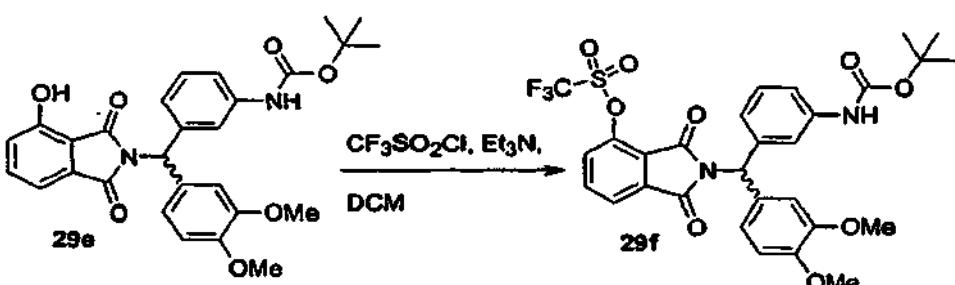
Un matraz de fondo redondo de 300 ml se cargó con el Compuesto **29c** (2,08 g, 5,83 mmol), acetato amónico (4,5 g, 58,4 mmol) y metanol (19,0 ml). Se añadió cianoborohidruro sódico (0,27 g, 4,30 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió NaOH 1 N (50 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío. La mezcla se purificó en un Analogix IntelliFlash 280 con una columna Super Flash de fase normal (SF 40-150 g, gradiente 100:0 - 90:10 CH₂Cl₂:CH₃OH) para dar 1,01 g del Compuesto **29d** en forma de un compuesto de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,68 (s, 1 H), 7,32-7,42 (m, 2 H), 6,98-7,10 (m, 4 H), 5,55 (s, 1 H), 4,95 (s, 6 H) y 1,55 (s, 9 H); EM (EN⁺) 359 (M+1).

5



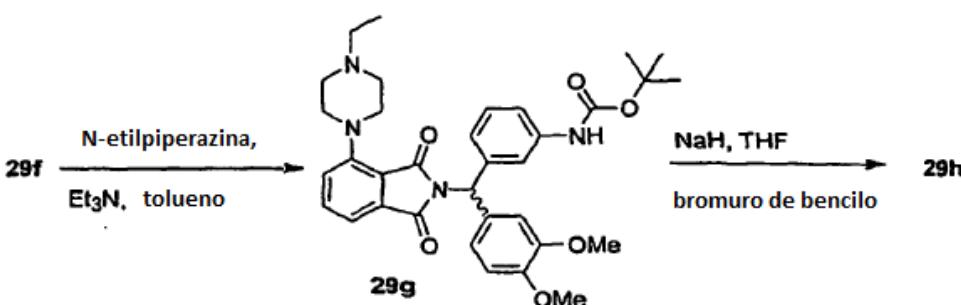
10 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con el Compuesto **1a**: anhídrido ftálico (232 mg, 1,41 mmol) y tolueno seco (7,0 ml). Se añadieron el Compuesto **29d** (500 mg, 1,40 mmol) y trietilamina (0,27 ml, 1,94 mmol) a la mezcla. Se colocó una trampa Dean-Stark en el matraz y la mezcla se calentó a refluro durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con 1,0 N HCl (10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron usando MgSO₄, se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío. La mezcla se purificó en un Analogix IntelliFlash 280 con una columna Super Flash de fase normal (SF 40-80 g, gradiente 90:10 - 60:40 heptano:EtOAc) para dar 250 mg del Compuesto **29e** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52-7,62 (m, 2 H), 7,37-7,39 (m, 2 H), 7,25-7,28 (m, 1 H), 7,10-7,19 (m, 2 H), 6,91-6,98 (m, 2 H), 6,81-6,84 (m, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), y 1,48 (m, 9 H).

15



20 Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con el Compuesto **29e** (200 mg, 0,40 mmol), DCM (2,0 ml), y Et₃N (0,07 ml, 0,50 mmol) y después de enfrió usando un baño de hielo/agua. Se añadió cloruro de trifluorometanosulfonilo (0,05 ml, 0,47 mmol) gota a gota mediante una jeringa y después la mezcla se agitó durante 45 minutos con refrigeración en un baño de hielo/agua. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con HCl 1,0 N (10 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (10 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para dar 173 mg del Compuesto **29f** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,79-7,89 (m, 2 H), 7,53-7,60 (m, 2 H), 7,27 (dd, J = 10,2 Hz, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,93-6,99 (m, 3 H), 6,80-6,83 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H) y 1,47 (m, 9 H).

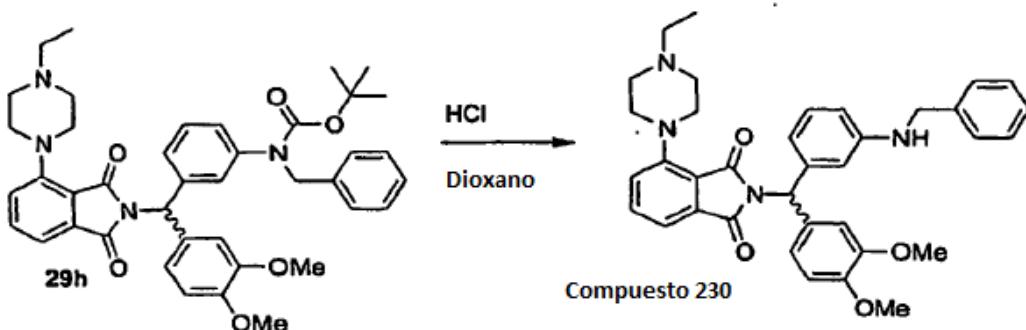
25



30 Un tubo de sellado hermético de 5 ml se cargó con el Compuesto **29f** (173 mg, 0,27 mmol), N-ethylpiperazine (0,04 ml, 0,31 mmol), tolueno (0,4 ml), y Et₃N (0,05 ml, 0,36 mmol). El tubo se cerró herméticamente en atmósfera de argón y

se calentó a 130 °C durante 20 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó en un Analogix IntelliFlash 280 con una columna Super Flash de fase normal (SF 25-40 g, gradiente 100:0 - 90:10 CH₂Cl₂:CH₃OH) para dar 126 mg de Compuesto **29g** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54-7,59 (m, 2 H), 7,35 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,22-7,28 (m, 1 H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 6,93-7,01 (m, 3 H), 6,79-6,82 (m, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,37-3,49 (m, 4 H), 2,65-2,72 (m, 4 H), 2,52 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,47 (m, 9 H) y 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (EN⁺) 601 (M+1).

Un matraz de fondo redondo de 10 ml se cargó con el Compuesto **29g** (43 mg, 0,07 mmol) y tetrahidrofurano (0,72 ml). Se añadió hidruro sódico al 95% (2,6 mg, 0,11 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió bromuro de bencilo (0,01 ml, 0,08 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla en bruto se purificó en un Analogix IntelliFlash 280 con una columna Super Flash de fase normal (SF 25-40 g, gradiente 100:0 - 90:10 CH₂Cl₂:CH₃OH) para dar 40 mg del Compuesto **29h** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,54-7,60 (m, 1 H), 7,34 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,05-7,23 (m, 9 H), 6,88-6,93 (m, 3 H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,38-3,49 (m, 4 H), 2,62-2,72 (m, 4 H), 2,53 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,37 (m, 9 H) y 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (EN⁺) 691 (M+1).



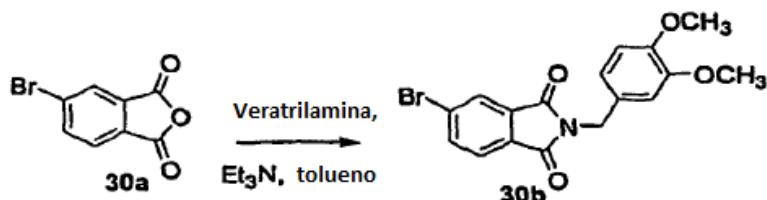
Un matraz de fondo redondo de 5 ml se cargó con el Compuesto **29h** (40,0 mg, 0,06 mmol) y dioxano (0,5 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (0,5 ml, 2,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío y se trituró con heptano (1 ml). El sólido se puso en alto vacío durante 24 h para dar 18,9 mg del Compuesto **230** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52-7,65 (m, 1 H), 7,46 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,15-7,35 (m, 9 H), 6,57-7,02 (m, 4 H), 6,49 (s, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,53-3,71 (m, 4 H), 3,26-3,30 (m, 2 H), 2,91-3,14 (m, 4 H), y 1,25-1,39 (m, 3 H); EM (EN⁺) 591 (M+1).

Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia mediante la variación de los materiales de partida, los reactivos y las condiciones utilizadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 29, se prepararon los siguientes compuestos:

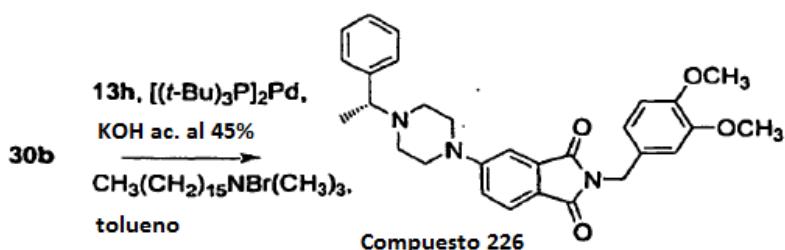
Compuesto	Nombre
231	ácido (3-((3,4-dimetoxi-fenil)-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metil]-fenil)-sulfámico RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,57-7,65 (m, 2 H), 7,19-7,48 (m, 6 H), 6,91 (s, 1 H), 6,83 (s, 3 H), 6,54 (s, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 4,08-4,12 (m, 1 H), 3,82-3,95 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 3,52-3,60 (m, 3 H), 3,17-3,24 (m, 4 H) y 0,82 (t, J = 8,7 Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 581,3 (M+1).
232	2-[2-(1-bencil-piperidin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-isoindolo-1,3-diona RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,61 (dd, J = 7,5, 8,0 Hz, 1H), 7,33-7,45 (m, 6 H), 7,0-7,19 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,26 (dd, J = 7,8, 8,5 Hz, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,73-3,80 (m, 4 H), 3,43-3,58 (m, 4 H), 3,11-3,22 (m, 4 H), 2,45-2,60 (m, 4 H), 2,25-2,34 (m, 1 H), 1,77-1,96 (m, 4 H), 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 597 (M+1).
233	Ácido 4-{2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-etil}-piperidina-1-sulfónico RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,62 (dd, J = 7,6, 7,9 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,03-7,19 (m, 3 H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,25-5,34 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,70-3,80 (m, 4 H), 3,40-3,55 (m, 2 H), 2,95-3,25 (m, 6 H), 2,68-2,95 (m, 4 H), 1,95-2,11 (m, 3 H), 1,52-1,73 (m, 2 H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 587 (M+1).
234	2-{1-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-[1-(tiofeno-2-sulfonil)piperidin-4-il]-etil}-4-(4-etil-piperazin-1-il)-isoindolo-1,3-diona RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,57-7,65 (m, 2 H), 7,48 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,02-7,15 (m, 4 H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,29 (dd, J = 7,6, 8,6 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,50-3,80 (m, 10 H), 3,05-3,25 (m, 4 H), 2,43-2,53 (m, 1 H), 2,19-2,29 (m, 3 H), 1,80-1,88 (m, 2 H), 1,10-1,55 (m, 4 H); EM (EN ⁺) 653 (M+1).

Ejemplo 30

Compuesto 226^a: 2-(3,4-dimetoxi-bencil)-5-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona



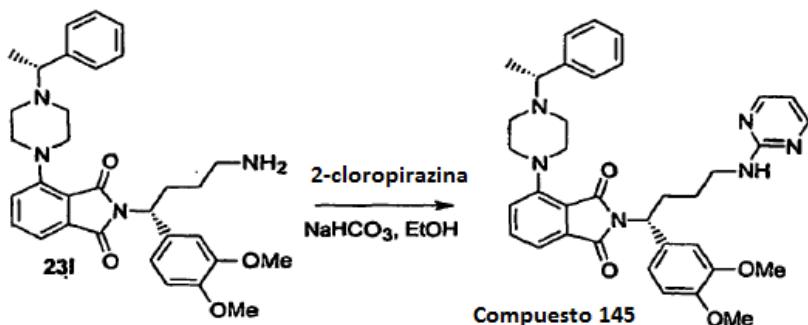
Un matraz de fondo redondo de 200 ml se cargó con el Compuesto 30a: anhídrido 4-bromoalílico (2,0 g, 8,81 mmol) y tolueno seco (44 ml). Se añadieron veratrilamina (1,6 ml, 10,6 mmol) y trietilamina (1,8 ml, 12,9 mmol) a la mezcla. Se colocó una trampa Dean-Stark en el matraz y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (200 ml) y se lavó con HCl 1,0 N (100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron usando MgSO₄, se filtraron a través de Celite®, y se concentraron al vacío para dar 1,67 g del Compuesto 30b en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (s, 1 H), 7,84 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,99-7,02 (m, 2 H), 6,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), y 3,84 (s, 3 H).



Un tubo de sellado hermético de 5 ml se cargó con el Compuesto **30b** (202 mg, 0,54 mmol), bromuro de cetiltrimetilamonio (11,0 mg, 0,030 mmol), Bis(*tri-t*-butilfosfina)paladio (0) (29 mg, 0,023 mmol), el Compuesto **13h** (120 mg, 0,63 mmol), tolueno (0,53 ml), y KOH acuoso al 45% (0,07 ml). El tubo se cerró herméticamente en atmósfera de argón y se calentó a 90 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El aceite en bruto se purificó en un HPLC Gilson con una columna Kromasil de fase inversa (10 μ , 100Å C18, longitud de la columna 250x50 mm, gradiente 80:20 - 0:100 H₂O:MeCN). El material purificado se disolvió en diclorometano (50 ml), se trató con HCl 1 M en éter dietílico (10 ml), y se concentró al vacío. Este procedimiento se repitió dos veces más para dar 34,1 mg del denominado Compuesto **226** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,22-7,42 (m, 7 H), 6,95-7,01 (m, 2 H), 6,77-6,81 (m, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 4,07-4,13 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,34-3,44 (m, 4 H), 2,49-2,67 (m, 4 H), y 1,40 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H); EM (EN⁺) 486 (M+1).

Ejemplo 31

25 Compuesto **145:** (*R*)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(pirimidin-2-ilamino)-butil]-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con el Compuesto **23I** (30,0 mg, 0,05 mmol) y etanol (0,5 ml). Se añadió bicarbonato sódico (12,8 mg, 0,15 mmol) a la mezcla seguido de 2-cloropirimidina (8,0 mg, 0,07 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 24 h. El material en bruto se purificó en un HPLC Gilson con una columna Kromasil de fase inversa (10 μ , 10 \AA C18, longitud de la columna 250x50 mm, gradiente 80:20 - 0:100 H₂O:MeCN)

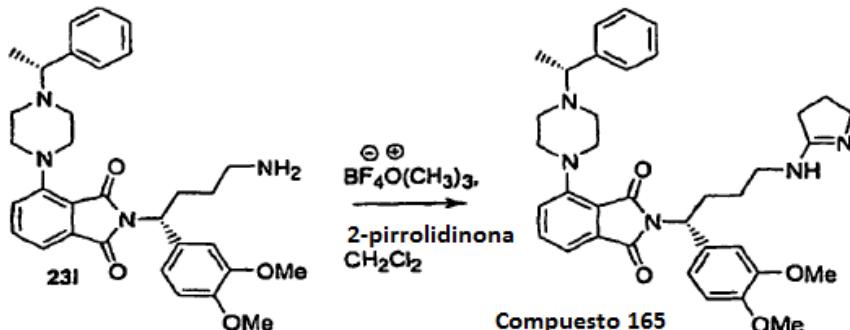
para dar 9,9 mg del denominado Compuesto **145** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,53-8,62 (m, 1 H), 8,01-8,10 (m, 1 H), 7,59 (dd, $J = 8,4$ Hz, 8,0 Hz, 1 H), 7,43-7,50 (m, 5 H), 7,41 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 6,91-7,10 (m, 3 H), 6,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,68-6,71 (m, 1 H), 5,20-5,25 (m, 1 H), 4,32-4,41 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,45-3,73 (m, 6 H), 2,82-3,07 (m, 4 H), 2,58-2,61 (m, 1 H), 2,36-2,45 (m, 1 H), 1,86 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H), y 1,62-1,73 (m, 2 H); EM (EN $^+$) 621 (M+1).

Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia mediante la variación de los materiales de partida, los reactivos y las condiciones utilizadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 31, se prepararon los siguientes compuestos:

Compuesto	Nombre
142	(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(piridin-2-ilamino)-butil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona EM (EN $^+$) 620,3 (M+1).

10 Ejemplo 32

Compuesto **165**: (*R*)-2-[4-(4,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilamino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindolo-1,3-diona



15 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-pirrolidinona (4,1 mg, 0,05 mmol) y diclorometano (0,5 ml). Se añadió tetrafluoroborato de trietiloamonio (7,4 mg, 0,05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se disolvió el Compuesto **23I** (30,0 mg, 0,05 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y se añadió a la mezcla y se agitó a 40 °C durante 24 h. El material en bruto se purificó en un HPLC Gilson con una columna Kromasil de fase inversa (10 μ , 100Å C18, longitud de la columna 250x50 mm, gradiente 80:20 - 0:100 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$) para dar 28,5 mg del denominado Compuesto **165** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (dd, $J = 8,0$ Hz, 7,4 Hz, 1 H), 7,45-7,50 (m, 5 H), 7,41 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 6,91-7,11 (m, 3 H), 6,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 5,14-5,20 (m, 1 H), 4,30-4,38 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,62-3,77 (m, 4 H), 3,42-3,52 (m, 2 H), 3,24-3,31 (m, 2 H), 2,93-3,08 (m, 2 H), 2,56-2,74 (m, 2 H), 2,02-2,49 (m, 6 H), 1,86 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H), y 1,60-1,66 (m, 2 H); EM (EN $^+$) 610 (M+1).

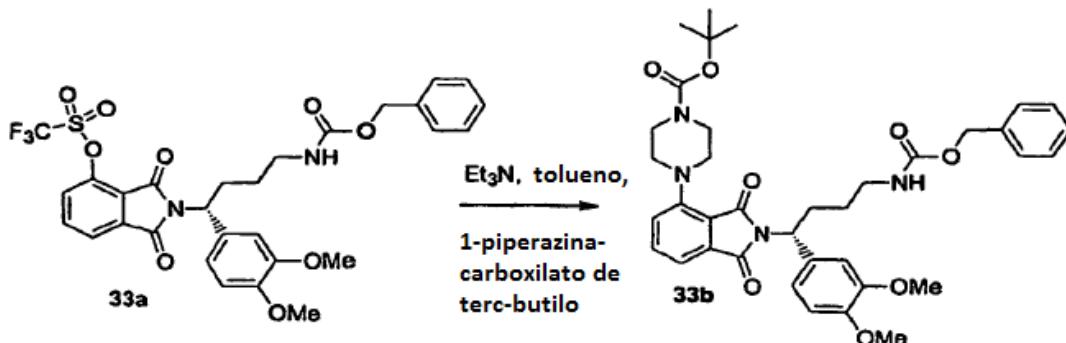
20 Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia mediante la variación de los materiales de partida, los reactivos y las condiciones utilizadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 32, se prepararon los siguientes compuestos:

Compuesto	Nombre
146	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-guanidina RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,51 (m, 5 H), 7,39 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 7,1-7,0 (m, 3 H), 6,7 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 5,18 (m, 1 H), 4,30 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,9-2,2 (m, 13 H), 1,83 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 1,57 (m, 2 H); EM (EN $^+$) 585,2 (M+1).
166	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-acetamidina EM (EN $^+$) 584,2 (M+1).

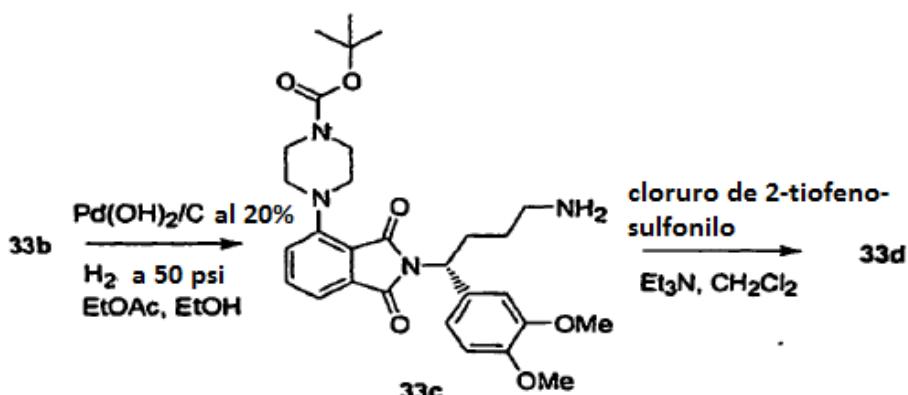
Ejemplo 33

Compuesto 167: (*R*)-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-piperazin-1-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)butil-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico

5 Compuesto 170: (*R*)-{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-furan-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico

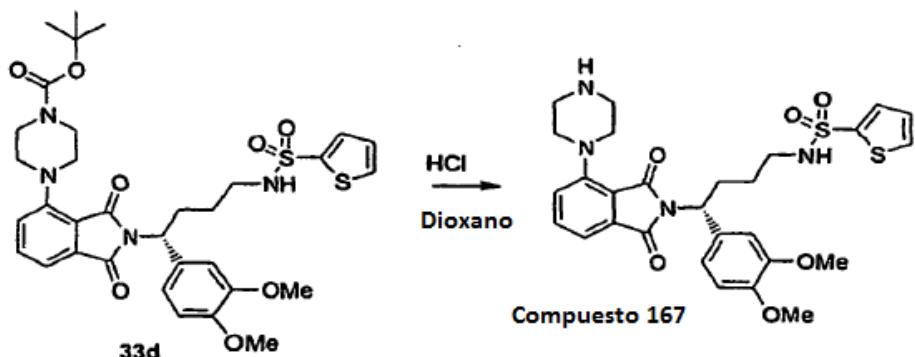


Un tubo de sellado hermético de 20 ml se cargó con el Compuesto **33a** (2,52 g, 3,96 mmol, preparado análogamente a **23j**), 1-piperazinacarboxilato de *terc*-butilo (0,75 g, 4,03 mmol), tolueno (4,0 ml), y trietilamina (0,8 ml, 5,74 mmol). El tubo se cerró herméticamente en atmósfera de argón y se calentó a 110 °C durante 22 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó en un Analogix IntelliFlash 280 con una columna Super Flash de fase normal (SF 40-150 g, gradiente 80:20 - 40:60 Heptano:EtOAc) para dar 1,1 g del Compuesto **33b** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (dd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,29-7,37 (m, 6 H), 7,06-7,13 (m, 3 H), 6,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 5,18-5,30 (m, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,65-3,68 (m, 4 H), 3,24-3,29 (m, 6 H), 2,49-2,59 (m, 1 H), 2,26-2,36 (m, 1 H), 1,49 (s, 9 H), y 1,24-1,28 (m, 2 H); EM (EN⁺) 673 (M+1).



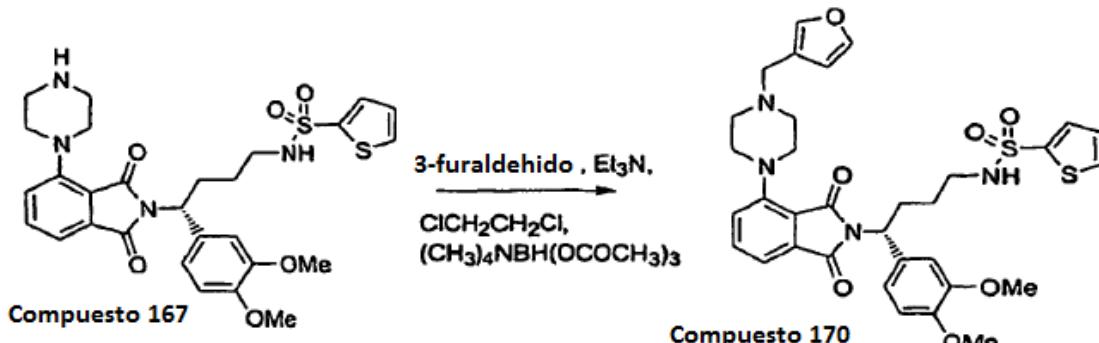
Un vaso de hidrogenación de 250 ml se cargó con el Compuesto **33b** (0,45 g, 0,68 mmol), acetato de etilo (10 ml), hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (0,1 g), HCl 1 N acuoso (1,0 ml), y etanol (10 ml). La mezcla se colocó a una presión de hidrógeno de 0,34 MPa (50 psi) usando un agitador Parr durante 24 h. La mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para dar 0,33 g del Compuesto 33c en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,49-7,60 (m, 1 H), 7,20-7,29 (m, 1 H), 6,91-7,10 (m, 3 H), 6,76-6,79 (m, 1 H), 5,21-5,25 (m, 1 H), 3,87-3,93 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,60-3,68 (m, 4 H), 3,23-3,36 (m, 4 H), 3,07-3,15 (m, 2 H), 2,54-2,80 (m, 2 H), 1,70-1,86 (m, 2 H) y 1,47 (s, 9 H);EM (EN⁺) 539 (M+1).

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con el Compuesto **33c** (0,25 g, 0,43 mmol) y dclorometano (21,5 ml). Se añadió trietilamina (0,21 ml, 1,51 mmol) seguido de cloruro de 2-tiofenosulfonilo (86,4 mg, 0,47 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se concentró al vacío. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó en un Analogix IntelliFlash 280 con una columna Super Flash de fase normal (SF 40-150 g, gradiente 99:1 - 80:20 CH₂Cl₂:EtOH:0,1%Et₃N) para dar 0,28 g del Compuesto **33d** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52-7,61 (m, 3 H), 7,35 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,03-7,12 (m, 4 H), 6,78 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 5,13-5,19 (m, 1 H), 4,43-4,47 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,65-3,74 (m, 4 H), 3,23-3,35 (m, 4 H), 3,06-3,13 (m, 2 H), 2,49-2,59 (m, 1 H), 2,24-2,34 (m, 1 H), 1,49 (s, 9 H), y 1,22-1,27 (m, 2 H); EM (EN⁺) 685 (M+1).



Un matraz de fondo redondo de 5 ml se cargó con el Compuesto **33d** (0,28 g, 0,41 mmol) y dioxano (8,0 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (8,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío. El aceite en bruto se purificó en un HPLC Gilson con una columna Kromasil de fase inversa (100

- 5 secuestrar al vacío. El acceso en bruto se puso en un HPLC Shisei con una columna Kromasil de fase inversa (10^μm, 100A C18, longitud de la columna 250x50 mm, gradiente 90:10:0-100 H₂O:MeCN) para dar 0,26 g del Compuesto **167** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52-7,63 (m, 3 H), 7,43 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,03-7,18 (m, 4 H), 6,79 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,14-5,26 (m, 1 H), 4,77-4,84 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,49-3,63 (m, 8 H), 3,04-3,10 (m, 2 H), 2,53-2,65 (m, 1 H), 2,21-2,39 (m, 1 H), y 1,25-1,47 (m, 2 H); EM (EN⁺) 585 (M+1).



- 10 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con el Compuesto **167** (20,0 mg, 0,032 mmol) y dicloroetano (4,0 ml). Se añadió trietilamina (5,0 μ l) seguido de 3-furaldehído (6,0 mg, 0,06 mmol) y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (11,8 mg, 0,045 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml). La fase orgánica se secó usando Na_2SO_4 , se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío. El aceite en bruto se purificó en un HPLC Gilson con una columna Kromasil de fase inversa (10 μ , 100Å C18, longitud de la columna 250x50 mm, gradiente 90:10 - 0:100 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$) para dar 13,7 mg del Compuesto **170** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,50-7,64 (m, 5 H), 7,43 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,00-7,06 (m, 3 H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 5,12-5,23 (m, 1 H), 4,61-4,74 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,63-3,75 (m, 4 H), 3,41-3,51 (m, 2 H), 2,94-3,35 (m, 4 H), 2,53-2,65 (m, 1 H), 2,18-2,30 (m, 1 H), y 1,46-1,71 (m, 2 H); EM (EN^+) 665 (M+1).

Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia mediante la variación de los materiales de partida, los reactivos y las condiciones utilizadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 33, se prepararon los siguientes compuestos:

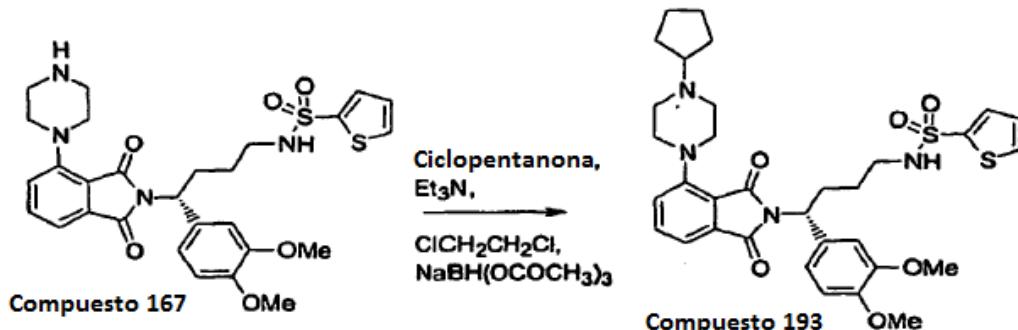
Compuesto	Nombre
171	(<i>R</i>)-{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[1,3-dioxo-4-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,00 (s, 1 H), 8,79 (d, $J = 4,5$ Hz, 1 H), 8,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 7,6-7,5 (m, 3 H), 7,43 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,1-7,0 (m, 4 H), 6,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 5,16 (m, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,8-2,7 (m, 10 H), 2,2-1,4 (m, 4 H); EM (EN+) 676,3 (M+1).
172	(<i>R</i>)-{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[1,3-dioxo-4-(4-tiofen-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,7-7,4 (m, 6 H), 7,20 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,1-7,0 (m, 3 H), 6,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 5,15 (m, 1 H), 4,34 (m, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,85 (s,

3 H), 4,2-2,2 (m, 10 H), 1,5-1,2 (m, 4 H); EM (EN⁺) 681,3 (M+1).

- 192 (R)-[4-[4-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,6-7,5 (m, 3 H), 7,44 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,1-7,0 (m, 3 H), 6,79 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,15 (m, 1 H), 4,61 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,3-1,3 (m, 20 H); EM (EN⁺) 639,3 (M+1).
- 194 (R)-[4-[4-(4-alil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il-4-(3,4-dimetoxi-fenil)butil]-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52-7,64 (m, 3 H), 7,44 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,00-7,06 (m, 3 H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,58-6,03 (m, 1 H), 5,52-5,13 (m, 2 H), 5,12-5,19 (m, 1 H), 4,54-4,61 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,69-3,75 (m, 4 H), 3,41-3,56 (m, 2 H), 3,07-3,28 (m, 4 H), 2,52-2,64 (m, 1 H), 2,19-2,38 (m, 2 H), 1,97-2,09 (m, 1 H), y 1,47-1,60 (m, 2 H); EM (EN⁺) 625,3 (M+1).
- 195 (R)-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(2,2,2-trifluoro-etyl)piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil]-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,6-7,5 (m, 3 H), 7,35 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,2-7,0 (m, 4 H), 6,78 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 5,15 (m, 1 H), 4,45 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,4-2,9 (m, 8 H), 2,6-2,0 (m, 4 H), 1,6-1,3 (m, 4 H); EM (EN⁺) 667,3 (M+1).
- 196 (R)-[4-[4-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,6-7,5 (m, 3 H), 7,45 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,1-7,0 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8 Hz, 1 H), 5,15 (m, 1 H), 4,62 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,8-3,1 (m, 11 H), 2,6-1,3 (m, 14 H); EM (EN⁺) 667,3 (M+1).
- 198 (R)-{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,6-7,5 (m, 3 H), 7,44 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,1-7,0 (m, 3 H), 6,79 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,16 (m, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,8-3,0 (m, 9 H), 2,7-1,4 (m, 6 H), 1,44 (d, J = 6,7 Hz, 6 H); EM (EN⁺) 627,3 (M+1).

Ejemplo 34

Compuesto 193: (R)-[4-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico

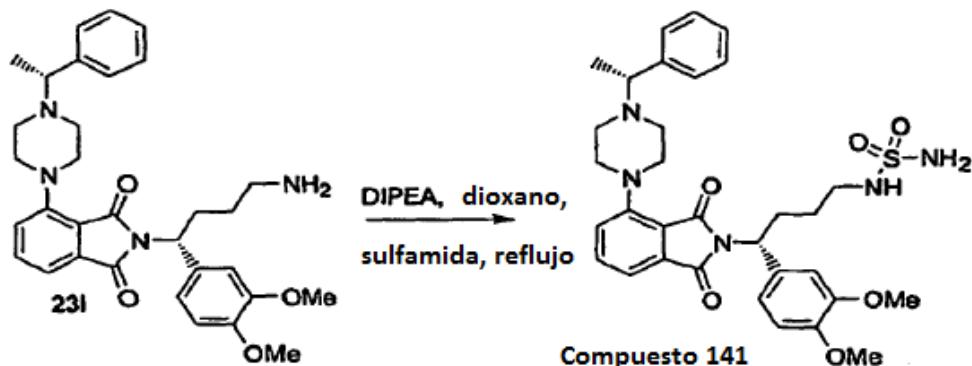


5

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con el Compuesto 167 (10,0 mg, 0,016 mmol) y dicloroetano (2,3 ml). Se añadió trietilamina (2,5 µl, 0,018 mmol) seguido de ciclopentanona (7,1 µl, 0,06 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (4,7 mg, 0,022 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml). La fase orgánica se secó usando Na₂SO₄, se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío. El aceite en bruto se purificó en un HPLC Gilson con una columna Kromasil de fase inversa (10µ, 100Å C18, longitud de la columna 250x50 mm, gradiente 75:25 - 0:100 H₂O:MeCN) para dar 5,1 mg del Compuesto 193 en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,53-7,64 (m, 3 H), 7,44 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,91-7,06 (m, 3 H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 5,13-5,19 (m, 1 H), 4,51-4,64 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,73-3,83 (m, 2 H), 3,42-3,64 (m, 2 H), 2,78-3,22 (m, 6 H), 2,48-2,61 (m, 1 H), 1,88-2,31 (m, 4 H), 1,47-1,69 (m, 4 H), y 1,27-1,33 (m, 4 H); EM (EN⁺) 653 (M+1).

Ejemplo 35

Compuesto 141: (*R*)-N'-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-feniletil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-sulfamida



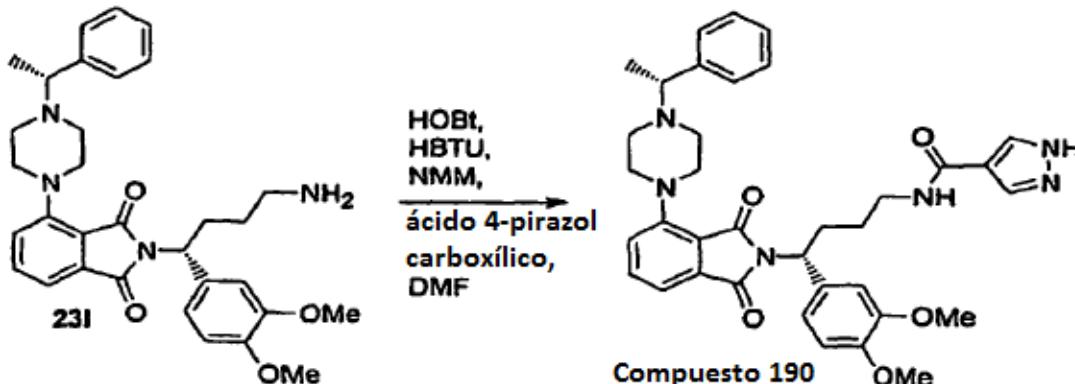
- 5 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con el Compuesto **23I** (120 mg, 0,195 mmol) y dioxano (10 ml). Se añadió sulfamida (56 mg, 0,585 mmol) seguido de diisopropiletilamina (68,0 ml, 0,391 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (30 ml), hidróxido sódico 1 N (30 ml), y ácido cítrico acuoso al 2% (30 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron usando Na_2SO_4 , se filtraron a través de Celite®, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó en un HPLC Gilson con una columna Kromasil de fase inversa (10 μ , 100Å C18, longitud de la columna 250x50 mm, gradiente 80:20 - 0:100 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$) para dar 24,6 mg del denominado Compuesto **141** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,41-7,71 (m, 7 H), 7,01-7,13 (m, 3 H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,15-5,21 (m, 1 H), 4,02-4,23 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,61-3,80 (m, 6 H), 3,33-3,49 (m, 5 H), 2,94-3,09 (m, 2 H), 2,50-2,63 (m, 1 H), 2,22-2,34 (m, 1 H), 1,99 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), y 1,59-1,67 (m, 5 H); EM (EN+) 622 (M+1); $[\alpha]_{25D} = +53,6$ (c 1,41, CHCl_3).

Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia mediante la variación de los materiales de partida, los reactivos y las condiciones utilizadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 35, se prepararon los siguientes compuestos:

Compuesto	Nombre
122	N'-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil))-sulfamida RMN ^1H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,58 (ovdd, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,45-7,51 (m, 5 H), 7,41 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 6,91-7,11 (m, 3 H), 6,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 5,17-5,23 (m, 1 H), 4,26-4,39 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,62-3,73 (m, 2 H), 3,38-3,59 (m, 4 H), 2,86-3,25 (m, 4 H), 2,60-2,67 (m, 1 H), 2,12-2,33 (m, 1 H), 1,84 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H) y 1,40-1,66 (m, 2 H); EM (EN ⁺) 622 (M+1).

20 Ejemplo 36

Compuesto 190: (*R*)-(4-(3,4-dimetoxy-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 1*H*-pirazol-4-carboxílico



Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con el Compuesto **23I** (30 mg, 0,05 mmol) y dimetilformamida (1,0 ml). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo/agua. Se añadieron N-metilmorfolina (NMM) (16,0 μ l, 0,147 mmol), ácido 4-pirazol-carboxílico (9,0 mg, 0,08 mmol), hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBT) (6,0 mg, 0,044 mmol) y hexafluorofosfato de O-benzotiazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (37 mg, 0,10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con hidróxido sódico 1 N (2 x 30 ml), y cloruro sódico acuoso saturado (30 ml). La fase orgánica se secó usando Na₂SO₄, se filtró a través de Celite®, y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó en un HPLC Gilson con una columna Kromasil de fase inversa (10 μ , 100Å C18, longitud de la columna 250x50 mm, gradiente 85:15 - 0:100 H₂O:MeCN) para dar 10,0 mg del denominado Compuesto **190** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1 H), 7,58 (ovdd, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,41-7,49 (m, 6 H), 6,98-7,09 (m, 3 H), 6,77-6,88 (m, 3 H), 6,40-6,51 (m, 1 H), 5,20-5,24 (m, 1 H), 4,34-4,36 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,71-3,80 (m, 3 H), 3,36-3,51 (m, 5 H), 2,92-3,18 (m, 3 H), 2,62-2,74 (m, 1 H), 2,19-2,28 (m, 1 H), 1,85 (d, J = 5,9 Hz, 3 H), y 1,51-1,75 (m, 2 H); EM (EN⁺) 637,3 (M+1).

Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia mediante la variación de los materiales de partida, los reactivos y las condiciones utilizadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 36, se prepararon los siguientes compuestos:

	Compuesto	Nombre
102	N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-etyl)-2-piridin-4-il-acetamida. El Compuesto 66 se sacó adelante.	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,30-8,36 (m, 2 H), 7,53 (ovdd, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,21-7,37 (m, 7 H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,88-7,02 (m, 3 H), 6,76 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,98-6,03 (m, 1 H), 5,41-5,49 (m, 1 H), 4,23-4,37 (m, 1 H), 3,72-3,98 (m, 8 H), 3,44 (s, 2 H), 3,26-3,33 (m, 4 H), 2,67-2,76 (m, 2 H), 2,52-2,65 (m, 2 H), y 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 635,0 (M+1).
103	N-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-(4-(1R)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-2-piridin-4-il-acetamida. El Compuesto 66 se sacó adelante.	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,52-8,59 (m, 2 H), 7,49 (ovdd, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,18-7,37 (m, 7 H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,98-7,05 (m, 3 H), 6,76 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,58-5,62 (m, 1 H), 5,14-5,22 (m, 1 H), 3,73-3,94 (m, 9 H), 3,49 (s, 2 H), 3,26-3,41 (m, 4 H), 3,02-3,19 (m, 1 H), 2,67-2,76 (m, 2 H), 2,54-2,65 (m, 2 H), 2,31-2,51 (m, 1 H), y 1,43 (d, J = 6,9 Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 648,8 (M+1).
104	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico. El Compuesto 66 se sacó adelante.	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,30-7,61 (m, 9 H), 7,03-7,11 (m, 4 H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,09-6,14 (m, 1 H), 5,19-5,24 (m, 1 H), 4,21-4,38 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,62-3,76 (m, 2 H), 3,47-3,59 (m, 6 H), 2,91-3,10 (m, 2 H), 2,54-2,67 (m, 1 H), 2,08-2,33 (m, 1 H), 1,85 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), y 1,54-1,74 (m, 2 H); EM (EN ⁺) 653,8 (M+1).
143	(R)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-2-dimetilamino-acetamida	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 5,30-8,37 (s a, 1 H), 7,57 (ovdd, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,45-7,49 (m, 5 H), 6,91-7,08 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,17-5,25 (m, 1 H), 4,27-4,32 (m, 1 H), 3,91-3,96 (m, 1 H), 3,82-3,86 (m, 8 H), 3,22-3,59 (m, 6 H), 2,88 (s, 6 H), 2,33-2,75 (m, 4 H), 2,04-2,23 (m, 1 H), 1,85 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), y 1,41-1,53 (m, 2 H); EM (EN ⁺) 629,9 (M+2).
144	(R)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,46 (s, 1 H), 7,52 (ovdd, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,28-7,36 (m, 6 H), 7,05-7,14 (m, 2 H), 6,78 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,93-6,01 (m, 1 H), 5,20-5,25 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,26-3,56 (m, 7 H), 2,59-2,72 (m, 7 H), 2,22-2,36 (m, 1 H), 1,58-1,78 (m, 2 H), y 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3 H); EM (EN ⁺) 652 (M+1).
147	(R)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,58 (dd, J = 8,2 Hz, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,48-7,52 (m, 5 H), 7,42 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,03-7,11 (m, 3 H), 6,77-6,79 (m, 1 H), 6,70-6,73 (m, 1 H), 6,50-6,52 (m, 1 H), 6,05-6,10 (m, 1 H), 5,85-5,92 (m, 1 H), 5,19-5,22 (m, 1 H), 4,34-4,36 (m, 1 H), 3,81-3,93 (m, 10 H), 3,72-3,75 (m, 2 H), 3,39-3,48 (m, 6 H), 3,00-3,05 (m, 2 H), 2,92-2,37 (m, 1 H), 1,85 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), y 0,92-1,03 (m, 2 H); EM (EN ⁺) 650,3 (M+1).
148	(R)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1R)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 1-metil-5-sulfamoil-1H-pirrol-2-carboxílico	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,58 (ovdd, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,42-7,54 (m, 6 H), 7,43 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,01-7,09 (m, 3 H), 6,84-6,89 (m, 1 H), 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,07-6,13 (m, 1 H), 5,21-5,26 (m, 1 H), 4,36-4,46 (m, 1 H), 3,78-3,96 (m, 10 H), 3,34-3,62 (m, 6 H), 2,89-3,05 (m, 2 H), 2,64-2,72 (m, 1 H), 2,17-2,23 (m, 1 H), 1,84 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), y 1,62-1,75 (m, 2 H); EM (EN ⁺) 729,2 (M+1).

- 149 (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}butil)-amida del ácido (*R*)-1-acetyl-pirrolidina-2-carboxílico
EM (EN⁺) 682,3 (M+1).
- 150 (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido piridina-2-carboxílico
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,03-8,10 (m, 1 H), 7,84 (dd, J = 7,6 Hz, J = 6,1 Hz, 1 H), 7,58 (ovdd, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,43-7,50 (m, 5 H), 6,77-6,82 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,04-7,10 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 5,21-5,25 (m, 1 H), 4,34-4,41 (m, 1 H), 3,84-3,91 (m, 17 H), 3,69-3,75 (m, 2 H), 3,46-3,54 (m, 5 H), 3,01-3,06 (m, 2 H), 2,52-2,59 (m, 1 H), 2,35-2,41 (m, 1 H), 1,86 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), y 1,62-1,65 (m, 2 H); EM (EN⁺) 648,2 (M+1).
- 151 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-nicotinamida
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (ovdd, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,41-7,52 (m, 7 H), 7,01-7,15 (m, 3 H), 6,78-6,83 (m, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,50-6,54 (m, 1 H), 6,04-6,09 (m, 1 H), 5,82-5,91 (m, 1 H), 5,18-5,23 (m, 1 H), 4,32-4,40 (m, 1 H), 3,81-3,97 (m, 7 H), 3,63-3,78 (m, 3 H), 3,37-3,58 (m, 4 H), 2,96-3,10 (m, 2 H), 2,51-2,63 (m, 1 H), 2,23-2,41 (m, 1 H), 1,84 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), y 1,52-1,61 (m, 2 H); EM (EN⁺) 648,2 (M+1).
- 152 (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,57 (ovdd, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,45-7,49 (m, 5 H), 7,41 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,00-7,09 (m, 3 H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,18-5,24 (m, 1 H), 4,32-4,39 (m, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,24-3,70 (m, 6 H), 2,87-3,09 (m, 4 H), 2,61-2,69 (m, 2 H), 2,18-2,32 (m, 1 H), 1,86 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), y 1,52-1,64 (m, 2 H); EM (EN⁺) 651,8 (M+1).
- 153 (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,56 (ovdd, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,45-7,49 (m, 5 H), 7,40 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,00-7,07 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,18-5,26 (m, 1 H), 4,25-4,34 (m, 1 H), 3,65-3,97 (m, 12 H), 3,22-3,58 (m, 4 H), 2,92-3,15 (m, 3 H), 2,61-2,69 (m, 1 H), 2,15-2,24 (m, 1 H), 1,86 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), y 1,52-1,66 (m, 2 H); EM (EN⁺) 651,3 (M+1).
- 154 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-isonicotinamida
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (dd, J = 8,3 Hz, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,41-7,54 (m, 7 H), 7,02-7,14 (m, 3 H), 6,78-6,82 (m, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,49-6,55 (m, 1 H), 6,03-6,09 (m, 1 H), 5,88-5,92 (m, 1 H), 5,19-5,24 (m, 1 H), 4,31-4,42 (m, 1 H), 3,82-3,99 (m, 7 H), 3,63-3,77 (m, 3 H), 3,39-3,61 (m, 4 H), 2,92-3,10 (m, 2 H), 2,56-2,68 (m, 1 H), 2,22-2,38 (m, 1 H), 1,86 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), y 1,56-1,78 (m, 2 H); EM (EN⁺) 648,2 (M+1).
- 155 (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (ovdd, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,38-7,46 (m, 5 H), 7,35 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,94-7,08 (m, 3 H), 6,68-6,70 (m, 2 H), 5,02-5,14 (m, 1 H), 4,23-4,39 (m, 2 H), 3,77-3,89 (m, 8 H), 3,53-3,67 (m, 3 H), 2,95-3,43 (m, 7 H), 2,38-2,51 (m, 1 H), 2,15-2,26 (m, 2 H), 1,70-1,99 (m, 6 H), y 1,38-1,48 (m, 2 H); EM (EN⁺) 641,3 (M+1).
- 156 (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 1 H), 7,58 (dd, J = 8,1 Hz, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,41-7,48 (m, 6 H), 7,03-7,11 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,18-5,24 (m, 1 H), 4,35-4,42 (m, 1 H), 3,84-3,94 (m, 7 H), 3,70-3,77 (m, 2 H), 3,37-3,52 (m, 5 H), 3,01-3,13 (m, 2 H), 2,69 (s, 3 H), 2,50-2,63 (m, 1 H), 2,28-2,47 (m, 1 H), 1,85 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), y 1,57-1,66 (m, 2 H); EM (EN⁺) 668,2 (M+1).
- 157 (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 5-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62-7,66 (m, 3 H), 7,48-7,60 (m, 6 H), 6,91-7,16 (m, 3 H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,16-6,23 (m, 1 H), 5,18-5,24 (m, 1 H), 4,30-4,41 (m, 1 H), 3,70-3,95 (m, 8 H), 3,39-3,62 (m, 5 H), 3,20 (s, 3 H), 2,48-3,11 (m, 6 H), 2,09-2,43 (m, 1 H), 1,85 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), y 1,57-1,69 (m, 2 H); EM (EN⁺) 731,2 (M+1).
- 158 (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 3-metil-isoxazol-4-carboxílico
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (s, 1 H), 7,60 (ovdd, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,41-7,49 (m, 6 H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,00-7,08 (m, 2 H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,01-6,16 (m, 1 H), 5,18-5,23 (m, 1 H), 4,37-4,41 (m, 1 H), 3,92-3,98 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,63-3,79 (m, 2 H), 3,37-3,76 (m, 5

- H), 2,97-3,15 (m, 2 H), 2,63-2,74 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,19-2,36 (m, 1 H), 1,86 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), y 1,54-1,70 (m, 2 H); EM (EN+) 652,2 (M+1).
- 159 (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}butil)amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (ovdd, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,41-7,48 (m, 6 H), 7,02-7,14 (m, 3 H), 6,77-6,82 (m, 2 H), 6,41 (s, 1 H), 5,18-5,23 (m, 1 H), 4,36-4,50 (m, 1 H), 3,23-3,94 (m, 14 H), 3,03-3,13 (m, 2 H), 2,51-2,61 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,18-2,37 (m, 1 H), 1,86 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), y 1,50-1,65 (m, 2 H); EM (EN+) 652,2 (M+1).
- 160 (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido piridazina-4-carboxílico
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,61 (s, 1 H), 9,32-9,43 (m, 1 H), 7,96 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,33-7,62 (m, 6 H), 6,95-7,13 (m, 4 H), 6,76-6,81 (m, 1 H), 5,21-5,26 (m, 1 H), 4,44-4,47 (m, 1 H), 3,94-3,98 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,38-3,68 (m, 4 H), 3,01-3,22 (m, 3 H), 2,84-2,95 (m, 2 H), 2,62-2,78 (m, 1 H), 2,18-2,54 (m, 1 H), 1,86 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), y 1,44-1,73 (m, 2 H); EM (EN+) 648,9 (M+1).
- 161 (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,17 (s a, 1 H), 7,57 (ovdd, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,44-7,51 (m, 5 H), 7,39 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,03-7,11 (m, 3 H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,19-5,24 (m, 1 H), 4,31-4,37 (m, 1 H), 4,11 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,59-3,71 (m, 2 H), 3,24-3,52 (m, 5 H), 2,92-3,18 (m, 3 H), 2,57-2,67 (m, 1 H), 2,21-2,31 (m, 1 H), 1,86 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), y 1,57-1,65 (m, 2 H); EM (EN+) 651,9 (M+1).
- 162 (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 4,5-dimetil-furan-2-carboxílico
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (ovdd, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,46-7,52 (m, 5 H), 7,41 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,03-7,11 (m, 3 H), 6,86 (s, 1 H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,23-6,30 (m, 1 H), 5,18-5,23 (m, 1 H), 4,33-4,37 (m, 1 H), 3,84-3,93 (m, 7 H), 3,65-3,80 (m, 2 H), 3,25-3,60 (m, 5 H), 2,83-3,11 (m, 2 H), 2,48-2,61 (m, 1 H), 2,26-2,43 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 1,95 (s, 3 H), 1,86 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), y 1,53-1,63 (m, 2 H); EM (EN+) 665,8 (M+1).
- 163 (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido tiazol-4-carboxílico
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,58 (ovdd, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,41-7,48 (m, 6 H), 7,03-7,14 (m, 3 H), 6,78 d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,19-5,25 (m, 1 H), 4,33-4,40 (m, 1 H), 3,97-4,10 (m, 1 H), 3,83-3,93 (m, 7 H), 3,70-3,77 (m, 1 H), 3,47-3,54 (m, 5 H), 2,99-3,12 (m, 2 H), 2,52-2,64 (m, 1 H), 2,24-2,40 (m, 1 H), 1,86 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), y 1,57-1,67 (m, 2 H); EM (EN+) 654,9 (M+1).
- 164 (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}butil)-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (ovdd, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,45-7,49 (m, 5 H), 7,41 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,01-7,12 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,61-5,70 (m, 1 H), 5,17-5,23 (m, 1 H), 4,37-4,43 (m, 1 H), 3,90-3,99 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,61-3,76 (m, 2 H), 3,38-3,58 (m, 5 H), 2,83-3,24 (m, 2 H), 2,57-2,67 (m, 4 H), 2,40 (s, 3 H), 2,18-2,34 (m, 1 H), 1,86 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), y 1,55-1,69 (m, 2 H); EM (EN+) 666,9 (M+1).
- 173 (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,61 (m, 7 H), 6,97-7,20 (m, 3 H), 6,71 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,61-5,68 (m, 1 H), 5,09-5,14 (m, 1 H), 3,64-3,93 (m, 10 H), 3,30-3,58 (m, 5 H), 3,10-3,25 (m, 2 H), 2,60-2,99 (m, 4 H), 2,42-2,55 (m, 1 H), 2,00-2,29 (m, 3 H), y 1,32-1,87 (m, 15 H); EM (EN+) 641,3 (M+1).
- 174 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-isobutiramida
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (ovdd, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,31-7,46 (m, 6 H), 7,06-7,11 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 5,39-5,47 (m, 1 H), 5,18-5,23 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,21-3,59 (m, 6 H), 2,43-2,78 (m, 5 H), 2,07-2,36 (m, 2 H), 1,38-1,68 (m, 5 H), y 1,12 (d, J = 6,9 Hz, 6 H); EM (EN+) 613,3 (M+1).
- 175 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2-metoxi-acetamida
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,69 (m, 7 H), 7,06-7,18 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,49-6,53 (m, 1 H), 5,17-5,30 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,85 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,30-3,72 (m, 10 H), 2,63-2,92 (m, 3 H), 2,46-2,59 (m, 1 H), 2,14-2,35 (m, 1 H), y 1,47-1,83 (m, 5 H); EM (EN+) 615,5 (M+1).
- 176 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-butiramida
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7-68 (m, 7 H), 6,91-7,11 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,30-

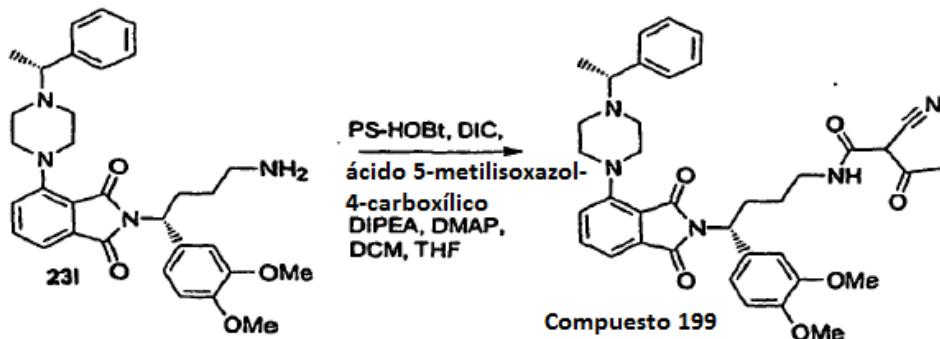
- 5,41 (m, 1 H), 5,16-5,22 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,61-3,77 (m, 2 H), 3,26-3,41 (m, 5 H), 2,55-2,86 (m, 3 H), 2,17-2,28 (m, 1 H), 2,11 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 1,83-1,99 (m, 1 H), 1,47-1,69 (m, 7 H), y 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (EN+) 613,4 (M+1).
- 177 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-metoxi-propionamida
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (ovdd, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,28-7,35 (m, 6 H), 7,07-7,10 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,16-6,21 (m, 1 H), 5,18-5,23 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,60 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,27-3,43 (m, 8 H), 2,56-2,84 (m, 3 H), 2,39-2,51 (m, 3 H), 2,19-2,31 (m, 1 H), y 1,38-1,62 (m, 5 H); EM (EN+) 629,4 (M+1).
- 178 (*R*)-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,33-7,67 (m, 7 H), 7,05-7,11 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,30-5,39 (m, 1 H), 5,16-5,22 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,19-3,59 (m, 5 H), 2,88-3,03 (m, 3 H), 2,47-2,68 (m, 3 H), 2,07-2,30 (m, 5 H), 1,77-1,97 (m, 3 H), y 1,44-1,70 (m, 5 H); EM (EN+) 625,3 (M+1).
- 179 (*R*)-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido ciclopantanocarboxílico
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,28-7,72 (m, 7 H), 7,03-7,13 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,48-5,76 (m, 1 H), 5,16-5,22 (m, 1 H), 3,97-4,10 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,48-3,77 (m, 3 H), 3,25-3,34 (m, 4 H), 2,40-2,62 (m, 3 H), 2,17-2,32 (m, 1 H), y 1,41-2,07 (m, 15 H); EM (EN+) 639,5 (M+1).
- 180 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-propionamida
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,33-7,70 (m, 7 H), 7,04-7,13 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,40-5,49 (m, 1 H), 5,16-5,22 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,40-3,78 (m, 5 H), 3,22-3,32 (m, 2 H), 2,69-3,13 (m, 3 H), 2,47-2,60 (m, 1 H), 2,13-2,31 (m, 3 H), 1,47-1,94 (m, 5 H), y 1,12 (t, J = 7,6 Hz, 6 H); EM (EN+) 599,4 (M+1).
- 181 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-metil-butiramida
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34-7,68 (m, 7 H), 7,02-7,13 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,45-5,59 (m, 1 H), 5,16-5,28 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,55-3,72 (m, 5 H), 3,20-3,48 (m, 2 H), 2,71-3,02 (m, 3 H), 2,46-2,59 (m, 1 H), 2,22-2,32 (m, 1 H), 1,81-2,17 (m, 6 H), 1,41-1,69 (m, 2 H), y 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 6 H); EM (EN+) 627,5 (M+1).
- 182 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2-etoxy-acetamida
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34-7,72 (m, 7 H), 7,02-7,13 (m, 3 H), 6,77-6,81 (m, 1 H), 6,51-6,58 (m, 1 H), 5,14-5,23 (m, 1 H), 3,92-4,12 (m, 1 H), 3,84-3,89 (m, 8 H), 3,51-3,66 (m, 6 H), 3,21-3,45 (m, 2 H), 2,81-3,05 (m, 3 H), 2,51-2,64 (m, 1 H), 2,22-2,45 (m, 1 H), 1,43-1,67 (m, 5 H), y 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (EN+) 686,4 (M+1).
- 183 (*R*)-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}butil)-amida del ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (s, 1 H), 7,33-7,60 (m, 7 H), 7,05-7,11 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,11-6,14 (m, 3 H), 5,19-5,24 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,42-3,74 (m, 7 H), 2,78-3,01 (m, 3 H), 2,54-2,69 (m, 3 H), 2,24-2,36 (m, 1 H), y 1,44-1,88 (m, 5 H); EM (EN+) 686,4 (M+1).
- 184 (*R*)-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-carboxílico
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,33-7,75 (m, 7 H), 7,04-7,11 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,56-5,59 (m, 1 H), 5,19-5,24 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,61-3,79 (m, 8 H), 3,40-3,51 (m, 2 H), 2,81-3,25 (m, 3 H), 2,49-2,60 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,22-2,36 (m, 1 H), y 1,54-1,94 (m, 5 H); EM (EN+) 679,5 (M+1).
- 185 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2,2-dimetil-propionamida
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,50-7,60 (m, 1 H), 7,33-7,49 (m, 6 H), 7,10-7,21 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,61-5,66 (m, 1 H), 5,17-5,30 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,11-3,62 (m, 7 H), 2,53-2,88 (m, 4 H), 2,07-2,29 (m, 1 H), 1,38-1,52 (m, 5 H), y 1,18 (s, 9 H); EM (EN+) 627,5 (M+1).
- 186 (*R*)-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-amida del ácido furano-3-carboxílico
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (s, 1 H), 7,36-7,70 (m, 8 H), 7,05-7,13 (m, 3 H), 6,74-6,84 (m, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 5,83-5,92 (m, 1 H), 5,19-5,30 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,20-3,61 (m, 7 H), 2,58-2,96 (m, 4 H), 2,21-2,33 (m, 1 H), y 1,43-1,67 (m, 5 H); EM (EN+) 637,3 (M+1).

- 187 (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (s, 1 H), 7,52 (ovdd, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,31-7,49 (m, 7 H), 7,03-7,11 (m, 3 H), 6,77-6,88 (m, 2 H), 6,53-6,61 (m, 1 H), 5,20-5,26 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,20-3,70 (m, 6 H), 2,61-2,96 (m, 5 H), 2,30-2,40 (m, 1 H), y 1,42-1,65 (m, 5 H); EM (EN $^+$) 638,4 (M+1).
- 188 (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,33-7,85 (m, 7 H), 7,00-7,16 (m, 3 H), 6,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 5,70-5,88 (m, 1 H), 5,18-5,30 (m, 1 H), 3,94-4,13 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,64-3,77 (m, 3 H), 3,33-3,46 (m, 6 H), 2,46-2,67 (m, 4 H), 2,19-2,35 (m, 4 H), 1,76-2,07 (m, 3 H), y 1,54-1,63 (m, 2 H); EM (EN $^+$) 664,5 (M+1).
- 189 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-etoxy-propionamida
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,33-7,72 (m, 7 H), 7,05-7,19 (m, 3 H), 6,77-6,80 (m, 1 H), 6,24-6,32 (m, 1 H), 5,17-5,22 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,63 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 3,45-3,59 (m, 2 H), 3,25-3,32 (m, 2 H), 2,64-2,93 (m, 3 H), 2,45-2,62 (m, 1 H), 2,42 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 2,19-2,31 (m, 1 H), 1,43-1,81 (m, 5 H), y 1,14 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H); EM (EN $^+$) 643,5 (M+1).
- 191 (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (S)-1-metil-pirrolidina-2-carboxílico
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (ovdd, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,39-7,48 (m, 6 H), 7,04-7,12 (m, 3 H), 6,78 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 5,19-5,32 (m, 1 H), 4,15-4,49 (m, 4 H), 3,62-3,99 (m, 8 H), 2,92-3,48 (m, 8 H), 2,85 (s, 3 H), 1,95-2,76 (m, 6 H), 1,84-1,87 (m, 3 H), y 1,48-1,61 (m, 2 H); EM (EN $^+$) 654,5 (M+1).
- 202 (*R*)-{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico. Usando el procedimiento del Ejemplo 23 y sustituyendo N-etylpirperazina, el producto se sacó adelante.
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,45 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 7,13 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,1-7,0 (m, 2 H), 6,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 5,41 (m, 1 H), 5,20 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,8-2,9 (m, 10 H), 2,6-1,5 (m, 13 H), 1,44 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H); EM (EN $^+$) 549,3 (M+1).
- 211 (*R*)-(3-(3,4-dimetoxi-phenyl)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-amida del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,81 (s, 1 H), 7,56 (ovdd, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,42-7,50 (m, 5 H), 7,39 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 7,04-7,09 (m, 3 H), 6,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 5,29-5,33 (m, 1 H), 4,32-4,38 (m, 1 H), 3,68-3,90 (m, 9 H), 3,43-3,52 (m, 5 H), 2,89-3,23 (m, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 2,48-2,58 (m, 1 H), y 1,85 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H); EM (EN $^+$) 654,2 (M+1).
- 212 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2,2,2-trifluoro-acetamida
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (ovdd, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,42-7,49 (m, 6 H), 7,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,01-7,05 (m, 2 H), 6,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,36-6,45 (m, 1 H), 5,16-5,21 (m, 1 H), 4,34-4,39 (m, 1 H), 3,62-4,10 (m, 8 H), 3,38-3,52 (m, 6 H), 2,96-3,19 (m, 2 H), 2,51-2,64 (m, 1 H), 2,18-2,31 (m, 1 H), 1,86 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H), y 1,44-1,63 (m, 2 H); EM (EN $^+$) 639,2 (M+1).
- 213 (*R*)-2-terc-butoxi-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-acetamida
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (ovdd, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,42-7,53 (m, 6 H), 7,02-7,13 (m, 3 H), 6,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,15-6,41 (s a, 1 H), 5,18-5,23 (m, 1 H), 4,36-4,42 (m, 1 H), 3,83-3,96 (m, 9 H), 3,68-3,79 (m, 2 H), 3,32-3,56 (m, 5 H), 2,97-3,14 (m, 2 H), 2,44-2,58 (m, 1 H), 2,22-2,32 (m, 1 H), 1,86 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H), 1,48-1,59 (m, 2 H), y 1,21 (s, 9 H); EM (EN $^+$) 657,5 (M+1).
- 215 (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34-7,62 (m, 7 H), 7,01-7,12 (m, 3 H), 6,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,22-6,41 (s a, 1 H), 5,14-5,24 (m, 1 H), 4,33-4,41 (m, 1 H), 3,80-3,88 (m, 7 H), 3,34-3,72 (m, 6 H), 2,86-3,21 (m, 6 H), 2,54-2,73 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,19-2,37 (m, 1 H), 1,85 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H), y 1,52-1,69 (m, 2 H).
- 217 (*R*)-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-ypiperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (s, 1 H), 7,60 (ovdd, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,46-7,50 (m, 5 H), 7,42 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,10 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,01-7,04 (m, 2 H), 6,79 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 5,98-6,03 (m, 1 H), 5,26-5,35 (m, 1 H), 4,36-4,41 (m, 1 H), 3,81-3,90 (m, 7 H), 3,60-3,78 (m, 3 H), 3,38-3,58 (m, 3 H), 3,17-3,28 (m, 1 H), 2,73-3,08 (m, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,41-2,56 (m, 1 H), y 1,86 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H); EM (EN $^+$) 638,2 (M+1).

221 (*R*)-N-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-isonicotinamida
 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,76-8,83 (m, 2 H), 7,81-7,89 (m, 2 H), 7,60 (ovdd, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,42-7,52 (m, 6 H), 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,02-7,06 (m, 2 H), 6,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 5,32-5,36 (m, 1 H), 4,31-4,38 (m, 1 H), 3,83-3,96 (m, 7 H), 3,65-3,78 (m, 3 H), 3,34-3,56 (m, 3 H), 2,93-3,19 (m, 3 H), 2,79-2,84 (m, 1 H), 2,53-2,63 (m, 1 H), y 1,85 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H); EM (EN $^+$) 634,3 (M+1).

Ejemplo 37

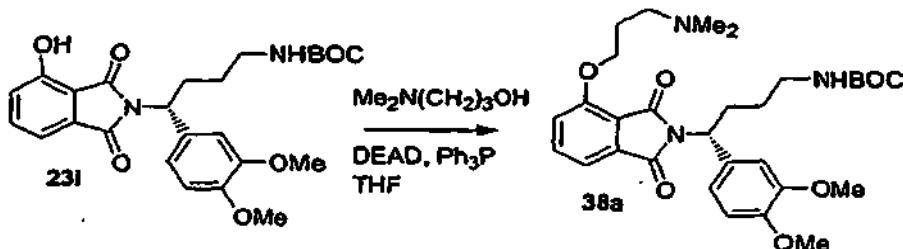
Compuesto **199**: (*R*)-2-ciano-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil}-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-oxo-butiramida



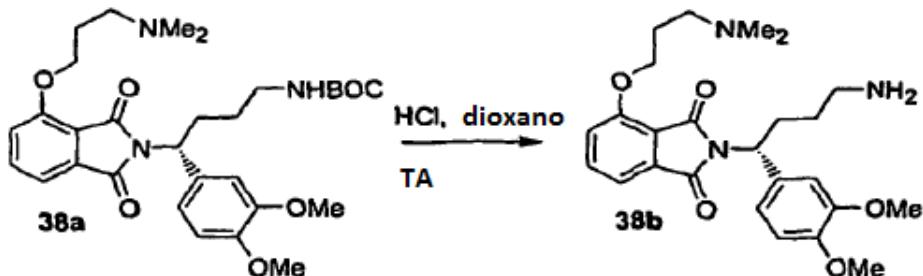
Un matriz de fondo redondo de 50 ml se cargó con resina de poliestireno hidrato de hidroxibenzotriazol (250 mg, 0,9 mmol). Se añadió una solución de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico (83 mg, 0,65 mmol) y 4-(dimetilamino)-piridina (83 mg, 0,68 mmol) en diclorometano (1,0 ml) y tetrahidrofurano (2,0 ml) seguido de clorhidrato de cloruro de dimetilaminoisopropilo (363 ml, 2,50 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La resina se lavó con diclorometano (3 x 3 ml) y se secó en una corriente de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió una solución del Compuesto 23I (30 mg, 0,05 mmol) en diclorometano (2,0 ml) seguido de diisopropiletilamina (32 ml, 0,18 mmol) y tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se filtró y la resina se lavó con diclorometano (3 x 3 ml). El filtrado se concentró al vacío y se purificó en un HPLC Gilson con una columna Kromasil de fase inversa (10 μ , 100Å C18, longitud de la columna 250x50 mm, gradiente 85:15 - 0:100 H₂O:MeCN) para dar 17,0 mg del denominado Compuesto **199** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (ovdd, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,43-7,50 (m, 6 H), 7,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,03-7,06 (m, 2 H), 6,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 5,90-5,99 (m, 1 H), 5,18-5,22 (m, 1 H), 4,38-4,42 (m, 1 H), 3,88-3,95 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,65-3,78 (m, 2 H), 3,35-3,49 (m, 5 H), 3,01-3,18 (m, 2 H), 2,45-2,62 (m, 1 H), 2,23-2,32 (m, 4 H), 1,86 (d, *J* = 6,9 Hz, 3 H), y 1,56-1,62 (m, 2 H); EM (EN⁺) 652 (M+1).

20 Ejemplo 38

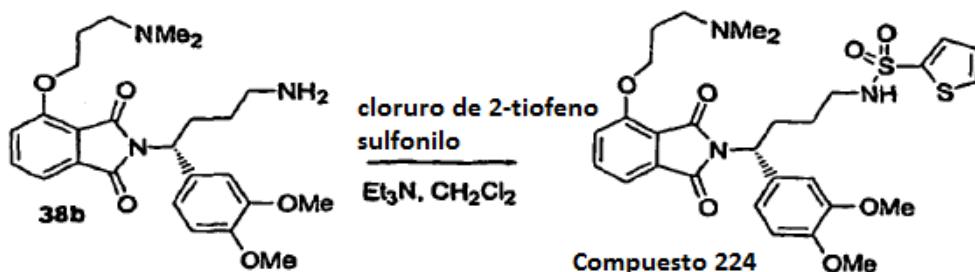
Compuesto 224: (*R*)-{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoin-dol-2-il]-butil}-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico



Se combinaron el Compuesto 23i (141 mg, 0,30 mmol), 3-dimetilaminopropanol (34 mg, 0,33 mmol) y trifenilfosfina (118 mg, 0,45 mmol) en THF (3 ml) y se enfriaron a 0 °C con un baño de hielo. Se añadió azodicarboxilato de dietilo (78 mg, 0,45 mmol) en tetrahidrofurano (0,50 ml) durante 1 minuto, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se evaporó al vacío y el producto en bruto se purificó mediante una columna ultrarrápida (DCM:M:NH₄OH 80:4:1) para dar el Compuesto **38a** en forma de un aceite (120 mg, 74%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,56-7,61 (m, 1 H), 7,33-7,40 (m, 1 H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,08-7,11 (m, 2 H), 6,77-6,87 (m, 2 H), 5,20-5,28 (m, 1 H), 4,22 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,25-3,10 (m, 2 H), 2,50-2,60 (m, 2 H), 2,26 (s, 6 H), 2,20-2,3 (m, 2 H), 2,05-2,15 (m, 2 H), 1,50-1,60 (m, 2 H), 1,42 (s, 9 H); EM (EN⁺) 556 (M+1).



Se disolvió el Compuesto **38a** (90 mg, 0,16 mmol) en dioxano (2,0 ml) y se enfrió con un baño de hielo mientras se añadía HCl 4,0 M en dioxano (2,0 ml, 8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y el disolvente se evaporó al vacío para dar la sal del ácido clorhídrico del Compuesto **38b** en forma de un sólido blanco:
 5 EM (EN^+) 456 (M+1).



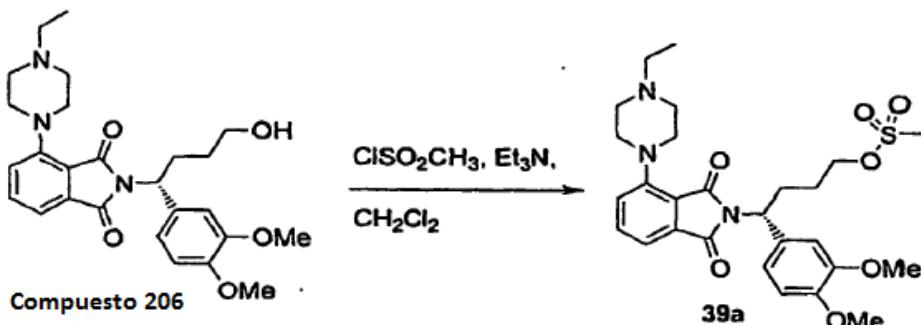
Una parte del Compuesto **38b** (64 mg, 0,11 mmol) se combinó con trietilamina (34 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (4 ml) y se añadió cloruro de 2-tiofenosulfonilo (21,3 mg, 0,117 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó una vez con bicarbonato sódico saturado, una vez con salmuera, después se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío para dar un aceite en bruto. El aceite en bruto se purificó por HPLC de fase inversa en un HPLC Gilson con una columna Kromasil de fase inversa (10 μ , 100Å C18, gradiente 90:10 - 0:100 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$) y la solución acuosa / TFA se congeló y liofilizó para dar la sal trifluoroacética del Compuesto **224** en forma de un sólido blanco (40 mg): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,57-7,66 (M, 1 H), 7,49 (m, 2 H), 7,42 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,01-7,12 (m, 4 H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,62 (s a, 1 H), 5,29 (dd, J = 3,9, 12,3 Hz, 1 H), 4,30-4,44 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,30-3,63 (m, 4 H), 3,16 (d, J = 3,7 Hz, 3 H), 3,05 (d, J = 3,6 Hz, 3 H), 2,9-3,1 (m, 1 H), 2,20-2,50 (m, 2 H), 1,90-2,10 (m, 2 H), 1,50-1,65 (m, 2 H); EM (EN $^+$) 602 (M+1).

Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia mediante la variación de los materiales de partida, los reactivos y las condiciones utilizadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 38, se prepararon los siguientes compuestos:

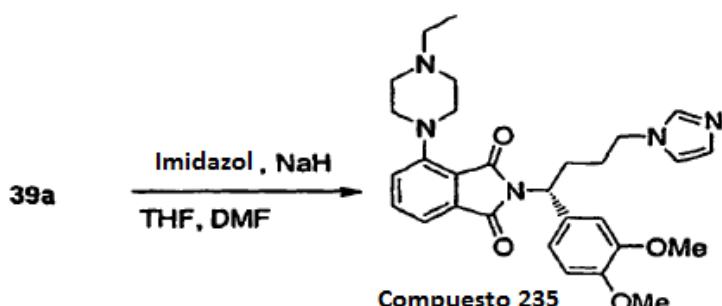
Compuesto	Nombre
200	(R)-N-{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-isobutiramida RMN ^1H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,68 (dd, J = 7,7, 8,0 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,06-7,09 (m, 2 H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 5,5-5,62 (m, 1 H), 5,30 (s a, 1 H), 5,20 (dd, J = 6,7, 9,4 Hz, 1 H), 4,3-4,6 (m, 2 H), 3,9-4,0 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,25-3,33 (m, 4 H), 3,13 (s a, 3 H), 2,30-2,60 (m, 5 H), 1,45-1,60 (m, 2 H), y 1,13 (d, J = 6,9 Hz, 6 H); EM (EN $^+$) 524 (M+1).
205	(R)-N-{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-isobutiramida RMN ^1H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,66 (dd, J = 7,4, 8,2 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,06-7,11 (m, 2 H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,45-5,52 (m, 1 H), 5,21 (dd, J = 6,8, 9,2 Hz, 1 H), 4,92 (s a, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,30-3,50 (m, 6 H), 2,87 (d, J = 4,4 Hz, 3 H), 2,10-2,55 (m, 8 H), 1,50-1,60 (m, 2 H), y 1,13 (d, J = 6,9 Hz, 6 H); EM (EN $^+$) 538 (M+1).
229	(R)-{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico RMN ^1H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,64 (dd, J = 7,7, 8,0 Hz, 1 H), 7,45-7,53 (m, 3 H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,02-7,07 (m, 3 H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,61 (s a, 1 H), 5,18 (dd, J = 5,3, 10,9 Hz, 1 H), 4,65-4,75 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,58-3,61 (m, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 3,08 (s, 3 H), 2,80-3,01 (m, 2 H), 2,05-2,20 (m, 2 H), y 1,40-1,65 (m, 2 H); EM (EN $^+$) 588 (M+1).

Ejemplo 39

Compuesto 235: (*R*)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-]midazol-1-il-butil]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-isoindolo-1,3-diona



5 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con el Compuesto 206: (*R*)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-hidroxi-butil]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-isoindolo-1,3-diona (787 mg, 1,56 mmol) y diclorometano (7,0 ml). Se añadió trietilamina (0,87 ml, 6,24 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,12 ml, 1,56 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se diluyó con acetato de etilo, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío para dar el Compuesto 39a (0,84 g, 1,54 mmol) en forma de un aceite en bruto.



10 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con imidazol (192 mg, 2,88 mmol) y tetrahidrofurano (5,0 ml). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo-agua. Se añadió hidruro sódico al 95% (72 mg, 3,00 mmol) y la mezcla se agitó en un baño de hielo-agua durante 1 h seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Un tubo de sellado hermético de 100 ml se cargó con el Compuesto 39a (131 mg, 0,24 mmol), tetrahidrofurano (3,0 ml), y dimetilformamida (0,5 ml). La solución de imidazol se transfirió mediante una jeringa, se lavó el tubo abundantemente con argón y se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 55 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El aceite en bruto se purificó por HPLC de fase inversa en un HPLC Gilson con una columna Kromasil de fase inversa (10 μ , 100Å C18, gradiente 90:10 - 0:100 H₂O:MeCN). El material purificado se disolvió en diclorometano (10 ml), se trató con HCl 1 M en éter dietílico (1 ml), y se concentró al vacío. Este procedimiento se repitió dos veces más para dar el Compuesto 235 (26,73 mg) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, d-DMSO) δ 7,61-7,69 (m, 2 H), 7,28-7,30 (m, 2 H), 7,09-7,12 (m, 1 H), 6,98-7,02 (m, 1 H), 6,88-6,93 (m, 3 H), 5,14-5,18 (m, 1 H), 3,95-4,02 (m, 2 H), 3,56-3,86 (m, 10 H), 3,19-3,45 (m, 5 H), 2,40-2,57 (m, 3 H), 2,10-2,19 (m, 1 H), 1,63-1,76 (m, 2 H), y 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (EN⁺) 518,4 (M+1).

15 Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia mediante la variación de los materiales de partida, los reactivos y las condiciones utilizadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 39, se prepararon los siguientes compuestos:

Compuesto	Nombre
237	(<i>R</i>)-2-[4-benzoimidazol-1-il-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-isoindolo-1,3-diona RMN ¹ H (300 MHz, d-DMSO) δ 7,62-7,91 (m, 4 H), 7,24-7,52 (m, 4 H), 6,82-7,03 (m, 3 H), 5,13-5,24 (m, 1 H), 4,29-4,56 (m, 2 H), 2,98-3,81 (m, 13 H), 2,43-2,58 (m, 1 H), 2,18-2,37 (m, 1 H), 1,81-1,99 (m, 3 H), y 1,19-1,38 (m, 5 H); EM (EN ⁺) 568,8 (M+1).

Ejemplos biológicos

Los compuestos marcados con un * no son realizaciones de la invención como se reivindica.

Ejemplo 1**Ensayo FLIPR de movilización de calcio de UII de rata**

Un ensayo de movilización de calcio en base a un Lector de Placa de Formación de Imágenes de Fluorescencia (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) se usó para determinar la actividad antagonista, después de una incubación de 5 min, en respuesta al péptido cíclico agonista (Ac)-CFWK(2-Nal)-C-NH₂ (CE₅₀ de FLIPR = 0,54 ± 0,2 nM, rU-II Ki = 0,12 ± 0,05 nM) a 1 nM (W. A. Kinney, H. R. Almond, Jr., J. Qi, C. E. Smith, R. J. Santulli, L. de Garavilla, P. Andrade-Gordon, D. S. Cho, A. M. Everson, M. A. Feinstein, P. A. Leung, B. E. Maryanoff, Angew. Chem., Intl. Ed. 2002, 41, 2940-2944), en células CHO transfectadas con GPR14 de rata (receptor de U-II) (M. Tal, D. A. Ammar, M. Karpur, V. Krizhanovsky, M. Naim, D. A. Thompson, Biochem. Biophys. Res. Commun. 1995, 209, 752-759. A. Marchese, M. Heiber, T. Nguyen, H. H. Heng, V. R. Saldivia, R. Cheng, P. M. Murphy, L. C. Tsui, X. Shi, P. Gregor, Genomics 1995, 29, 335-344.).

Para obtener estas células, se amplificó la secuencia codificante completa de U-II de rata (Nº de acceso de Genbank U32673) mediante PCR anidada a partir de ADNc marathon-Ready de corazón de ratón. La PCR se llevó a cabo usando la PFU de ADN polimerasa (Stratagene) siguiendo las condiciones sugeridas por el fabricante. Los productos de PCR se clonaron en pcDNA3 (Invitrogen) digerido con EcoR I y Xba I. Los clones que contienen receptor de U-II de rata se verificaron mediante secuenciación completa del inserto del receptor de U-II para asegurar una carencia de errores introducidos por PCR. El vector construido se transfeció en células CHO mediante el uso del lipofectamina (GIBCO BRL). Las células CHO con expresión elevada de receptor de U-II de rata se seleccionaron y establecieron como líneas de células estables mediante el uso de G418. Las células CHO se sembraron a 25.000 células por pocillo en placas de microtitulación de fondo transparente de pared negra de 96 pocillos 24 h antes del ensayo. Las células en medio de cultivo (DMEM/F12 que contiene HEPES 15 mM, L-glutamina, clorhidrato de piridoxina; suero fetal bobino al 10%; 1mg/ml de sulfato de G418; antibióticos-antimicóticos; pH 7,4) se cargaron con colorante patentado, del Kit de Ensayo de Calcio FLIPR (Molecular Devices), se prepararon en tampón de ensayo (Solución de Sales Equilibradas de Hanks, HEPES 20 mM, BSA al 0,1%, probenecid 2,5 mM, pH 7,4) y se incubaron durante 1 h a 37°C. Las determinaciones de movilización de calcio se realizaron a temperatura ambiente (23°C). El uso de GPR14 de rata se consideró aceptable, debido a que la U-II humana tiene afinidad similar por GPR14 humano o de rata en las células transfectadas (S. A. Douglas, E. H. Ohlstein, Trends Cardiovasc. Med. 2000, 10, 229-237).

Los resultados de la Movilización de Calcio mediante el uso del ensayo FLIPR UII de rata se muestran en la Tabla 1 y Tabla 2. La Tabla 2 contiene valores de Cl₅₀ que representan un valor promedio para el compuesto ensayado.

TABLA 1

Inhibición de movilización de Ca²⁺ inducida por Acetil- [Cys-Phe-Trp-Lys-(2-Nal)-Cys]-NH₂ cíclico * (FLIPR) en células CHO transfectadas con receptor de UII de rata.

Comp	Cl ₅₀ (μM)	(±) DT	N	% I a 10 (μM)	(±) DT	N	% I a 50 (μM)	(±) SE	N
*1	0,046, 0,084	0,005, 0,014	2	99	1	2	99		
2	0,07	0,01	3	101	0	2	103		1
3	0,13	0,02	2	100	1	3	101		1
4	0,15	0,01	3	100	1	3	100		1
*5	0,151	0,011	2	99	1	2	99		1
*6	0,16	0,078	3	103	2	2	102		1
*7	0,22, 0,18 0,01	0,05,	3, 2	89, 74	11, 26	3	80, 25		1
8	0,18	0,03	3	100	1	3	100		1
*9	0,19	0,03	2	91	10	3	81		1

ES 2 375 094 T3

Comp	IC ₅₀	(±) DT	N	% I a	(±) DT	N	% I a	(±)SE	N
	(μM)			10 (μM)			50 (μM)		
*10	0,21		1	100	1	2	106		1
11	0,34	0,08	2	100	0	3	101		1
*12	2,8 (orig batch), 0,37	0,07	1,2	77, 101	10, 0	2			
*13	0,41	0,06	2	95	5	3	99		1
*14	0,49	0,13	2	98	6	3	101		1
*15	0,82	0,06	2	100	1	3	100		1
*16	0,86,1,1	0,02	2, 1	91, 99	7	3,1	97		1
*17	1,1	0,1	2	99	2	3	101		1
*18	1,4	0,35	4	98	2	4	101		1
19	1,5	0,5	2	94	5	2	100		1
20	1,5	0,12	3	78	23	4	15		1
21	1,7	0,48	4	90	3	4	98		1
*22	1,9	0,1	2	100	1	2	100		1
*23	1,9	0,1	2	62	34	2	101	6	2
*24	2,1	0,42	2	96	3	3	100		1
*25	2,8	1,09	4	90	9	4	100		1
*26	3,4	1,78	3	81	12	3	94		1
*27	3,8	0,81	3	78	6	3	100		1
*28	4,2	1,53	4	75	7	4	101		1
*29	4,4	0,45	3	77	3	3	95		1
30	4,4	1,56	3	80	11	3	99		1
*31	4,5	0,5	2	65	3	2	89	10	2
*32	4,9	1,75	3	73	11	3	93		1
*33	5		1	60		1	97		1
*34	5,9	1,27	3	64	15	3	94	1	2
*35	6,3	1,92	4	55	11	5	65	19	2
*36	6,5	1,5	2	63	3	2	82	9	2
*37	6,9	3,15	2	62	10	2	71		1
*38	7,6	2,6	2	56	1	2	94		1
*39	8,9	1,85	2	47	5	3	101		1
*40	9		1	47		1	87		1
*41	9,8	1,63	4	57	4	4	69	1	2

ES 2 375 094 T3

Comp	Cl ₅₀	(±) DT	N	% I a	(±) DT	N	% I a	(±) SE	N
	(μM)			10 (μM)			50 (μM)		
* 42	10	2,56	7	55	8	7	78	9	2
* 43	10	2,73	3	50	8	4	97	2	2
* 44	12		1	42		1	79		1
* 45	13	7,27	6	55	6	8	40		1
* 46	14		1	48		1	54		1
* 47	15		1	25	0	2	78		1
* 48	16		1	41	10	2	78		1
49	16	7,21		58	12	4	61		1
* 50	17		1	42	17	2	77		1
* 51	18	4,91		43	8	3	65		1
* 52	18		1	17		1	71		1
* 53	21		1	22	7	2	78		1
* 54	21		1	15	10	2	81		1
* 55	24		1	12		1	75		1
* 56	25		1	21	6	2	68		1
* 57	30		1	19		1	58		1
* 58	32		1	25	14	2	60		1
* 59	34		1	11	1	2	56		1
* 60	42		1	8		1	52		1
61	48		1	31	16	2	49		1
* 62	0,72		1	99	2	2	102		1
63	0,4	0,1	2	102	2	3	102		1
64	0,3	0	2	101	2	3	98		1
65	0,2	0	3	103	1	3	102		1
66	0,2	0	3	101	1	3	97		1
67	0,1,0,11	0,01	3	101	0	3	99		1
68	0,1, 0,080	0,01	3	98	3	3	99		1
69	65	0	1	11		2	52		1
70	0,3,0,27	0	2	102	1	3	101		1
71	1,7	0,3	2	58		3	37		1
* 76	0,96	0,02	2	98	1	3	99		1

ES 2 375 094 T3

TABLA 2

Cl₅₀ Promedio de FLIPR de UII de rata (μM)

Comp	Cl₅₀	Comp	Cl₅₀
*77	0,85	157	0,032
*78	0,27	158	0,016
*79	1,2	159	0,034
*80	1,3	160	0,012
*81	1,4	161	0,019
*82	4,7	162	0,035
*83	0,23	163	0,015
*84	2,8	164	0,013
*85	2,2	165	0,018
*86	0,29	166	0,026
*87	0,48	167	0,04
88	0,32	168	0,0048
89	0,54	169	0,016
90	0,13	170	0,0084
91	0,015	171	0,011
92	0,92	172	0,011
93	0,18	173	0,011
94	0,065	174	0,011
95	0,089	175	0,0061
96	0,097	176	0,013
97	0,063	177	0,0071
98	0,018	178	0,013
99	0,17	179	0,024
100	0,57	180	0,0088
101	0,030	181	0,012
102	0,049	182	0,0096
103	0,035	183	0,019
104	0,053	184	0,015
105	0,068	185	0,0098
106	0,016	186	0,013
107	0,025	187	0,011
108	0,014	188	0,02
109	0,027	189	0,0086

ES 2 375 094 T3

Comp	Cl₅₀	Comp	Cl₅₀
110	0,019	190	0,0061
111	0,15	191	0,031
112	0,069	192	0,0070
113	2,6	193	0,0079
114	0,017	194	0,010
115	0,028	195	2,1
116	1,4	196	0,022
117	0,058	197	0,082
118	0,029	198	0,0035
119	0,069	199	0,0093
120	0,31	200	4,0
121	0,27	201	0,049
122	0,012	202	0,12
123	0,25	203	0,14
124	0,028	204	0,0075
125	0,011	205	3,7
126	0,081	206	0,69
127	0,0064	207	0,20
128	0,0089	208	0,32
129	0,0094	209	0,10
130	0,054	210	6,2
131	0,12	211	0,019
132	0,0098	212	0,019
133	0,014	213	0,017
134	0,019	214	9,5
135	0,056	215	0,011
136	0,0062	216	0,064
137	2,2	217	0,014
138	0,020	218	0,24
139	0,029	219	0,022
140	0,014	220	0,023
142	0,097	221	0,015
143	0,028	222	0,025
144	0,011	223	0,012
145	0,016	224	0,34

Comp	Cl ₅₀	Comp	Cl ₅₀
146	0,029	* 225	1,5
147	0,032	* 226	10
148	0,018	227	0,16
149	0,015	228	0,049
150	0,038	229	>0,1
151	0,014	230	0,29
152	0,017	231	0,68
153	0,013	232	0,41
154	0,013	233	0,66
155	0,0094	234	0,051
156	0,035		

* Se hace referencia en: "Structure- Function Analysis of Urotensin II and Its Use in the Construction of a Ligand-Receptor Working Model" W, A, Kinney, H, R, Almond, Jr., J, Qi, C, E, Smith, R, J, Santulli, L, de Garavilla, P, Andrade-Gordon, D, S, Cho, A, M, Everson, M, A, Feinstein, P, A, Leung, B, E, Maryanoff, Angewandte Chemie, Int, Ed, 2002, 41, 2940-2944.

Ejemplo 2

Ensayo de Unión a Radioligando Humano

Mioblastos de Músculo Esquelético Humano (HSMM) se obtuvieron en Cambrex y se cultivaron de acuerdo con la instrucción del fabricante. La viabilidad celular se examinó mediante exclusión con azul de tripano. Se usaron células a menos de 4 pases en todos los estudios. Para los experimentos de unión a (¹²⁵I)-U-II (descritos en "Characterization of Functional Urotensin II Receptors in Human Skeletal Muscle Myoblasts: Comparison with Angiotensin II Receptors" J. Qi, L. K. Minor, C. Smith, B. Hu, J. Yang, P. Adrade-Gordon, B. Damiano, Peptides 2005, 26, 683-690.), los HSMM se sembraron en placas Costar de 12 pocillos en medio completo durante 48 h para alcanzar confluencia del 70%. El medio de unión usado fue medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contiene 2 mg/ml BSA y HEPES 25 mM (pH 7,4). Las células se lavaron a temperatura ambiente 2x con el medio de unión y se incubaron con 0,2 ml por pocillo de medio de unión preparado que contiene (¹²⁵I)-U-II 0,150 nM y compuestos durante 3 h. Las células se lavaron 4x con el medio de unión y se solubilizaron en SDS al 1% y NaOH 0,5 N. La radiactividad se cuantificó mediante recuento gamma.

El (¹²⁵I)-U-II marcado radiactivamente se unió específicamente y de forma saturable a HSMM adherentes intactos (Figura 1A). Los ensayos de unión se realizaron a 25°C para reducir la captación inespecífica de (¹²⁵I)-U-II por las células que se observó a 37°C. Mediante el uso de este procedimiento, la unión inespecífica estuvo por debajo del 10% de unión total. El análisis de los datos de saturación usando la técnica de ajuste de curva no lineal de GraphPad Prism Versión 3.0 reveló que el mejor ajuste observado fue para un modelo de un sitio. El valor de Kd obtenido fue $0,309 \pm 0,22$ nM (N=3 experimentos) con la pendiente de Hill cercana a la unidad. En base al número de células en un pocillo y el valor de Bmax, el número de receptores de UT en HSMM fue 2311 ± 236 por célula (N=3 experimentos). Un experimento de evolución temporal demostró que la unión de (¹²⁵I)-U-II a HSMM alcanzó un estado estacionario a 3 h y permaneció constante hasta 5 h, el punto de tiempo más largo medido. U-II humana, cuando se añade en el momento 0, desplazó eficazmente la unión específica de (¹²⁵I)-U-II con una Ki de $0,425 \pm 0,096$ nM (N=3 experimentos). Los datos resultantes se muestran en la Tabla 3 y Tabla 4. La Tabla 4 contiene valores de Cl₅₀ que representan un valor promedio para el compuesto ensayado.

ES 2 375 094 T3

TABLA 3

Inhibición de unión de UII humana a mioblastos de músculo esquelético humano que contienen receptor endógeno de UII humana

Comp	Ki (μM)	DT (\pm)	N Ki est (μM)
*1	0,57	0,19	2
2	0,31		1
3	0,16	0,012	3
4	0,23		1
*5	1,5		1
*6	1,2		1
*7	0,2	0,034	2
8	0,31		1
*9	0,66	0,325	2
*12	4,5		1
*13	4	0,2	2
*15	5,2	1,3	2
*16			39% a 4 μM
*17	3,5		1
*18	2,9		1
19	5,2		1
*28	5,5		1
63	2,8		1
64	0,7		1
65	0,20	0,06	2
66	3,2		1
67	1,4		1
68	0,076		1
69	>10		1
70	5,4		1
*76	1,5		1

TABLA 4

Ki de Unión Promedio de UII Humana (μM)

Comp	Ki de unión	Comp	Ki de unión
*77	7,2	160	0,14
*78	2,6	161	0,12
*79	>10	162	0,17
*80	>10	163	0,095
*81	>10	164	0,1
*82	10	165	0,35
*83	1,6	166	0,51
*84	10	167	0,15
*85	3,6	168	0,035
*86	1,3	169	0,059
88	0,35	170	0,031
89	0,89	171	0,37
90	0,32	172	0,026
91	0,15	173	0,066
93	0,46	174	0,019
94	0,042	175	0,026
95	0,11	176	0,024
96	0,097	177	0,093
97	0,18	178	0,022
98	0,042	179	0,043
99	0,62	180	0,023
101	0,12	181	0,041
102	0,099	182	0,04
103	0,20	183	0,055
104	0,12	184	0,056
105	0,065	185	0,023
106	0,080	186	0,037
107	0,01	187	0,05
108	0,031	188	0,12
109	0,019	189	0,057
110	0,025	190	0,02
112	0,026	191	0,069
114	0,011	192	0,03

ES 2 375 094 T3

Comp	Ki de unión	Comp	Ki de unión
115	0,039	193	0,086
117	0,032	194	0,17
118	0,049	196	0,38
119	0,12	197	0,22
122	0,12	198	0,045
123	0,57	199	0,027
124	0,32	201	0,21
125	0,013	202	0,15
126	0,34	203	0,097
128	0,1	206	0,066
129	0,009	207	>0,3
130	>0,3	208	0,20
131	>0,3	209	0,29
132	0,072	210	>0,3
133	0,059	211	0,089
134	0,068	212	0,026
135	0,19	213	0,054
136	0,061	214	>0,3
138	0,032	215	0,087
139	0,046	216	0,13
140	0,016	217	0,032
141	0,017	218	>0,3
142	0,30	219	0,044
144	0,13	220	0,011
145	0,12	221	0,072
146	0,64	222	0,14
147	0,16	223	0,12
148	>0,2	224	>0,3
149	0,071	*225	>0,3
150	0,074	*226	>0,3
151	0,074	227	>0,3
152	0,069	228	0,025
153	0,088	229	0,32
154	0,084	230	>0,3
155	0,045	231	0,511

Comp	Ki de unión	Comp	Ki de unión
156	0,084	232	>0,3
157	0,26	233	0,057
158	0,099	234	0,28
159	0,15		

Ejemplo 3*Ensayo de Movilización de Calcio de UII Humana*

- Células de rabdomiosarcoma humano 6D9 se sembraron en placas de fondo transparente de pared negra de 384 pocillos tratadas para cultivo de tejido (3712, Coming Incorporated, Corning, NY) a 8.000 células/pocillo en 25 µl de medio de cultivo y se mantuvieron en una incubadora (CO_2 al 5% a 37°C) durante 22 h antes del ensayo de movilización de calcio. 25 µl de la solución colorante se añadieron a los pocillos de forma que el volumen de líquido final antes del tratamiento con agonista/antagonista era 50 µl para todos los ensayos. Las placas de células se incubaron a 37°C durante 45 minutos y la intensidad de fluorescencia se midió en un lector de placas de formación de imágenes fluorométrico (FLIPR^{TETRA}, Molecular Devices, Sunnyvale, CA).
- Se añadieron antagonista y agonista de U-II a temperatura ambiente en el FLIPR^{TETRA} y se midió la intensidad de fluorescencia antes y después de la adición durante un periodo de 4 minutos. El tiempo de incubación con colorante y la temperatura así como el ajuste del instrumento se ajustaron de forma que la intensidad de fluorescencia se pudiera comparar entre las placas en el mismo día. Se analizaron CE_{50} y Cl_{50} usando software GraphPad Prism 4 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA).
- Materiales y Preparación de reactivo: células de rabdomiosarcoma humano (6D9: aisladas mediante subclonación de dilución de células RMS13, número de ATCC®: CRL-2061, Colección Americana de Cultivos Tipo ATCC, Manassas, VA) se mantuvieron en medio RPMI-1640 (30-2001, ATCC, Manassas, VA) complementado con suero fetal bovino al 10% (v/v) (SH30071.03, Hyclone, Logan, UT).
- Preparación de colorante: el Kit de Ensayo de Calcio BD™ (80500-301, BD Biosciences, Rockville, MD) se preparó de acuerdo con la instrucción del fabricante en solución salina equilibrada de Hanks 1X (HBSS, 21-023-CV, Mediatech, Inc. Herndon, VA) que contiene tampón HEPES 20 mM (25-060-CI. Mediatech, Inc. Herndon, VA). Las condiciones de carga de colorante finales incluyeron probenecid 1,25 mM (P36400, Invitrogen, Carlsbad, CA) y FBS al 0,01%.
- Preparación de agonista y antagonista: Se preparó reserva de U-II humana (U-7257, Sigma, St. Louis, MO) en agua acidificada (pH 4,95) a 5 mM. Se preparó urantida (PUT-3639-PI, Peptide International, Louisville, KY) en agua a 5 mM. Para ensayos, agonista de U-II, antagonista de U-II y urantida se diluyeron con HBSS/HEPES que contenía FBS al 0,01%.
- Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO a una concentración de 10 mM. Se llevaron a cabo diluciones en serie en HBSS/HEPES. La concentración de DMSO final más elevada fue del 0,1%.

TABLA 5

 Cl_{50} Promedio de Movilización de Ca^+ de UII Humana (μM)

Comp	Cl_{50}	Comp	Cl_{50}
*87	1,5	168	0,15
88	>3	169	0,22
89	>10	170	0,41
90	0,56	171	1,0
91	0,31	172	0,22
93	>3	173	0,80
94	0,43	174	0,62

ES 2 375 094 T3

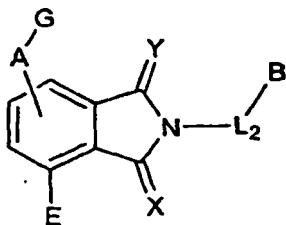
Comp	Cl₅₀	Comp	Cl₅₀
95	0,20	175	0,41
96	0,76	176	0,85
97	0,70	177	1,1
98	0,35	178	0,56
99	2,7	179	1,1
101	0,30	180	0,57
102	0,52	181	0,97
103	0,59	182	0,58
104	0,17	183	1,3
105	0,11	184	1,1
106	0,23	185	1,0
107	0,44	186	0,82
108	0,046	187	0,91
109	0,30	188	1,3
110	0,25	189	1,1
112	1,4	190	0,29
114	0,47	191	1,5
115	0,46	192	0,64
117	0,70	193	0,52
118	0,24	194	0,99
119	0,26	195	>10
122	0,50	196	1,2
123	3,1	197	0,54
124	0,30	198	0,15
125	0,047	199	0,16
127	0,35	200	>10
128	0,28	201	>3
129	0,16	202	0,96
132	0,34	203	0,81
136	0,36	204	0,20
138	0,13	205	>3
139	0,29	206	0,68
140	0,22	207	1,4
142	1,1	208	4,5
143	0,69	209	3,8

Comp	Cl₅₀	Comp	Cl₅₀
144	0,76	210	>10
145	0,75	211	1,2
146	2,7	212	0,79
147	2,1	213	0,73
148	1,1	214	>10
149	0,76	215	0,037
150	0,86	217	1,0
151	1,0	218	2,4
152	0,66	219	1,0
153	1,2	220	0,17
154	1,2	221	0,91
155	0,40	222	1,5
156	0,49	223	0,24
157	0,68	224	2,0
158	0,33	*225	>10
159	0,75	*226	>10
160	0,40	227	2,9
161	0,63	228	0,78
162	0,43	229	1,7
163	0,50	230	1,9
164	0,30	231	3,4
165	1,1	232	4,1
166	2,6	233	0,77
167	0,50	234	1,7

Aunque la memoria descriptiva anterior enseña los principios de la presente invención, proporcionándose ejemplos con fines de ilustración, se comprenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

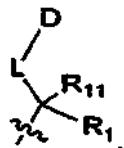
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I);



Fórmula (I)

5 en la que:
cuando A está presente, entonces G se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₄ o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D:



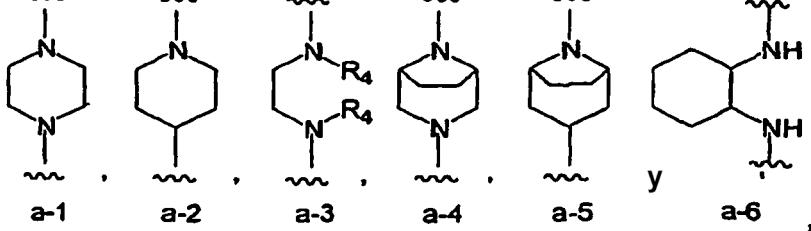
10 estando el alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes flúor, y
estando el cicloalquilo C₃₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes alquilo C₁₋₃; o,
cuando A está ausente y R₂ es distinto de bencilogimetilo, entonces G es alcoxi C₁₋₈ o heterociclico;
estando el alcoxi C₁₋₈ sustituido con uno de amino, (alquil C₁₋₈)amino, di(alquil C₁₋₈)amino, (bencil)amino o [(bencil)(alquil C₁₋₄)]amino, y
estando el heterociclico opcionalmente sustituido en el heterociclo con uno, dos o tres sustituyentes alquilo C₁₋

15 3;
R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, y alquinilo C₂₋₈;
R₁₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y ciclopropilo;
L está ausente o es alquíleno C₁₋₄;

20 D es arilo (distinto de naftalen-2-ilo), cicloalquilo C₃₋₁₄, cicloalquenilo C₅₋₁₄, heterociclico o heteroarilo,
estando el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados
independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquenilo C₂₋₈, alqueniloxi C₂₋₃,
hidroxi, alquilitio C₁₋₃, flúor, cloro, ciano, alquilcarbonilo C₁₋₃, (alquilcarbonil C₁₋₃)amino, (alquil C₁₋₃)amino, di(alquil
C₁₋₃)amino y cicloalquilo C₃₋₁₄,

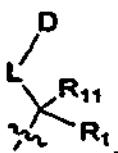
25 estando el cicloalquilo C₃₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes alquilo C₁₋₃,
con la condición de que D sea distinto de 2-hidroxi 5-cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-etyl-fenilo, 6,6-dimetil-
biciclo[3.1.1]hept-2-en-2-il-metilo, ciclohex-3-enilo, 2,6-dicloro-fenilo y 2-cloro-4-fluoro-fenilo;
A es un birradical opcionalmente presente seleccionado entre el grupo que consiste en a-1, a-2 opcionalmente
insaturado, a-3, a-4, a-5 opcionalmente insaturado y a-6,

30 en el que, la parte inferior de A está unida, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 o 4
en la parte de anillo de benceno de Fórmula (I);



estando a-1, a-2, a-3, a-4 y a-5 opcionalmente sustituidos con uno a dos sustituyentes alquilo C₁₋₄;
con la condición de que A sea distinto de cis-(1,2)-ciclohexildiamino;
R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;
35 L₂ está ausente o es -C(R₂)(R₅)-(CR₆R₇)-, en la que r es 0, 1 o 2; y en la que R₅, R₆, y R₇ son,
independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₃;
con la condición de que L₂ sea distinto de -CH(R-carboximetil)-;
R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en un heteroarilo que no está condensado con otro anillo, fenilo y
40 alquilo C₁₋₆, estando el fenilo opcionalmente sustituido con (R₂₀₀-alquil C₁₋₆)amino, o [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino, y
estando el alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con carboxi, hidroxi, R₂₀₀, NR_aR_b, alcoxi C₁₋₆, R₂₀₀-alcoxi C₁₋₆,

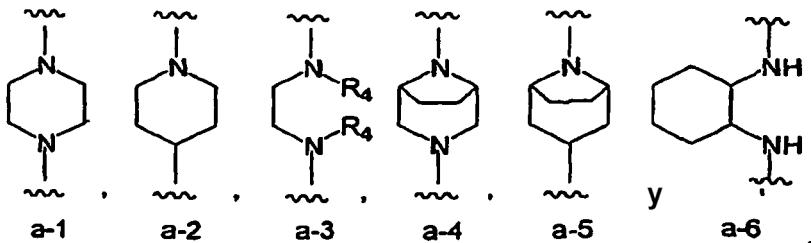
- 5 R₂₀₀-oxi, aminocarbonilo, carboxi-alcoxi C₁₋₆, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₆, (alquil C₁₋₈)aminocarbonilo, di(alquil C₁₋₈)aminocarbonilo, [(R₂₀₀-alquil C₁₋₆)(R_a)]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (trihalo-alquilcarbonil C₁₋₄)amino, (R₂₀₀-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxycarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alcoxycarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxi C₁₋₆-alquilcarbonil C₁₋₉)amino, (R₂₀₀-carbonil)amino, (amino-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, [(alquil C₁₋₆)amino-alquilcarbonil C₁₋₆]amino, [di(alquil C₁₋₆)amino-alquilcarbonil C₁₋₈]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆-acetonitrilo-carbonil) amino, ureido, tioureido, acetamidino, guanidino, {[[(R₂₀₀)(R_a)]aminocarbonil-(R_c)]amino, [(R₂₀₀-oxicarbonil)(R_a)]amino, [(R₂₀₀)(R_a)]aminocarboniloxi, aminosulfonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, (alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquenilsulfonil C₂₋₆)amino, (alquilsulfonil C₁₋₆-alquilsulfonil C₁₋₈)amino, R₂₀₀-sulfoniloxi, aminosulfoniloxi, (alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxi, di(alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, (alquil C₁₋₆)aminosulfonilamino, [di(alquil C₁₋₆)aminosulfonil]amino, [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino, [(R₂₀₀-oxisulfonil)(R_a)]amino, [(R₂₀₀-sulfonil)(R_a)]amino, [(R₂₀₀)(R_a)]aminosulfoniloxi, o {[[(R₂₀₀)(R_a)]aminosulfonil](R_c)} amino; R_a y R_c se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclico;
- 10 R₂₀₀ es arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, o heterociclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, trihalo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trihalo-alcoxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₉, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxisulfonilo, aminosulfonilo, cloro, flúor, bromo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁₋₆, aril-sulfonilo y heteroaril-sulfonilo, estando el heterociclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes Oxo;
- 15 20 B es arilo C₆₋₁₀, tetralinilo, indanilo o un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-4-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, imidazol-1-ilo, tien-2-ilo, isoquinolinilo, indolilo, quinolinilo y tiazol-5-ilo, estando B opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C(C₁₋₄) fluorado, halógeno, ciano, hidroxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo (C₁₋₄), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₄), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C₁₋₄), dialquilaminosulfonilo (C₁₋₄), hidroxisulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino (C₁₋₄), dialquilaminosulfonilamino (C₁₋₄), aminosulfoniloxi, (C₁₋₄)alquilaminosulfoniloxi y di(C₁₋₄)alquilaminosulfoniloxi, con la condición de que cuando B se selecciona entre el grupo que consiste en arilo C₆₋₁₀, tetralinilo, indanilo, tien-2-ilo, y indolilo, entonces B está independientemente sustituido con dos a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi C₁₋₃ e hidroxi, con la condición de que cuando B es fenilo sustituido en las posiciones 3,4-, 3,5- o 4,5 con un sustituyente alcoxi C₁₋₃ no ramificado en cada posición, entonces el fenilo puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente en una posición 3, 4 o 5 abierta restante con un sustituyente alcoxi C₁₋₃ o hidroxi adicional, y con la condición de que B sea distinto de 3-hidroxi-4-metoxi-fenilo y 3-(n-propiloxi)-4-metoxi-fenilo;
- 25 30 E es hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquil C₂₋₅-R_E, o -CH=CH-alquil C₀₋₃-R_E; seleccionándose R_E entre el grupo que consiste en carboxi, amino, (alquil C₁₋₆)amino, di(alquil C₁₋₆)amino, aminocarbonilo, (alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, (alquil C₁₋₆)carbonilamino, alcoxycarbonilamino C₁₋₆, aminocarbonilalcoxi (C₁₋₆), ureido, tioureido, aminosulfonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfoniloxi, (alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxi, di(alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, (alquil C₁₋₆)aminosulfonilamino, di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilamino, (R₂₀₀)(R_a)aminocarbonil-(R_c)amino, R₂₀₀carbonilamino, R₂₀₀oxicarbonil-(R_a)amino, (R₂₀₀)(R_a)aminocarboniloxi, R₂₀₀oxisulfonil-(R_a)amino, R₂₀₀sulfonil-(R_a)amino, (R₂₀₀)(R_a)aminosulfoniloxi y (R₂₀₀)(R_a)aminosulfonil-(R_c)amino; X e Y son independientemente O o S; y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 35 40 45 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cuando A está presente, entonces G se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₄ o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D:



- 50 55 estando el alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes flúor; o, cuando A está ausente y R₂ es distinto de bencioximetilo, entonces G es alcoxi C₁₋₈ o heterociclico, estando el alcoxi C₁₋₈ sustituido con uno de di(alquil C₁₋₈)amino, (bencil)amino o [(bencil)(alquil C₁₋₄)]amino, y estando el heterociclico opcionalmente sustituido en el heterociclico con alquilo C₁₋₃; R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y alquinilo C₂₋₈; R₁₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y ciclopropilo; L está ausente o es alquíleno C₁₋₄; D es arilo (distinto de naftalen-2-ilo), cicloalquilo C₃₋₁₄ o heteroarilo, estando el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, hidroxi, flúor, cloro y ciano, con la condición de que D sea distinto de 2-hidroxi-5-cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-etil-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo y

2-cloro-4-fluoro-fenilo;

A es un birradical opcionalmente presente seleccionado entre el grupo que consiste en a-1, a-2 opcionalmente insaturado, a-3, a-4, a-5 opcionalmente insaturado y a-6,
en el que, la parte inferior de A está unida, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 o 4
en la parte de anillo de benceno de Fórmula (I);



estando a-1 opcionalmente sustituido con dos sustituyentes alquilo C₁₋₄;
con la condición de que A sea distinto de cis-(1,2)-ciclohexildiamino;

R₄ es hidrógeno;

L₂ está ausente o es -C(R₂)(R₅)-(CR₆R₇)_r, en la que r es 0, 1 o 2; y en la que R₅, R₆, y R₇ son hidrógeno;
con la condición de que L₂ sea distinto de -CH(R-carboximetil)-;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, y alquilo C₁₋₆, estando el fenilo opcionalmente sustituido con (R₂₀₀-alquil C₁₋₆)amino, o [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino, y

estando el alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxi, hidroxi, R₂₀₀, NR_aR_b, alcoxi C₁₋₆, R₂₀₀alcoxi C₁₋₆, carboxi-alcoxi C₁₋₆, [(R₂₀₀-alquil C₁₋₆)(R_a)]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (trihalo-alquilcarbonil C₁₋₄)amino, (R₂₀₀-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alcoxcarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxi C₁₋₆-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀carbonil)amino, [di(alquil C₁₋₆)amino-alquilcarbonil C₁₋₆]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆-acetonitrilo-carbonil)amino, acetamidino, guanidino, {[(R₂₀₀)(R_a)]aminocarbonil-(R_c)}amino, (alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquenilsulfonil C₂₋₆)amino, (alquilsulfonil C₁₋₆-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, R₂₀₀-sulfoniloxi, di(alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, [di(alquil C₁₋₆)aminosulfonil]amino, [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino o [(R₂₀₀-sulfonil)(R_a)]amino;

R_a y R_c se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heterociclico;

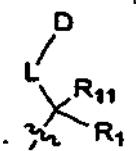
R₂₀₀ es arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, o heterociclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, trihalo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxcarbonilo C₁₋₆, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxisulfonilo, aminosulfonilo, cloro, flúor, bromo, heteroarilo, aril-alquilo C₁₋₆, aril-sulfonilo y heteroaril-sulfonilo, estando el heterociclico opcionalmente sustituido con dos sustituyentes oxo;

B es arilo C₆₋₁₀, indanilo o un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-4-ilo y imidazol-1-ilo, estando B opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno, e hidroxi,

con la condición de que cuando B se selecciona entre el grupo que consiste en arilo C₆₋₁₀ e indanilo, entonces B está independientemente sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi C₁₋₃ e hidroxi, y con la condición de que B sea distinto de 3-hidroxi-4-metoxi-fenilo y 3-(n-propiloxi)-4-metoxi-fenilo; E es hidrógeno, halógeno o -CH=CH-sulfonil-alquilo C₁₋₆; X e Y son O; y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

cuando A está presente, entonces G se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, indanilo, adamantanilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D:



estando el alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con tres sustituyentes flúor; o,

cuando A está ausente y R₂ es distinto de benciloximetilo, entonces G es alcoxi C₁₋₈, pirrolidinil-oxi, o piperidinil-oxi,

estando el alcoxi C₁₋₈ sustituido con uno de di(alquil C₁₋₈)amino, (bencil)amino o [(bencil)(alquil C₁₋₄)]amino, y

estando el pirrolidinil-oxi y el piperidinil-oxi opcionalmente sustituidos en el pirrolidinilo y piperidinilo con uno, dos o tres sustituyentes alquilo C₁₋₃;

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y alquinilo C₂₋₈;

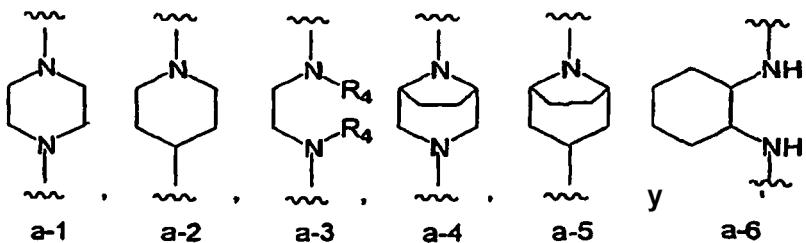
R₁₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y ciclopropilo;

L está ausente o es alquieno C₁₋₄;

D se selecciona entre fenilo, ciclopentilo, furanilo, tienilo, o piridinilo,

estando el fenilo y el furanilo opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, hidroxi, flúor, cloro y ciano, con la condición de que D sea distinto de 2-hidroxi-5-cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-etil-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo y 2-cloro-4-fluoro-fenilo;

- 5 A es un birradical opcionalmente presente seleccionado entre el grupo que consiste en a-1, a-2 opcionalmente insaturado, a-3, a-4, a-5 opcionalmente insaturado y a-6, en el que, la parte inferior de A está unida, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 o 4 en la parte de anillo de benceno de Fórmula (I);



- 10 en las que a-1 está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes alquilo C₁₋₄; con la condición de que A sea distinto de cis-(1,2)-ciclohexildiamino;

R₄ es hidrógeno;

L₂ está ausente o es -C(R₂)(R₅)-(CR₈R₇)_r, en la que r es 0, 1 o 2; y en la que R₅, R₆, y R₇ son hidrógeno; con la condición de que L₂ sea distinto de -CH(R-carboximetil)-;

- 15 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, y alquilo C₁₋₆, estando el fenilo opcionalmente sustituido con (R₂₀₀-alquil C₁₋₆)amino, o [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino, y estando el alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxi, hidroxi, R₂₀₀, NR_aR_b, alcoxi C₁₋₆, R₂₀₀-alcoxi C₁₋₆, carboxi-alcoxi C₁₋₆, [(R₂₀₀-alquil C₁₋₆)(R_a)]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (trihalo-alquilcarbonil C₁₋₄)amino, (R₂₀₀-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxicarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alcoxicarbonil C₁₋₆)amino, (alquilarbonil C₁₋₆-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-carbonil)amino, [di(alquil C₁₋₆)amino-alquilcarbonil C₁₋₆]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆-acetonitrilo-carbonil)amino, acetamidino, guanidino, {[R₂₀₀](R_a)aminocarbonil-(R_c)}amino, (alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquenylsulfonil C₂₋₆)amino, (alquilsulfonil C₁₋₆-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, R₂₀₀-sulfoniloxi, di(alquil C₁₋₆)aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, [di(alquil C₁₋₆)aminosulfonil]amino, [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino o [(R₂₀₀-sulfonil)(R_a)]amino;

- 25 R_a y R_c se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo o 4,5-dihidro-1H-pirrolilo;

20 R₂₀₀ es fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, quinolinilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tienilo, pirrolidinilo, o piperidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, trihalo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxisulfonilo, aminosulfonilo, cloro, flúor, bromo, isoxazolilo, fenil-alquilo C₁₋₆, fenil-sulfonilo y tienil-sulfonilo,

30 estando el tetrahidro-tienilo opcionalmente sustituido con dos sustituyentes oxo;

- 35 B es fenilo, indanilo o un heteoarilo seleccionado entre el grupo que consiste en piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-4-ilo y imidazol-1-ilo,

estando B opcionalmente sustituido con dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno e hidroxi,

con la condición de que cuando B se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, e indanilo, entonces B está independientemente sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi C₁₋₃ e hidroxi, y con la condición de que B sea distinto de 3-hidroxi-4-metoxi-fenilo y 3-(n-propiloxi)-4-metoxi-fenilo;

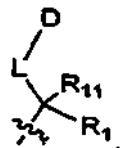
40 E es hidrógeno, halógeno o -CH=CH-sulfonil-alquilo C₁₋₆;

X e Y son O;

y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

- 45 cuando A está presente, entonces G se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, indanilo, adamantanilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D:



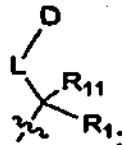
estando el alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes flúor,

- 50 estando el indanilo, adamantanilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes alquilo C₁₋₃; o,

cuando A está ausente y R₂ es distinto de benciloximetilo, entonces G es alcoxi C₁₋₈, pirrolidinil-oxi, o piperidinil-oxi,
 estando el alcoxi C₁₋₈ sustituido con uno de amino, (alquil C₁₋₈)amino, di(alquil C₁₋₈)amino, (bencil)amino o [(bencil)(alquil C₁₋₄)]amino, y
 5 estando el pirrolidinil-oxi y el piperidinil-oxi opcionalmente sustituidos en el pirrolidinilo y el piperidinilo con uno , dos o tres sustituyentes alquilo C₁₋₃.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

cuando A está presente, entonces G se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, adamantanilo, ciclobutilo, ciclohexilio o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D:



10 o,
 cuando A está ausente y R₂ es distinto de benciloximetilo, entonces G es alcoxi C₁₋₈, estando el alcoxi C₁₋₈ sustituido con uno de di(alquil C₁₋₈)amino.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

15 D es arilo (distinto de naftalen-2-ilo), cicloalquilo C₃₋₁₄ o heteroarilo,
 estando el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, hidroxi, flúor, cloro y ciano,
 con la condición de que D sea distinto de 2-hidroxi-5-cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-etil-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo y 2-cloro-4-fluoro-fenilo.

20 7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

D es arilo (distinto de naftalen-2-ilo), cicloalquilo C₃₋₁₄ o heteroarilo,
 estando el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ o flúor,
 con la condición de que D sea distinto de 4-etil-fenilo.

25 8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

D se selecciona entre fenilo, ciclopentilo, cicloalquenilo C₅₋₁₄, heterociclico, furanilo, tienilo o piridinilo,
 estando el fenilo y el furanilo opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquenilo C₂₋₈, alqueniloxi C₂₋₃, hidroxi, alquiltio C₁₋₃, flúor, cloro, ciano, alquilcarbonilo C₁₋₃, (alquilcarbonil C₁₋₃)amino, (alquil C₁₋₃)amino, di(alquil C₁₋₃)amino y cicloalquilo C₃₋₁₄,
 30 estando el cicloalquilo C₃₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes alquilo C₁₋₃,
 con la condición de que D sea distinto de 2-hidroxi-5-cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-etil-fenilo, 6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-en-2-il-metilo, ciclohex-3-enilo, 2,6-dicloro-fenilo y 2-cloro-4-fluoro-fenilo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

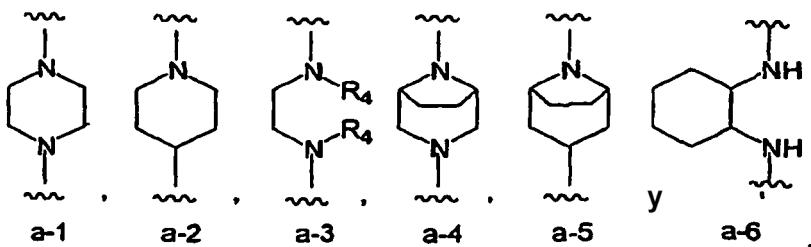
35 D se selecciona entre fenilo, ciclopentilo, furanilo, tienilo, o piridinilo,
 estando el fenilo y el furanilo opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, hidroxi, flúor, cloro y ciano,
 con la condición de que D sea distinto de 2-hidroxi-5-cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-etil-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo y 2-cloro-4-fluoro-fenilo.

40 10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

D se selecciona entre fenilo, ciclopentilo, furanilo, tienilo, o piridinilo,
 estando el fenilo y el furanilo opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ y flúor,
 con la condición de que D sea distinto de 4-etil-fenilo.

45 11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

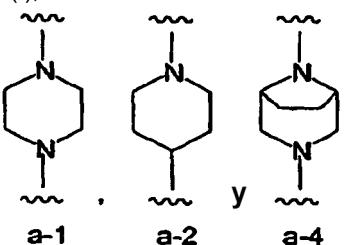
A es un birradical opcionalmente presente seleccionado entre el grupo que consiste en a-1, a-2 opcionalmente insaturado, a-3, a-4, a-5 opcionalmente insaturado y a-6,
 en el que, la parte inferior de A está unida, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 o 4 de la parte de anillo de benceno de Fórmula (I);



estando a-1 opcionalmente sustituido con dos sustituyentes alquilo C₁₋₄, con la condición de que A sea distinto de cis-(1,2)-ciclohexildiamino; y R₄ es hidrógeno.

12. El compuesto de la reivindicación 9, en el que

- 5 A es un birradical opcionalmente presente seleccionado entre el grupo que consiste en a-1, a-2 y a-4, en el que, la parte inferior de A está unida, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 en la parte de anillo de benceno de Fórmula (I);



- 10 13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es un birradical opcionalmente presente seleccionado entre el grupo que consiste en piperazina y 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano fijado, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 en la parte de anillo de benceno de Fórmula (I).

14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es un birradical piperazina fijado, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 en la parte de anillo de benceno de Fórmula (I).

- 15 15. El compuesto de la reivindicación 1, en el que L₂ está ausente o es -C(R₂)(R₅)-(CR₆R₇)_r, en la que r es 0, 1 o 2, y en la que R₅, R₆, y R₇ son hidrógeno, con la condición de que L₂ sea distinto de -CH(R-carboximetil)-.

16. El compuesto de la reivindicación 1, en el que L₂ es -CH(R₂)-, con la condición de que L₂ sea distinto de -CH(R-carboximetil)-.

17. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

- 20 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, y alquilo C₁₋₆, estando el fenilo opcionalmente sustituido con (R₂₀₀-alquil C₁₋₆)amino, o [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino, y estando el alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxi, hidroxi, R₂₀₀, NR_aR_b, alcoxi C₁₋₆, R₂₀₀-alcoxi C₁₋₆, carboxi-alcoxi C₁₋₆, [(R₂₀₀-alquil C₁₋₆)(R_a)]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (trihalo-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alcoxcarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxi C₁₋₆-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-carbonil)amino, [di(alquil C₁₋₆)amino-alquilarbonil C₁₋₆]amino, (alquilarbonil C₁₋₆-acetonitrilo-carbonil)amino, acetamidino, guanidino, [(R₂₀₀)(R_a)]aminocarbonil-(R_c)amino, (alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-alquenilsulfonil C₂₋₆)amino, (alquilsulfonil C₁₋₆-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, R₂₀₀-sulfonioli, di(alquil C₁₋₆)aminosulfonioli, aminosulfonilamino, [di(alquil C₁₋₆)aminosulfonil]amino, [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino o [(R₂₀₀-sulfonil)(R_a)]amino.

- 30 18. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_a y R_c se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heterociclico.

19. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_a y R_c se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, piridinilo, pirimidinilo, cicloalquilo C₃₋₈, piperidinilo o 4,5-dihidro-1H-pirrolilo.

20. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

- 35 R₂₀₀ es arilo C₁₋₆, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₆, o heterociclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, trihalo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilarbonilo C₁₋₆, alcoxcarbonilo C₁₋₆, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxisulfonilo, aminosulfonilo, cloro, flúor, bromo, heteroarilo, aril-alquilo C₁₋₆, aril-sulfonilo y heteroaril-sulfonilo, estando el heterociclico opcionalmente sustituido con dos sustituyentes o xo.

21. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

R₂₀₀ es fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, quinolinilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tienilo, pirrolidinilo, o piperidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, trihalo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trihalo-alcoxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxcarbonilo C₁₋₆, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxisulfonilo, aminosulfonilo, cloro, flúor, bromo, arilo, isoxazolilo, fenil-alquilo C₁₋₆, fenil-sulfonilo y tienil-sulfonilo, estando el tetrahidro-tienilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes oxo;

22. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

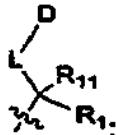
B es arilo C₆₋₁₀, indanilo o un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-4-ilo y imidazol-1-ilo, estando B opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno, e hidroxi, con la condición de que cuando B se selecciona entre el grupo que consiste en arilo C₆₋₁₀ e indanilo, entonces B está opcional e independientemente sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi C₁₋₃ e hidroxi, y con la condición de que B sea distinto de 3-hidroxi-4-metoxi-fenilo y 3-(n-propiloxi)-4-metoxi-fenilo;

23. El compuesto de la reivindicación 9, en el que B es arilo C₆₋₁₀ o indanilo, cada uno sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C₁₋₄ e hidroxi, con la condición de que B sea distinto de 3-hidroxi-4-metoxi-fenilo y 3-(n-propiloxi)-4-metoxi-fenilo.

24. El compuesto de la reivindicación 1, en el que E es hidrógeno, halógeno o -CH=CH-sulfonil-alquilo C₁₋₆.

25. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

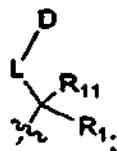
G es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₄ o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D



25 R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈; R₁₁ es hidrógeno; L está ausente; D es arilo (distinto de naftalen-2-ilo) o heteroarilo; A es un birradical piperazina fijado, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 en la parte de anillo de benceno de Fórmula (I); L₂ es -CH(R₂)-; R₂ es alquilo C₁₋₆, estando el alquilo C₁₋₆ sustituido con NR_aR_b, R₂₀₀-alcoxi C₁₋₆, [(R₂₀₀-alquil C₁₋₆)(R_a)]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (trihalo-alquilcarbonil C₁₋₄)amino, (R₂₀₀-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxi C₁₋₆-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-carbonil)amino, [di(alquil C₁₋₆)amino-alquilcarbonil C₁₋₆]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆-acetonitrilo-carbonil)amino, acetamidino, guanidino, (R₂₀₀-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (alquilsulfonil C₁₋₆-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, aminosulfonilamino, [di(alquil C₁₋₆)aminosulfonil]amino, [(hidroxisulfonil)(R_a)]amino o [(R₂₀₀-sulfonil)(R_a)]amino; R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R_b es heteroarilo o heterociclico; R₂₀₀ es arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, o heterociclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxcarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aminosulfonilo y cloro, estando el heterociclico sustituido con dos sustituyentes oxo; B es arilo C₆₋₁₀ sustituido con dos sustituyentes alcoxi C₁₋₄, con la condición de que B sea distinto de 3-(n-propiloxi)-4-metoxi-fenilo; E es hidrógeno; X e Y son O; y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

26. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

50 G es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D:



R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈;

R₁₁ es hidrógeno;

L está ausente;

5 D es fenilo, furanilo, tienilo o piridinilo;

A es un birradical piperazina fijado, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 en la parte de anillo de benceno de Fórmula (I);

L₂ es -CH(R₂)-;

R₂ es alquilo C₁₋₆,

10 estando el alquilo C₁₋₆ sustituido con NR_aR_b, R₂₀₀-alcoxi C₁₋₆, [(R₂₀₀-alquil C₁₋₆)(R_a)amino, (alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (trihalo-alquilcarbonil C₁₋₄)amino, (R₂₀₀-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (alcoxi C₁₋₆-alquilcarbonil C₁₋₆)amino, (R₂₀₀-carbonil)amino, [di(alquil C₁₋₆)amino-alquilcarbonil C₁₋₆]amino, (alquilcarbonil C₁₋₆-acetonitrilo-carbonil)amino, acetamidino, guanidino, (R₂₀₀-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, (alquilsulfonil C₁₋₆-alquilsulfonil C₁₋₆)amino, aminosulfonilamino, [di(alquil C₁₋₆)aminosulfonil]amino, [(hidroxisulfonil)(R_a)amino o [(R₂₀₀-sulfonil)(R_a)amino];

15 R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R_b es pirimidinilo o 4,5-dihidro-1H-pirrolilo;

20 R₂₀₀ es fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, quinolinilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tienilo o pirrolidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxcarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aminosulfonilo y cloro, estando el tetrahidro-tienilo sustituido con dos sustituyentes o xo;

25 B es fenilo sustituido con dos sustituyentes alcoxi C₁₋₄, con la condición de que B sea distinto de 3-(n-propiloxi)-4-metoxi-fenilo;

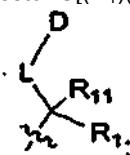
E es hidrógeno:

X e Y son O;

y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

27. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

G es etilo, isopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o un resto -C[(R₁)(R₁₁)]-L-D:



30 R₁ es metilo;

R₁₁ es hidrógeno;

L está ausente;

D es fenilo o furanilo;

35 A es piperazina fijada, con respecto al átomo de nitrógeno de Fórmula (I), a la posición 3 en la parte de anillo de benceno de Fórmula (I);

L₂ es -CH(R₂)-;

40 R₂ es 3-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il-sulfonil)-amino]-prop-1-ilo, 3-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il-sulfonil)-amino]-prop-1-ilo, 3-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il-sulfonil)-amino]-prop-1-ilo, 3-[(1-metil-1H-pirazol-4-il-sulfo-nil)-amino]-prop-1-ilo, 3-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il-sulfonil)-amino]-prop-1-ilo, 3-[(1H-pirazol-4-il)-carbonil]-amino]-prop-1-ilo,

45 3-(tetrahidro-furan-2-il-carbonil-amino)-prop-1-ilo, 3-(ethyl-carbonil-amino)-prop-1-ilo, 3-[(metoxi-ethyl-carbonil)-amino]-prop-1-ilo, 3-[(metoxi-metil-carbonil)-amino]-prop-1-ilo, 3-[(etoxi-metil-carbonil)-amino]-prop-1-ilo, 3-[(etoxi-ethyl-carbonil)-amino]-prop-1-ilo, 3-(t-butil-carbonil-amino)-prop-1-ilo, 3-[(metil-carbonil-acetonitrilo-carbonil)-amino]-prop-1-ilo, 3-(tien-2-il-sulfonil-amino)-prop-1-ilo o 3-(hidroxisulfonil-amino)-prop-1-ilo;

B es 3,4-dimetoxi-fenilo;

E es hidrógeno;

X e Y son O;

y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

28. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

50 2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-4-[4-(1R)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
2-[(S)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-4-[4-(1R)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
(R)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-4-[4-(1R)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil]-4-[4-(1R)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,

	4-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(5,6-dimetoxi-indan-1-il)-isoindol-1,3-diona,
	4-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona,
	2-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-(4-indan-1-il-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
	2-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
5	ácido (S)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propiónico,
	2-[(3,4-dimetoxi-fenil)-fenil-metil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	4-(8-bencil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-isoindol-1,3-diona
10	2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-dimetilamino-etyl]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-feniletil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	2-[2-amino-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etyl]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	éster terc-butílico del ácido (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-carbámico,
	2-[4-amino-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
15	N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-metanosulfonamida,
	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
	ácido tiofen-2-sulfónico,
	éster terc-butílico del ácido (5-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-pentil)-carbámico,
20	2-[5-amino-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-pentil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
	ácido 5-cloro-tiofen-2-sulfónico,
	éster terc-butílico del ácido (2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-etyl)-carbámico,
25	éster terc-butílico del ácido (3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-carbámico,
	(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-etyl)-amida del
	ácido tiofen-2-sulfónico,
30	(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-amida del
	ácido tiofen-2-sulfónico,
	éster metílico del ácido 5-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butilsulfamoil)-4-metoxitiofen-3-carboxílico,
35	(4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
	ácido 5-metil-2-trifluorometil-furan-3-sulfónico,
	éster metílico del ácido 5-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butilsulfamoil)-furan-2-carboxílico,
40	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
	ácido 1,3,5-trimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,
	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-amida del
	ácido 4-bencenosulfonil-tiofen-2-sulfónico,
45	(4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
	ácido 6-cloro-imidazo[2,1- <i>b</i>]tiazol-5-sulfónico,
	éster metílico del ácido 3-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butilsulfamoil)-tiofen-2-carboxílico,
50	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
	ácido 5-isoxazol-3-il-tiofen-2-sulfónico,
	N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-bencenosulfonamida,
	N-[5-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida,
55	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
	ácido 1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-sulfónico,
	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
	ácido 2,5-dimetil-furan-3-sulfónico,
60	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
	ácido 5-bromo-tiofen-2-sulfónico,
	(4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
	ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,
65	N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-etyl)-2-piridin-4-il-acetamida,
	N-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}propil)-2-piridin-4-il-acetamida,
	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-ppiperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
	ácido tiofen-2-carboxílico,
	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
	ácido tiofen-3-sulfónico.

	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida ácido piridin-3-sulfónico,	del
	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida ácido piridin-2-sulfónico,	del
5	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida ácido 5-metil-isoxazol-4-sulfónico,	del
	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida ácido quinolin-8-sulfónico,	del
10	N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-C- metanosulfonilmetanosulfonamida,	
	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida ácido 2-fenil-etenosulfónico,	del
15	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico,	del
	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida ácido 2,5-dicloro-tiofen-3-sulfónico,	del
20	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida ácido 1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-4-sulfónico, N'-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)]-N,N- dimetil-sulfamida,	
	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida ácido benzo[b]tiofen-3-sulfónico,	del
25	N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-C- fenilmetanosulfonamida,	
	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,	del
30	4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida ácido (<i>S</i>)-tiofen-2-sulfónico, 1-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-tiofen-2- il-urea,	
	1-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-3-tiofen-2- il-urea,	
35	N'-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)]- sulfamida,	
	2-[1,2-bis-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,	
	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida ácido (<i>R</i>)-2,4-dimetil-tiazol-5-sulfónico,	del
40	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-amida ácido (<i>R</i>)-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,	
	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida ácido (<i>R</i>)-2,4-dimetil-tiofen-2-sulfónico,	del
45	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida ácido (<i>R</i>)-2,3-dimetil-3 <i>H</i> -imidazol-4-sulfónico,	
	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida ácido (<i>R</i>)-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,	del
50	ácido (<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)- sulfámico,	
	(<i>R</i>)-N-[5-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-feniletil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}- butilsulfamoil)-4-metiltiazol-2-il]-acetamida,	
55	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida ácido (<i>R</i>)-2,5-dimetil-tiofen-3-sulfónico,	
	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-amida ácido (<i>R</i>)-1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,	del
60	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida ácido (<i>R</i>)-1,1-dioxo-tetrahidro-λ ⁶ -tiofen-3-sulfónico,	
	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida ácido (<i>R</i>)-1-etyl-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,	del
65	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida ácido (<i>R</i>)-1-metil-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,	
	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida ácido (<i>R</i>)-1-metil-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,	del
70	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida ácido (<i>R</i>)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico,	
	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida ácido (<i>R</i>)-5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico,	del
75	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida ácido (<i>R</i>)-5-metil-isoxazol-4-sulfónico,	
	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida ácido (<i>R</i>)-5-metil-isoxazol-4-sulfónico,	del

	ácido (<i>R</i>)-3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico, (4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida	del
5	ácido (<i>R</i>)-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-4-sulfónico, (<i>R</i>)-N'-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-feniletil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-sulfamida,	
10	(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(piridin-2-ilamino)-butil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona, (<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2-dimetilamino-acetamida, (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida	del
15	ácido (<i>R</i>)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico, (<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(pirimidin-2-ilamino)-butil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona, (<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-guanidina,	
20	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida	del
25	ácido (<i>R</i>)-1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxílico, (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida	del
30	ácido (<i>R</i>)-1-metil-5-sulfamoil-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxílico, (<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-nicotinamida, (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida	del
35	ácido (<i>R</i>)-3-metil-3 <i>H</i> -imidazol-4-carboxílico, (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida	del
40	ácido (<i>R</i>)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxílico, (<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-isonicotinamida, (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida	del
45	ácido (<i>R</i>)-tetrahidro-furan-2-carboxílico, (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida	del
50	ácido (<i>R</i>)-2-metil-tiazol-4-carboxílico, (4-(3,4-dimetoxyfenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida	del
55	ácido (<i>R</i>)-5-metanosulfonil-tiofen-2-carboxílico, (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida	del
60	ácido (<i>R</i>)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico, (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida	del
65	ácido (<i>R</i>)-5-metil-isoxazol-3-carboxílico, (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida	del

ácido (*R*)-tetrahidro-furan-3-carboxílico,
 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-isobutiramida,
 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2-metoxi-acetamida,
 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-butiramida,
 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-metoxi-propionamida,
 5 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
 ácido (*R*)-ciclobutanocarboxílico,
 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil)-amida del
 ácido (*R*)-ciclopentanocarboxílico,
 10 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-propionamida,
 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-metil-butiramida,
 15 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-
 propionamida,
 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-metil-butiramida,
 20 (4-(3,4-dimetoxyfenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
 ácido (*R*)-5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico,
 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
 ácido (*R*)-1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-carboxílico,
 25 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2,2-dimetil-propionamida,
 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
 ácido (*R*)-furan-3-carboxílico,
 30 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il)-butil)-amida del
 ácido (*R*)-isoxazol-5-carboxílico,
 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-amida del
 ácido (*R*)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico,
 35 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-metoxi-propionamida,
 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
 ácido (*R*)-1*H*-pirazol-4-carboxílico,
 (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-amida del
 ácido (*S*)-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico,
 [4-[4-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (*R*)-tiofen-2-sulfónico,
 40 [4-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (*R*)-tiofen-2-sulfónico,
 [4-[4-(4-alil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (*R*)-tiofen-2-sulfónico,
 45 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (*R*)-tiofen-2-sulfónico,
 [4-[4-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (*R*)-tiofen-2-sulfónico,
 éster terc-butílico del ácido (*R*)-{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-carbámico,
 50 {4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (*R*)-tiofen-2-sulfónico,
 (*R*)-2-ciano-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-oxo-butiramida,
 55 (*R*)-N-{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-isobutiramida,
 (*R*)-2-[4-benciloxi-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
 {4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (*R*)-ciclobutanocarboxílico,
 {4-(3,4-dimetoxifenil)-4-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-di-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (*R*)-1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-sulfónico,
 60 {4-(3,4-dimetoxifenil)-4-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-di-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (*R*)-1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfónico,
 (*R*)-N-{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-isobutiramida,
 (*R*)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-hidroxi-butil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
 65 (*R*)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-etoxi-butil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil éster del ácido (*R*)-tiofen-2-

sulfónico,
 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-etylpirazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil éster del ácido (*R*)-dimetilsulfámico,
 (*R*)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-isobutoxi-butil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
 (3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-amida del
 ácido (*R*)-2-metil-tiazol-4-carboxílico,
 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 (*R*)-2-terc-butoxi-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-acetamida,
 (*R*)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(tiofen-2-ilmetoxi)-butil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
 (4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
 ácido (*R*)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 éster bencílico del ácido (*R*)-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-carbámico,
 (3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-amida del
 ácido (*R*)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico,
 ácido (*R*)-{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butoxi}-acético,
 (3-(3,4-dimetoxifenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-amida del
 ácido (*R*)-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico,
 ácido (*R*)-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-sulfámico,
 (*R*)-N-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-isonicotinamida,
 (*R*)-N-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-C-fenilmetanosulfonamida,
 (3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-propil)-amida del
 ácido (*R*)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
 {4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(3-dimethylamino-propoxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (*R*-tiofen-2-sulfónico,
 (*R*)-2-[4-(2,6-difluoro-bencíloxi)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
 ácido (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-metil-sulfámico,
 {4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (*R*-tiofen-2-sulfónico,
 2-[(3-bencílamo-fenil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
 ácido (3-(3,4-dimetoxi-fenil)-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metil)-fenil)-sulfámico,
 2-[2-(1-bencíl-piperidin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etyl]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
 ácido 4-{2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-[4-(4-etyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-etyl}-piperidin-1-sulfónico,
 2-{1-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-etyl}-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
 (*R*)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-imidazol-1-il-butil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
 (*R*)-2-[4-(bencíl-metil-amino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona, y
 (*R*)-2-[4-benzimidazol-1-il-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-etyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona.

45 29. El compuesto de la reivindicación 28 seleccionado entre el grupo que consiste en:

2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etyl]-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,
 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
 ácido tiofen-2-sulfónico,
 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
 ácido 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
 éster metílico del ácido 3-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butilsulfamoyl)-tiofen-2-carboxílico,
 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
 ácido 5-isoxazol-3-il-tiofen-2-sulfónico,
 N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-bencenosulfonamida,
 N-[5-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butilsulfamoyl)-4-metiltiazol-2-il]-acetamida,
 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
 ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,
 (4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
 ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
 N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-etyl)-2-piridin-4-il-acetamida,

	N-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-2-piridin-4-il-acetamida,	
5	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,	
10	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido tiofen-3-sulfónico,	
15	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido piridin-3-sulfónico,	
20	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-sulfónico,	
25	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido quinolin-8-sulfónico,	
30	N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-C- metanosulfonilmetanosulfonamida,	
35	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico,	
40	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico,	
45	N'-[(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)]-N,N- dimetil-sulfamida,	
50	N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-C- fenilmetanosulfonamida,	
55	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,	
60	4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>S</i>)-tiofen-2-sulfónico,	
65	N'-[(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)]- sulfamida,	

	ácido (<i>R</i>)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico,	
(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(pirimidin-2-ilamino)-butil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,		
(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-guanidina,		
5 (<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil]-amida del		
ácido (<i>R</i>)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico,		
(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil]-amida del		
10 ácido (<i>R</i>)-1-metil-5-sulfamoil-1H-pirrol-2-carboxílico,		
(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil]-amida		
15 del ácido (<i>R</i>)-1-acetil-pirrolidin-2-carboxílico,		
(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil]-amida del		
ácido (<i>R</i>)-piridin-2-carboxílico,		
10 (<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-nicotinamida,		
15 (<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil]-amida del		
ácido (<i>R</i>)-3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico,		
(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil]-amida del		
ácido (<i>R</i>)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico,		
20 (<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-isonicotinamida,		
(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil]-amida del		
ácido (<i>R</i>)-tetrahidro-furan-2-carboxílico,		
(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil]-amida del		
25 ácido (<i>R</i>)-2-metil-tiazol-4-carboxílico,		
(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil]amida del		
ácido (<i>R</i>)-5-metanosulfonil-tiofen-2-carboxílico,		
(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil]-amida del		
30 ácido (<i>R</i>)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico,		
(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil]-amida del		
ácido (<i>R</i>)-5-metil-isoxazol-3-carboxílico,		
(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil]-amida del		
ácido (<i>R</i>)-piridazin-4-carboxílico,		
(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}butil]amida del		
ácido (<i>R</i>)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico,		
35 (<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil]-amida del		
ácido (<i>R</i>)-4,5-dimetil-furan-2-carboxílico,		
(<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil]-amida del		
ácido (<i>R</i>)-tiazol-4-carboxílico,		
40 (<i>R</i>)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil]-amida del		
ácido (<i>R</i>)-3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico,		
(<i>R</i>)-2-[4-(4,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilamino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-isoindol-1,3-diona,		
(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-acetamida,		
45 [4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1,3-dioxo-4-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]butil]-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,		
{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-ethylpiperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,		
50 {4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-methylpiperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,		
{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-furan-3-ylmethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,		
55 {4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[1,3-dioxo-4-(4-pyridin-3-ylmethyl-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,		
{4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[1,3-dioxo-4-(4-tiofen-3-ylmethyl-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tiofen-2-sulfónico,		
60 {4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (<i>R</i>)-tetrahidro-furan-3-carboxílico,		
(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-isobutiramida,		
65 (<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2-metoxi-acetamida,		
(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-butiramida,		
65 (<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-metoxi-propionamida,		

	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-ciclobutanocarboxílico,	
5	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i>)-ciclopentanocarboxílico,	
10	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-propionamida,	
15	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-metil-butiramida,	
20	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2-ethoxi-acetamida,	
25	(4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i> -5-cloro-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico,	
30	(4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i> -1,3,5-trimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico,	
35	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2,2-dimetilpropionamida,	
40	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i> -furan-3-carboxílico,	
45	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i> -isoxazol-5-carboxílico,	
50	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i> -2,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxílico,	
55	(<i>R</i>)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-ethoxi-propionamida,	
60	(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>R</i> -1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico,	
65	(<i>R</i>)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-amida del ácido (<i>S</i> -1-metil-pirrolidin-2-carboxílico,	

(*R*)-N-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-isonicotinamida,
 (*R*)-N-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-propil)-C-fenilmetanosulfonamida,
 5 (3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-propil)-amida del
 ácido (*R*)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
 10 ácido (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-
 metil-sulfámico,
 ácido 14-{2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-ethyl}piperidina-1-
 15 sulfónico,
 2-{1-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-ethyl}-4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
 (*R*)-2-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-imidazol-1-il-butil]-4-(4-ethylpiperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona,
 (*R*)-2-[4-(bencil-metil-amino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona, y
 (*R*)-2-[4-benzoimidazol-1-il-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-4-(4-ethylpiperazin-1-il)-isoindol-1,3-diona.

15 30. El compuesto de la reivindicación 29 seleccionado entre el grupo que consiste en:

(4-(3,4-dimetoxifenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
 ácido (*R*)-2,3-dimetil-3H-imidazol-4-sulfónico,
 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-amida del
 ácido (*R*)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
 20 ácido (*R*)-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-
 sulfámico,
 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-y]-1,3-dihidroisoindol-2-il}-butil)-amida del
 ácido (*R*)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
 25 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
 ácido (*R*)-1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico,
 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
 ácido (*R*)-tetrahidro-furan-2-carboxílico,
 {4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-ethylpiperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (*R*)-tiofen-
 30 2-sulfónico,
 {4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-furan-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del
 ácido (*R*)-tiofen-2-sulfónico,
 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2-
 metoxi-acetamida,
 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-
 35 metoxi-propionamida,
 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-
 propionamida,
 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2-
 etoxi-acetamida,
 40 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-2,2-
 dimetilpropionamida,
 (*R*)-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-3-
 45 etoxi-propionamida,
 (4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butil)-amida del
 ácido (*R*)-1H-pirazol-4-carboxílico,
 [4-[4-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido (*R*)-
 tiofen-2-sulfónico,
 [4-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butil]-amida del ácido
 (*R*)-tiofen-2-sulfónico,
 50 {4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (*R*)-
 tiofen-2-sulfónico,
 (*R*)-2-ciano-N-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{1,3-dioxo-4-[4-(1*R*)-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-
 butil)-3-oxo-butiramida, y
 55 {4-(3,4-dimetoxifenil)-4-[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-1,3-di-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butil}-amida del ácido (*R*)-1,3,5-
 trimetil-1H-pirazol-4-sulfónico.

31. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

32. Una composición veterinaria que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo, excipiente o diluyente veterinariamente aceptable.

60 33. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o
 afección mediada por Urotensina-II en un mamífero que necesita del mismo comprendiendo dicho procedimiento
 administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

34. El compuesto de la reivindicación 1, para su uso en el procedimiento definido en la reivindicación 33, en el que dicha cantidad comprende un intervalo de dosis de desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 1000 mg.
- 5 35. El compuesto de la reivindicación 1, para su uso en el procedimiento definido en la reivindicación 33, en el que el trastorno mediado por Urotensina-II se selecciona entre el grupo que consiste en hipertensión vascular, insuficiencia cardíaca, ateroesclerosis, insuficiencia renal, nefrotoxicidad y diarrea causadas por agentes antineoplásicos, post infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar y diabetes o indicaciones del SNC seleccionadas entre el grupo que consisten en dolor, Alzheimer, convulsiones, depresión, migraña, psicosis, ansiedad, déficit neuromuscular y apoplejía.
- 10 36. El compuesto de la reivindicación 1, para su uso en el procedimiento definido en la reivindicación 35, en el que el trastorno mediado por Urotensina-II se selecciona entre el grupo que consiste en insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal.
- 15 37. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno mediado por Urotensina-II.
- 15 38. El uso de la reivindicación 37, en el que el trastorno mediado por Urotensina-II se selecciona entre el grupo que consiste en hipertensión vascular, insuficiencia cardíaca, ateroesclerosis, insuficiencia renal, nefrotoxicidad y diarrea causadas por agentes antineoplásicos, post infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar y diabetes o indicaciones del SNC seleccionadas entre el grupo que consiste en dolor, Alzheimer, convulsiones, depresión, migraña, psicosis, ansiedad, déficit neuromuscular y apoplejía.
- 20 39. El uso de la reivindicación 38, en el que el trastorno mediado por Urotensina-II se selecciona entre el grupo que consiste en insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal.