

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 469**

51 Int. Cl.:

C07D 209/44	(2006.01) A61K 31/439	(2006.01)
C07D 209/08	(2006.01) A61K 31/403	(2006.01)
C07D 215/08	(2006.01)	
C07D 491/10	(2006.01)	
C07D 471/04	(2006.01)	
C07D 471/10	(2006.01)	
C07D 491/08	(2006.01)	
C07D 401/04	(2006.01)	
C07D 401/12	(2006.01)	
A61K 31/438	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2006 E 06726780 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 1877379**

54 Título: **Derivados de hidroxibenzamida y sus usos como inhibidores de la Hsp90**

30 Prioridad:

13.04.2005 GB 0507474
13.04.2005 US 670897 P
01.03.2006 GB 0604111
01.03.2006 US 777989 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.05.2013

73 Titular/es:

ASTEX THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
436 CAMBRIDGE SCIENCE PARK MILTON PARK
CAMBRIDGE
CAMBRIDGESHIRE CB4 0QA, GB

72 Inventor/es:

CHESSARI, GIANNI;
CONGREVE, MILES STUART;
FIGUEROA NAVARRO, EVA;
FREDERICKSON, MARTYN;
MURRAY, CHRISTOPHER;
WOOLFORD, ALISON JO-ANNE;
CARR, MARIA GRAZIA;
DOWNHAM, ROBERT;
O'BRIEN, MICHAEL ALISTAIR;
PHILLIPS, THERESA RACHEL y
WOODHEAD, ANDREW JAMES

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 402 469 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

Derivados de hidroxibenzamida y sus usos como inhibidores de la Hsp90

Esta invención se relaciona con compuestos que inhiben o modulan la actividad de la proteína de choque térmico Hsp90, con el uso de los compuestos en el tratamiento o profilaxis de afecciones o estados de enfermedad mediados por Hsp90, y con nuevos compuestos que tienen actividad inhibidora o de modulación de Hsp90. Además se proporcionan composiciones de productos farmacéuticos que contienen los compuestos y nuevos productos químicos intermedios.

Antecedentes de la invención

En respuesta al estrés celular que incluye calor, toxinas, radiación, infección, inflamación, y oxidantes, todas las células producen un conjunto común de proteínas de choque térmico (Hsps) (Macario & de Macario 2000). La mayoría de las proteínas de choque térmico actúan como chaperonas moleculares. Las chaperonas unen y estabilizan las proteínas en etapas intermedias de plegado y permiten que las proteínas se plieguen a sus estados funcionales. La Hsp90 es la Hsp citosólica más abundante en condiciones normales. Existen dos isoformas humanas de Hsp90, una forma mayor Hsp90 α y forma menor Hsp90 β . La Hsp90 une proteínas en una etapa tardía de plegado y se distingue de otras Hsps en la que la mayoría de sus sustratos de proteínas se involucran en la transducción de la señal. La Hsp90 tiene un sitio de unión del ATP distinto, incluyendo un pliegue Bergerat característico de la girasa bacteriana, topoisomerasas e histidina quinasa. Se ha demostrado que se hidroliza el ATP unido en el bolsillo N-terminal de la Hsp90. Esta actividad ATPasa resulta en un cambio conformacional en la Hsp90 que se necesita para permitir cambios conformacionales en la proteína del cliente.

Un dominio de dimerización y un segundo sitio de unión del ATP, que pueden regular la actividad ATPasa, se encuentra cerca del c-terminal de Hsp90. La dimerización de la HSP90 parece ser crítica para la hidrólisis de ATP. La activación de la Hsp90 se regula además a través de interacciones con una variedad de otras proteínas chaperonas y pueden aislarse en el complejo con otras chaperonas que incluyen Hsp70, Hip, Hop, p23, y p50cdc37. Muchas otras proteínas co-chaperonas han demostrado además unir la HSP90. Un modelo simplificado ha surgido en el que la unión de ATP al bolsillo amino terminal altera la conformación de la Hsp90 para permitir la asociación con un complejo multichaperona. Primero, la proteína cliente está unida a un complejo Hsp70/Hsp40. Este complejo se asocia después con la Hsp90 a través de Hop. Cuando ADP se sustituye por ATP, se altera la conformación de Hsp90, se liberan Hop y Hsp70 y un conjunto diferente de co-chaperonas se recluta incluyendo p50cdc37 y p23. La hidrólisis de ATP resulta en la liberación de estas co-chaperonas y la proteína cliente del complejo maduro. Los antibióticos ansamicina herbimicina, geldanamicina (GA) y 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-AAG) son inhibidores del sitio de unión del ATP que bloquean la unión de ATP y previenen la conversión al complejo maduro (Grenert y otros, 1997. J Biol Chem., 272:23834-23850).

A pesar de que la Hsp90 se expresa ubicuamente, GA tiene una afinidad de unión superior para Hsp90 derivada de tumor contra las líneas celulares normales (Kamal y otros, Nature 2003; 425: 407-410). GA muestra además actividad citotóxica más potente en las células tumorales y es secuestrada a concentraciones superiores dentro de los tumores en modelos de xenoinjertos en ratón. (Brazidec J. Med. Chem. 2004, 47, 3865-3873). Además, la actividad ATPasa de la Hsp90 es elevada en las células cancerosas y es una indicación del nivel aumentado de estrés en estas células. Se ha reportado además que la amplificación génica de Hsp90 ocurre en las etapas más avanzadas del cáncer (Jolly y Morimoto JNCI Vol. 92, núm. 19, 1564-1572, 2000).

La inestabilidad genética aumentada asociada con el fenotipo del cáncer conduce a un aumento en la producción de proteínas no nativas o mutantes. La vía ubiquitina sirve además para proteger a la célula de proteínas no nativas o mal plegadas, dirigiendo estas proteínas a la degradación proteasomal. Las proteínas mutantes son no nativas por su naturaleza, y por lo tanto tienen el potencial para mostrar inestabilidad estructural y una necesidad aumentada para el sistema de chaperona. (Giannini y otros, Mol Cell Biol. 2004; 24(13):5667-76).

Existe alguna evidencia de que principalmente la Hsp90 se encuentra dentro de los complejos multichaperona "activados" en las células tumorales en comparación con los complejos "latentes" en las células normales. Uno de los componentes del complejo multichaperona es la co-chaperona cdc37. La Cdc37 une Hsp90 en la base del sitio de unión de ATP y podría afectar las tasas de disociación de los inhibidores unidos a Hsp90 en el estado "activado" (Roe y otros, Cell 116, (2004), págs. 87-98). Se cree que la proteína cliente unida a la forma Hsp90-Hsp70 del complejo chaperona es más susceptible a la ubiquitinación y que dirige al proteasoma para la degradación. Las ligasas ubiquitina E3 se han identificado con motivos de chaperonas que interactúan y una de estas (CHIP) demostró promover la ubiquitinación y degradación de las proteínas cliente de Hsp90 (Connell y otros, 2001. Xu y otros, 2002).

Proteínas cliente de Hsp90

El número de proteínas cliente de Hsp90 reportadas ahora superan 100. Ya que muchas de sus proteínas clientes se involucran en la señalización de la proliferación celular y supervivencia, Hsp90 ha despertado mayor interés como un objetivo de oncología. Dos grupos de proteínas clientes, proteínas quinasas de la señalización celular y factores de transcripción, particularmente sugieren que la regulación de Hsp90 puede tener beneficios potenciales como una terapia contra el cáncer.

Las proteínas clientes de la proteína quinasa Hsp90 implicadas en la proliferación celular y la supervivencia incluyen las siguientes:

c-Src

El Src celular (c-Src) es un receptor tirosina quinasa necesario para la mitogénesis iniciada por múltiples receptores de factores de crecimiento, incluyendo los receptores para el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), factor-1 estimulante de colonias (CSF-1R), y el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGFR). El C-Src se sobreexpresa y activa además en muchos de los mismos carcinomas humanos que sobreexpresan EGFR y ErbB2. El Src se necesita además para el mantenimiento de la homeostasis normal de los huesos a través de su regulación de la función osteoclástica.

p185erbB2

El ErbB2 (Her2/neu) es un receptor tirosina quinasa sobreexpresado en una variedad de malignidades que incluyen cánceres de mama, ovario, próstata, y gástrico. ErbB2 se identificó originalmente como un oncogén y la inhibición de Hsp90 resulta en la poliubiquitinación y degradación de erbB2.

Quinasa mitótica Polo

Las quinasas tipo Polo (Plk) son reguladores importantes de la progresión del ciclo celular durante la fase-M. Las Plk se involucran en el ensamblaje del aparato del huso mitótico y en la activación de complejos CDK/ciclina. Las Plk regulan la desfosforilación de tirosina de las CDK a través de la fosforilación y activación de Cdc25C. La activación de CDK1 a su vez conduce a la formación del huso y entrada en la fase M.

Akt (PKB)

Akt se involucra en las vías que regulan el crecimiento celular estimulando la proliferación celular y suprimiendo la apoptosis. La inhibición de Hsp90 por ansamicinas resulta en una reducción en la vida media de Akt a través de la ubiquitinación y degradación proteasomal. La unión de cdc37 a Hsp90 se necesita además para la regulación hacia abajo de Akt. A continuación del tratamiento con ansamicina las células de cáncer se detienen en la fase G2/M del ciclo celular de 24 horas después del tratamiento y continúan a la apoptosis 24-48 horas más tarde. Las células normales se detienen además 24 horas después del tratamiento con ansamicina, pero no continúan adelante a la apoptosis.

c-Raf, B-Raf, Mek

La vía de la quinasa RAS-RAF-MEK-ERK-MAP media las respuestas celulares a señales de crecimiento. RAS se muta a una forma oncogénica en aproximadamente 15% de los cánceres humanos. Los tres genes RAF son quinasas serina/treonina que se regulan uniéndose a RAS.

EGFR

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se implica en el crecimiento celular, diferenciación, proliferación, supervivencia, apoptosis, y migración. La sobreexpresión de EGFR se ha encontrado en muchos cánceres diferentes y mutaciones activadoras de su dominio quinasa parecen ser patogénicos en un subconjunto de adenocarcinomas del pulmón.

Flt3

La tirosina quinasa 3 similar a FMS (FLT3) es un receptor tirosina quinasa involucrado en la proliferación celular, diferenciación y apoptosis. La activación Flt3 conduce además a la activación de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y cascadas de transducción de señales RAS.

c-Met

El c-met es un receptor tirosina quinasa que se une al factor de crecimiento de hepatocito (HGF) y regula tanto la motilidad celular como el crecimiento celular. c-met se sobreexpresa en tumores, incluyendo cáncer de tiroides,

estómago, páncreas y colon. El HGF se detecta además alrededor de los tumores, incluyendo las metástasis hepáticas. Esto sugiere que c-met y HGF desempeñan un importante papel en la invasión y metástasis.

Cdk1, Cdk6, Cdk4, Cdk2

Cdk1, Cdk2, Cdk4, y Cdk6 conducen el ciclo celular. La actividad de las CDK se regula por su unión a subunidades específicas tales como ciclinas, factores inhibidores y de ensamblaje. La especificidad de sustrato y momento de las actividades de CDK se dicta por su interacción con ciclinas específicas. Cdk4/ciclina D y son Cdk6/ciclina D son activas en la fase G1, Cdk2/ciclina E y Cdk2/ciclina A en la fase S, y Cdk2/ciclina A y Cdk2/ciclina B en la fase G2/M.

La quinasa tipo 4 dependiente de ciclina (CDK4), desempeña un papel clave para permitir a las células atravesar G1 a la fase de transición S del ciclo celular y se activa constitutivamente en muchos cánceres humanos. El activador de CDK4, ciclina D1, se sobreexpresa y un inhibidor de CDK4, p16, se suprime en una variedad de tumores humanos.

Los inhibidores de Cdk1/Cdk2 que se han desarrollado en forma reversible bloquean las células normales ya sea en la fase G1/S o el límite G2/M. La detención G2/M es generalmente menos adecuadamente tolerada por las células y, por consiguiente, se someten a la muerte celular apoptótica. Ya que se conoce que Hsp90 afecta además las vías de supervivencia celular, este efecto puede ser amplificado adicionalmente con un inhibidor de Hsp90.

Wee-1

La proteína quinasa Wee-1 lleva a cabo la fosforilación inhibidora de CDC2 en la tirosina 15 (Tyr15). Esto se necesita para la activación del punto de regulación de la fase G2 en respuesta al daño del ADN.

Los factores de transcripción de Hsp90 implicados en la proliferación celular y supervivencia incluyen los siguientes:

Mutante p53

P53 es una proteína supresora de tumor que causa la detención del ciclo celular e induce la apoptosis. P53 se muta en aproximadamente la mitad de todos los cánceres. El mutante p53 se asocia con Hsp90 y se regula hacia abajo en líneas de cáncer tratadas con inhibidores de Hsp90, mientras que no se afectaron los niveles de p53 de tipo salvaje.

Receptor de progesterona/receptor de estrógeno/ receptor de andrógeno

En ausencia de hormonas, los receptores de progesterona y andrógenos se unen por Hsp90 en una forma inactiva. Al unirse con sus hormonas homólogas, los receptores sufren cambios conformacionales y la disociación de hsp90. Los receptores de unión de ligandos son entonces capaces de la dimerización, fosforilación y translocación nuclear. Los receptores activados se unen después a elementos de respuesta a hormonas (HRE) dentro de las regiones reguladoras de los genes objetivos involucrados en el mantenimiento de la proliferación celular.

Hif-1a

El factor-1a (HIF-1a) inducible por hipoxia es un factor de transcripción que controla la expresión de los genes que desempeñan un papel en la angiogénesis. HIF-1a se expresa en la mayoría de las metástasis y se conoce que se asocia con la Hsp90. El tratamiento con ansamicina de líneas celulares de carcinoma renal conduce a la ubiquitinación y degradación proteasomal de HIF-1a.

Los inhibidores de Hsp90 son capaces de afectar a un gran número de objetivos importantes para la transducción de señales en la proliferación de células tumorales. Los inhibidores de la transducción de señales que regulan las actividades de un solo objetivo, no pueden ser tan eficaces debido a la redundancia de la vía de señalización y el rápido desarrollo de resistencia.

La regulación de los objetivos múltiples involucrados en los inhibidores de HSP90 de la señalización celular y proliferación celular puede resultar beneficiosa en el tratamiento de un amplio espectro de trastornos proliferativos.

hERG

A finales de los años 1990 un número de fármacos, aprobados por la FDA de los Estados Unidos tuvo que ser retirado de la venta en los Estados Unidos cuando se descubrió que estaban implicados en muertes causadas por el mal funcionamiento del corazón. Se descubrió posteriormente que un efecto secundario de esos fármacos fue el desarrollo de arritmias causadas por el bloqueo de los canales hERG en las células del corazón. El canal hERG es uno de una familia de canales del ión potasio cuyo primer miembro se identificó a finales de los años 1980 en un mutante de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* (ver Jan, L.Y. y Jan, Y.N. (1990). A Superfamily of Ion Channels. *Nature*, 345(6277):672). Las propiedades biofísicas del canal de ión de potasio hERG se describen en Sanguinetti, M.C., Jiang,

C., Curran, M.E., y Keating, M.T. (1995). A Mechanistic Link Between an Inherited and an Acquired Cardiac Arrhythmia: HERG encodes the I_{Kr} potassium channel. *Cell*, 81:299–307, y Trudeau, M.C., Warmke, J.W., Ganetzky, B., y Robertson, G.A. (1995). HERG, a Human Inward Rectifier in the Voltage-Gated Potassium Channel Family. *Science*, 269:92–95.

La eliminación de la actividad bloqueadora de hERG sigue siendo una consideración importante en el desarrollo de cualquier nuevo fármaco.

Materia anterior

EP 0474403 (Eli Lilly) describe una clase de derivados de 4-hidroxibenzamida para tratar la enfermedad inflamatoria del intestino.

EP 0722723 (Eli Lilly) describe una clase de derivados de 4-hidroxibenzamida para tratar la esclerosis múltiple.

EP 0500336 (University of Colorado Foundation) describe una clase de derivados de 4-hidroxibenzamida para tratar la diabetes tipo I.

WO 00/59867 (Pharmacor) describe derivados de hidroxifenil para usar como inhibidores de la integrasa del VIH.

JP 09194450 (Fujirebio) describe derivados de *ortho*-hidroxibenzamida como productos farmacéuticos intermedios.

EP 0486386 describe derivados de benzoil prolina sustituidos.

WO 2005/012297 (Janssen) describe piperidina amida del ácido 4-hidroxi-3-fluorobenzoico como un intermedio en la preparación de compuestos que tienen actividad de modulación de la LTA4 hidrolasa.

WO 2005/000839 (Tanabe) describe morfolina amida del ácido 4-hidroxi-3-bromobenzoico como un intermedio en la preparación de compuestos de acilaminobenzofurano.

El uso de derivados de hidroxibenzamida como productos intermedios sintéticos se describe en US 5310951, JP 49010506, WO 01/36351, WO 98/45255 y WO 97/35999.

EP 0347 168 (Ono Pharmaceutical Co.) describe fenil ésteres para-sustituidos de ácido pivalico como inhibidores de elastasa. Un compuesto particular descrito en este documento es el 3-hidroxi-4-[(N-metil-N-fenil)carbamoil fenil éster de ácido pivalico].

EP 0353753 (Takeda) describe compuestos de amida del ácido benzoico sustituidos que tienen actividad inhibidora del receptor de glutamato.

US 2005/0037922 (Bayer Cropscience) describe varias dimetilamidas y dietilamidas del ácido benzoico hidroxiladas como un protector de los cultivos.

WO 2005/009940 (Leo Pharma) describe compuestos de aminobenzofenona declarados útiles en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias y cánceres.

WO 99/29705 (Glycomed y otros) describe una clase de compuestos glicomiméticos que tienen un número de usos posibles que incluyen el tratamiento del cáncer. Un compuesto específico descrito en WO 99/29705 es el compuesto ácido 2-(2-hidroxi-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-3-carboxílico.

US 4760064 (Otsuka) describe varios derivados de carboestirilo que contienen porciones de benzoilpiperazina sustituidas como agentes cardiotónicos.

WO 2004/072051 (Vernalis) describe compuestos de isoxazol como inhibidores de las proteínas de choque térmico.

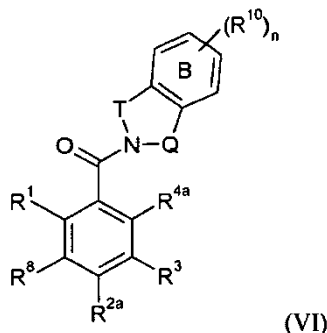
WO 2006/051808 (Kyowa hakko) describe varios derivados del ácido benzoico sustituidos como inhibidores de la proteína de la familia Hsp90.

Sumario de la invención

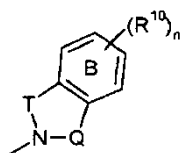
La invención proporciona compuestos, como se define anteriormente en las reivindicaciones adjuntas, que tienen actividad inhibidora o de modulación de la Hsp90, y se prevé que serán útiles en la prevención o tratamiento de afecciones o estados de enfermedad mediados por Hsp90.

Así, por ejemplo, se prevé que los compuestos de la invención serán útiles en aliviar o reducir la incidencia del cáncer.

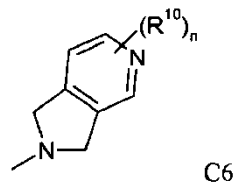
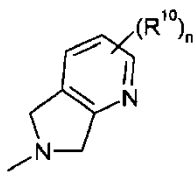
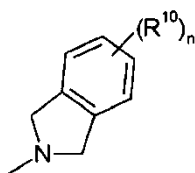
En un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula (VI):



o una sal, solvato, tautómero o N-óxido del mismo; en donde el grupo bicíclico:



es seleccionado de las estructuras C1, C5 y C6:



en donde n es 0, 1, 2 o 3;

R^1 y R^{2a} son ambos hidroxilo;

R^3 es seleccionado de isopropilo, sec-butilo, terc-butilo, 1,2-dimetilalilo, 1,2-dimetilpropilo y ciclopropilo;

R^{4a} es seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro y metoxi;

R^8 es seleccionado de hidrógeno y flúor; y

R^{10} es seleccionado de:

halógeno;

hidroxilo;

trifluorometilo;

ciano;

nitro;

carboxi;

amino;

mono- o di- C_{1-4} hidrocarbamilamino;

grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros anulares; y

un grupo R^a-R^b ; en donde:

R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c o NR^cSO_2 ; y

R^b es seleccionado de hidrógeno; grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros anulares; y C_{1-12} hidrocarbilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di- C_{1-8} hidrocarbamilamino no aromático, y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros anulares y en donde uno o más átomos de carbono del grupo C_{1-12} hidrocarbilo puede ser opcionalmente reemplazado por O, S, SO, SO_2 , NR^c , $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$;

R^c es seleccionado de R^b , hidrógeno y C_{1-4} hidrocarbilo; y

X^1 es O, S o NR^c y X^2 es =O, =S o = NR^c .

La invención proporciona además *entre otros*:

- un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente para el uso en la profilaxis o tratamiento de una afección o estado de enfermedad mediada por Hsp90.
- 5 • El uso de un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una afección o estado de enfermedad mediada por Hsp90.
- 10 • Un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente para el uso en un método para la profilaxis o tratamiento de una afección o estado de enfermedad mediada por Hsp90, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente.
- Un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente para el uso en aliviar o reducir la incidencia de una afección o estado de enfermedad mediada por Hsp90.
- 15 • El uso de un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente para la fabricación de un medicamento para aliviar o reducir la incidencia de una afección o estado de enfermedad mediada por Hsp90.
- Un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente para el uso en un método para aliviar o reducir la incidencia de una afección o estado de enfermedad mediada por Hsp90, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente.
- 20 • Un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente para usar para tratar una enfermedad o afección que comprende o proviene de un crecimiento anormal de la célula en un mamífero.
- El uso de un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección que comprende o proviene de un crecimiento anormal de la célula en un mamífero.
- 25 • Un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente para el uso en un método para tratar una enfermedad o afección que comprende o proviene de un crecimiento anormal de la célula en un mamífero, el método comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente en una cantidad efectiva para inhibir el crecimiento anormal de la célula.
- 30 • Un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente para el uso en aliviar o reducir la incidencia de una afección o enfermedad que comprende o proviene de un crecimiento anormal de la célula en un mamífero.
- 35 • El uso de un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente para la fabricación de un medicamento para aliviar o reducir la incidencia de una afección o enfermedad que comprende o proviene de un crecimiento anormal de la célula en un mamífero.
- Un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente para el uso en un método para aliviar o reducir la incidencia de una afección o enfermedad que comprende o proviene de un crecimiento anormal de la célula en un mamífero, el método comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente en una cantidad efectiva para inhibir el crecimiento anormal de la célula.
- 40 • Un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente para el uso en un método para tratar una enfermedad o afección que comprende o proviene de un crecimiento anormal de la célula en un mamífero, el método comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente en una cantidad efectiva para inhibir la actividad de Hsp90.
- 45 • Un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente para el uso en un método para aliviar o reducir la incidencia de una afección o enfermedad que comprende o proviene de un crecimiento anormal de la célula en un mamífero, el método comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente en una cantidad efectiva para inhibir la actividad de Hsp90.
- 50 • Un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente para el uso como un inhibidor de Hsp90.
- 55 • Un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente para el uso en un método para inhibir Hsp90, el método comprende contactar la Hsp90 con un compuesto inhibidor de la Hsp90 de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente.
- 60 • Un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente para el uso en modular un proceso celular (por ejemplo, división celular) inhibiendo la actividad de la Hsp90.

- Un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente para el uso en un método para modular un proceso celular (por ejemplo, división celular) inhibiendo la actividad de Hsp90 usando un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente.
- 5 • Un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente para el uso en la profilaxis o tratamiento de un estado de enfermedad como se describe en la presente descripción.
- El uso de un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente para la fabricación de un medicamento, en donde el medicamento es para uno o más de los usos definidos en la presente descripción.
- 10 • Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.
- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable en una forma adecuada para la administración oral.
- 15 • Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable en una forma adecuada para la administración parenteral, por ejemplo por administración intravenosa (i.v.).
- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable en una forma adecuada para la administración intravenosa (i.v.) por inyección o infusión.
- 20 • Un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente para su uso en medicina.
- Un compuesto como se define en la presente para cualquiera de los usos y métodos que se exponen anteriormente, y como se describe en otras partes en la presente descripción.
- 25 • Un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente para el uso en el tratamiento o profilaxis de un estado de enfermedad o afección en un paciente que se ha seleccionado y se determina que padece de, o tiene el riesgo de padecer de, una enfermedad o afección que pudiera ser susceptible de tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra la Hsp90.
- 30 • El uso de un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un estado de enfermedad o afección en un paciente que se ha seleccionado y se determina que padece de, o tiene el riesgo de padecer de, una enfermedad o afección que pudiera ser susceptible de tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra la Hsp90.
- 35 • Un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente para el uso en un método para el diagnóstico y tratamiento de una estado de enfermedad o afección mediada por la Hsp90, el método comprende (i) seleccionar un paciente para determinar si una enfermedad o afección que padece el paciente o que pudiera padecer es una que puede ser susceptible de tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra la Hsp90; y (ii) donde se indica la enfermedad o afección a la cual el paciente es así susceptible, después de eso administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) o cualquier subgrupo o ejemplo del mismo como se define en la presente.
- 40

Preferencias y Definiciones Generales

- 45 En esta sección, como en todas las otras secciones de esta solicitud, a menos que el contexto lo indique de cualquier otra forma, las referencias a un compuesto de la fórmula (VI) incluye todos los subgrupos de la fórmula (VI) como se define en la presente, incluyendo las fórmulas (VII), (VIIa) y (VIIb) y el término 'subgrupos' incluye todas las preferencias, modalidades, ejemplos y compuestos particulares definidos en la presente descripción.
- 50 Además, una referencia a un compuesto de la fórmula (VI), (VII), (VIIa) o (VIIb) y los sub-grupos de esta incluye las formas iónica, sales, solvatos, isómeros, tautómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos y formas protegidas de este, como se discute más abajo:— preferentemente, las sales o tautómeros o isómeros o N-óxidos o solvatos de este:— y con mayor preferencia, las sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de este.
- 55 Las preferencias y definiciones generales siguientes aplicarán a cada uno de R^1 a R^8 , R^{10} , R^a , R^b , R^c , X^1 y X^2 y sus varios sub-grupos, sub-definiciones, ejemplos y modalidades a menos que el contexto lo indique de cualquier otra forma.
- 60 Cualquier referencia a la fórmula (VI) en la presente descripción será tomada además para referirse a cualquier sub-grupo de los compuestos dentro de la Fórmula (VI) y cualquier preferencia y ejemplos de los mismos a menos que el contexto lo requiera de cualquier otra forma.

Las referencias a los grupos "carbocíclicos" y "heterocíclicos" como se usa en la presente incluirá, a menos que el contexto lo indique de cualquier otra forma, los sistemas anulares aromáticos y no aromáticos. Así, por ejemplo, el término "grupos carbocíclicos y heterocíclicos" incluye dentro de su alcance sistemas anulares carbocíclicos y heterocíclicos, aromático, no aromático, insaturado, parcialmente saturado y completamente saturado. Generalmente, dichos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener, por ejemplo, 3 a 12 miembros anulares, más generalmente 5 a 10 miembros anulares. Los ejemplos de grupos monocíclicos son grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7, y 8 miembros anulares, más generalmente 3 a 7, por ejemplo 5 a 7, y preferentemente 5 o 6 miembros anulares. Los ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros anulares, y más generalmente 9 o 10 miembros anulares.

El término "bicíclico" como se usa en la presente se refiere a grupos que tienen dos anillos unidos de manera que al menos un miembro anular es compartido por ambos anillos. Así, el grupo bicíclico puede ser un anillo fundido (dos miembros anulares compartidos por ambos anillos), espirocíclicos (un miembro anular compartido por ambos anillos) o un anillo puenteado (tres o más miembros anulares compartidos por ambos anillos).

Los grupos carbocíclicos o heterocíclicos pueden ser grupos arilo o heteroarilo que tienen de 5 a 12 miembros anulares, más generalmente de 5 a 10 miembros anulares. El término "arilo" como se usa en la presente se refiere a un grupo carbocíclico que tiene carácter aromático y el término "heteroarilo" se usa en la presente para denotar un grupo heterocíclico que tiene carácter aromático. Los términos "arilo" y "heteroarilo" abarcan sistemas anulares policíclicos (por ejemplo, bicíclicos) en donde uno o más anillos son no aromáticos, siempre que al menos un anillo sea aromático. En tales sistemas policíclicos, el grupo puede estar unido al anillo aromático, o por un anillo no aromático. Los grupos arilo o heteroarilo pueden ser grupos monocíclicos o bicíclicos y pueden ser insustituídos o sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, uno o más grupos R^{10} como se define en la presente.

El término "grupo no aromático" abarca los sistemas anulares insaturado sin carácter aromático, los sistemas anulares carbocíclicos y heterocíclicos parcialmente saturados y completamente saturados. Los términos "insaturado" y "parcialmente saturado" se refiere a los anillos en donde la estructura anular contiene átomos que comparten más de un enlace de valencia es decir, el anillo contiene al menos un enlace múltiple, por ejemplo, un enlace $C=C$, $C\equiv C$ o $N=C$. Los términos completamente saturado" y "saturado" se refieren a los anillos donde no hay enlaces múltiples entre los átomos del anillo. Los grupos carbocíclicos saturados incluyen los grupos cicloalquilo como se define más abajo. Los grupos carbocíclicos parcialmente saturados incluyen los grupos cicloalquenilo como se define más abajo, por ejemplo, ciclopentenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Un ejemplo adicional de un grupo cicloalquenilo es ciclohexenilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo son los grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros anulares, y más generalmente de cinco a diez miembros anulares. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico cinco miembros o seis miembros o una estructura bicíclica formada a partir de anillos de cinco y seis miembros fusionados o dos anillos de seis miembros fusionados o, a modo de otro ejemplo, dos anillos de cinco miembros fusionados. Cada anillo puede contener hasta aproximadamente cuatro heteroátomos típicamente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente el anillo heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más generalmente hasta 2, por ejemplo, un solo heteroátomo. En una modalidad, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo del anillo de nitrógeno. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o prácticamente no básicos como en el caso de un indol o pirrol nitrógeno. Generalmente el número de átomos de nitrógeno básico presente en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será menor que cinco.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen pero sin limitarse a los grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazan, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen pero sin limitarse a piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina.

Un grupo heteroarilo bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo seleccionado de:

- a) un anillo benceno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo;
- b) un anillo piridina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo;
- c) un anillo pirimidina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos del anillo;
- d) un anillo pirrol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo;
- e) un anillo pirazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos del anillo;
- f) un anillo pirazina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos del anillo;
- g) un anillo imidazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos del anillo;
- h) un anillo oxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos del anillo;
- i) un anillo isoxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos del anillo;
- j) un anillo tiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos del anillo;

- k) un anillo isotiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos del anillo;
 l) un anillo tiofeno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo;
 m) un anillo furano fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo;
 n) un anillo ciclohexilo fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo; y
 o) un anillo ciclopentilo fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo.

Un sub-grupo de los grupos heteroarilo bicíclicos consiste de los grupos (a) a (e) y (g) a (o) anteriores.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros fusionado a otro anillo de cinco miembros incluye pero sin limitarse a imidazotiazol (por ejemplo, imidazo[2,1-b]tiazol) e imidazoimidazol (por ejemplo imidazo[1,2-a]imidazol).

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen pero sin limitarse a los grupos benzfurano, benztiofeno, bencimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina (por ejemplo pirazolo[1,5-a]pirimidina), triazolopirimidina (por ejemplo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina), benzodioxol y pirazolopiridina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]piridina).

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos de seis miembros fusionados incluyen pero sin limitarse a grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromao, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, ftalazina, naftiridina y pteridina.

Un sub-grupo de los grupos heteroarilo comprende los grupos piridilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzfuranilo, benztienilo, cromanilo, tiocromanilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazol, benzotiazolilo y bencisotiazol, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, purinilo (por ejemplo, adenina, guanina), indazolilo, benzodioxolilo, cromenilo, isocromenilo, isocromanilo, benzodioxanilo, quinolizínilo, benzoxazinilo, benzodiazínilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

Los ejemplos de grupos arilo y heteroarilo policíclicos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen tetrahidronaftaleno, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, dihidrobenztieno, dihidrobenzfurano, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano, indolina y grupos indano.

Los ejemplos de grupos arilo carbocíclicos incluyen grupos fenilo, naftilo, indenilo, y tetrahidronaftilo

Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen los grupos heterocíclicos insustituídos o sustituidos (por uno o más grupos R¹⁰) que tienen de 3 a 12 miembros anulares, típicamente 4 a 12 miembros anulares, y más generalmente de 5 a 10 miembros anulares. Tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, y típicamente tienen de 1 a 5 miembros anulares del heteroátomo (más generalmente 1,2,3 ó 4 miembros anulares del heteroátomo) típicamente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Cuando el azufre está presente, éste puede, cuando la naturaleza de los grupos y átomos adyacentes lo permita, existir como -S-, -S(O)- o -S(O)₂-.

Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, porciones de éter cíclicas (por ejemplo, como en tetrahydrofurano y dioxano), porciones de tioéter cíclicas (por ejemplo, como en tetrahydrotiofeno y ditiano), porciones de amina cíclicas (por ejemplo, como en pirrolidina), porciones de amida cíclicas (por ejemplo, como en pirrolidona), tioamidas cíclicas, tioésteres cíclicos, porciones de éster cíclicas (por ejemplo, como en butirólactona), sulfonas cíclicas (por ejemplo, como en sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y combinaciones de los mismos (por ejemplo, morfolina y tiomorfolina y sus S-óxido y S,S-dióxido). Otros ejemplos de grupos heterocíclicos son los que contienen una porción de urea cíclica (por ejemplo, como en imidazolidin-2-ona),

En un subconjunto de grupos heterocíclicos, los grupos heterocíclicos contienen porciones de éter cíclicas (por ejemplo, como en tetrahydrofurano y dioxano), porciones de tioéter cíclicas (por ejemplo, como en tetrahydrotiofeno y ditiano), porciones de amina cíclicas (por ejemplo, como en pirrolidina), sulfonas cíclicas (por ejemplo como en sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y combinaciones de los mismos (por ejemplo, tiomorfolina).

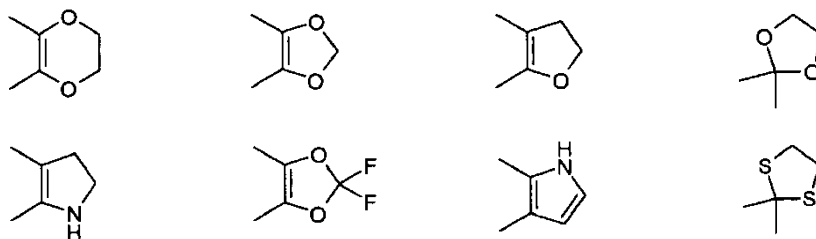
Los ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos no aromáticos incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos de 5-, 6-y 7-miembros. Los ejemplos particulares incluyen morfolina, piperidina (por ejemplo 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, pirano (2H-pirano o 4H-pirano), dihidrotiofeno, dihidropirano, dihydrofurano, dihidrotiazol, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno,

- dioxano, tetrahidropirano (por ejemplo 4-tetrahidro piranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina, y N-alquil piperazinas tal como N-metil piperazina. Otros ejemplos incluyen tiomorfolina y sus S-óxidos y S,S-dióxidos (particularmente tiomorfolina). Aún otros ejemplos incluyen azetidina, piperidona, piperazona, y N-alquil piperidinas tales como N-metil piperidina.
- 5 Un subconjunto preferido de grupos heterocíclicos no aromáticos consiste de grupos saturados tales como azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina S,S-dióxido, piperazina, N-alquil piperazinas, y N-alquil piperidinas.
- 10 Otro subconjunto de grupos heterocíclicos no aromáticos consiste de pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina S,S-dióxido, piperazina y N-alquil piperazinas tal como N-metil piperazina.
- Un subconjunto particular de grupos heterocíclicos consiste de pirrolidina, piperidina, morfolina y N-alquil piperazinas (por ejemplo, N-metil piperazina), y opcionalmente tiomorfolina.
- 15 Los ejemplos de grupos carbocíclicos no aromáticos incluyen grupos cicloalcano tales como ciclohexilo y ciclopentilo, grupos cicloalquenilo tales como ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo, así como ciclohexadienilo, ciclooctatetraeno, tetrahidronaftenilo y decalinilo.
- 20 Los grupos carbocíclicos no aromáticos preferidos son los anillos monocíclicos y con la máxima preferencia anillos monocíclicos saturados.
- Los ejemplos típicos son anillos carbocíclicos saturados de tres, cuatro, cinco y seis miembros, por ejemplo, opcionalmente anillos ciclopentilo y ciclohexilo.
- 25 Un subconjunto de grupos carbocíclicos no aromáticos incluye grupos monocíclicos insustituídos o sustituidos (por uno o más grupos R^{10}) y particularmente grupos monocíclicos saturados, por ejemplo, grupo cicloalquilo. Los ejemplos de tales grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; más típicamente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, particularmente ciclohexilo.
- 30 Los ejemplos adicionales de grupos cíclicos no aromáticos incluyen sistemas anulares puenteados tales como bicicloalcanos y azabicicloalcanos aunque estos sistemas anulares puenteados son generalmente menos preferidos. Por "sistemas anulares puenteados" se entiende los sistemas anulares en los que dos anillos comparten más de dos átomos, ver por ejemplo Advanced Organic Chemistry, de Jerry March, 4ta Edición, Wiley Interscience, páginas 131–133, 1992. Los ejemplos de sistemas anulares puenteados incluyen biciclo[2.2.1]heptano, aza-biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, aza-biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.1]octano y aza-biciclo[3.2.1]octano. Un ejemplo particular de un sistema anular puentado es el grupo 1-aza-biciclo[2.2.2]octan-3-ilo.
- 35 Donde se haga referencia en la presente a los grupos carbocíclicos y heterocíclicos, el anillo carboxílico o heterocíclico puede, a menos que el contexto lo indique de cualquier otra forma, ser insustituído o sustituido por uno o más grupos sustituyentes R^{10} seleccionados de halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di- C_{1-4} hidrocarbamilamino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros anulares; un grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c o NR^cSO_2 ; y R^b es seleccionado de hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros anulares, y un grupo C_{1-12} hidrocarbilo (tal como un grupo C_{1-10} hidrocarbilo) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di- C_{1-8} hidrocarbamilamino no aromático (por ejemplo mono- o di- C_{1-4} hidrocarbamilamino), grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros anulares y en donde uno o más átomos de carbono del grupo C_{1-12} hidrocarbilo (o el grupo C_{1-10} hidrocarbilo) puede ser opcionalmente reemplazado por O, S, SO, SO_2 , NR^c , $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$; R^c es seleccionado de R^b , hidrógeno y C_{1-4} hidrocarbilo; y
- 50 X^1 es O, S o NR^c y X^2 es =O, =S o = NR^c .
- Cuando el grupo sustituyente R^{10} comprende o incluye un grupo carbocíclico o heterocíclico, dicho grupo carbocíclico o heterocíclico puede estar no sustituido o puede estar sustituido en sí mismo con uno o más grupos sustituyentes adicionales R^{10} . En un subgrupo de compuestos de la Fórmula (VI), tales grupos sustituyentes adicionales R^{10} pueden incluir grupos carbocíclicos o heterocíclicos, que típicamente no están sustituidos en sí mismo. En otro subgrupo de compuestos de la Fórmula (VI), dichos sustituyentes adicionales no incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos sino que son de cualquier otra forma seleccionados de los grupos enumerados anteriormente en la definición de R^{10} .
- 55 Los sustituyentes R^{10} pueden ser seleccionados de manera que contengan no más de 20 átomos que no sean hidrógeno, por ejemplo, no más de 15 átomos que no sean hidrógeno, por ejemplo, no más de 12, o 11, o 10, o 9, o 8, o 7, o 6, o 5 átomos que no sean hidrógeno.

Cuando los grupos carbocíclicos y heterocíclicos tienen un par de sustituyentes en el mismo átomo del anillo o

adyacente, los dos sustituyentes pueden ser unidos para formar un grupo cíclico. Así, dos grupo adyacentes R^{10} , junto con los átomos de carbono o heteroátomos a los que se unen pueden formar un anillo heteroarilo de 5 miembros o un anillo carboxíclico o heterocíclico no aromático de 5- o 6-miembros, en donde dichos grupos heteroarilo y heterocíclico contienen hasta 3 miembros anulares del heteroátomo seleccionados de N, O y S. Por ejemplo, un par adyacente de sustituyentes en los átomos de carbono adyacentes de un anillo pueden unirse a través de uno o más heteroátomos y opcionalmente grupos alquileo sustituidos para formar un grupo oxa-, dioxo-, aza-, diaza- o oxa-aza-cicloalquilo fusionado.

Los ejemplos de tales grupos sustituyentes enlazados incluyen:



Los ejemplos de sustituyentes halógeno incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. El flúor y cloro son particularmente preferidos.

En la definición de los compuestos de la Fórmula (VI) anteriormente y como se usa en la presente después, el término "hidrocarbilo" es un término genérico que abarca grupos alifáticos, alicíclicos y aromáticos que tienen una cadena principal toda de carbono y que consiste de átomos de carbono e hidrógeno, excepto donde se declare de cualquier otra forma.

En ciertos casos, como se define en la presente, uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena principal de carbono puede reemplazarse por un átomo o grupo de átomos especificados.

Los ejemplos de grupos hidrocarbilo incluyen grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo carbocíclico, alqueno, alquino, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, y aralquilo carbocíclico, aralqueno y aralquino. Dichos grupos pueden ser no sustituidos o, donde se indique, sustituidos por uno o más sustituyentes como se define en la presente. Los ejemplos y preferencias expresadas más abajo aplican a cada uno de los grupos sustituyentes hidrocarbilo o grupos sustituyentes que contienen hidrocarbilo referidos en las diferentes definiciones de sustituyentes por los compuestos de la Fórmula (VI) a menos que el contexto lo indique de cualquier otra forma.

El prefijo " C_{x-y} " (donde x y y son enteros) como se usa en la presente se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. Así, un grupo C_{1-4} hidrocarbilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y un grupo C_{3-6} cicloalquilo contiene de 3 a 6 átomos de carbono, y así sucesivamente.

El término "hidrocarbilo acíclico" (por ejemplo, como en " C_{1-5} hidrocarbilo acíclico") como se usa en la presente se refiere a grupos hidrocarbilo no cíclicos y en particular a grupos alquilo, alqueno y alquino como se define en la presente.

El término "mono- o di- C_{1-5} hidrocarbilamino" como se usa en la presente se refiere a un grupo amina monosustituido o disustituido que porta uno o dos grupos sustituyentes hidrocarbilo que cada uno contiene de 1 a 5 átomos de carbono.

Los grupos hidrocarbilo no aromáticos preferidos son grupos saturados tales como grupos alquilo y cicloalquilo.

Generalmente, a modo de ejemplo, los grupos hidrocarbilo pueden tener hasta diez átomos de carbono (y más típicamente hasta ocho átomos de carbono), a menos que el contexto lo requiera de cualquier otra forma. Dentro del subconjunto de grupos hidrocarbilo que tienen 1 a 10 átomos de carbono, los ejemplos particulares son C_{1-8} grupos hidrocarbilo o grupos C_{1-6} hidrocarbilo, tales como los grupos C_{1-4} hidrocarbilo (por ejemplo, los grupos C_{1-3} hidrocarbilo o grupos C_{1-2} hidrocarbilo o grupos C_{2-3} hidrocarbilo o grupos C_{2-4} hidrocarbilo), los ejemplos específicos son cualquier valor individual o combinación de valores seleccionados de los grupos C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 y C_{10} hidrocarbilo.

El término "alquilo" cubre los grupos alquilo de cadena recta y cadena ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil butilo, 3-metil butilo, y n-hexilo y sus isómeros. Dentro del subconjunto de grupos alquilo que tienen 1 a 8 átomos de carbono, los ejemplos particulares son grupos C_{1-6} alquilo, tales como grupos C_{1-4} alquilo (por ejemplo, grupos C_{1-3} alquilo o grupos C_{1-2} alquilo o grupos C_{2-3} alquilo o grupos C_{2-4} alquilo).

- Los ejemplos de grupos cicloalquilo son los derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano. Dentro del subconjunto de grupos cicloalquilo el grupo cicloalquilo tendrá de 3 a 10 átomos de carbono, más típicamente 3 a 8 átomos de carbono, los ejemplos particulares son grupos C_{3-6} cicloalquilo.
- Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero sin limitarse a, etenil (vinil), 1-propenilo, 2-propenilo (alil), isopropenilo, butenilo, buta-1,4-dienilo, pentenilo, y hexenilo. Dentro del subconjunto de grupos alquenilo, el grupo alquenilo tendrá 2 a 10 átomos de carbono, más típicamente 2 a 8 átomos de carbono, los ejemplos particulares son grupos C_{2-6} alquenilo, tales como grupos C_{2-4} alquenilo.
- Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero sin limitarse a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo y ciclohexenilo. Dentro del subconjunto de grupos cicloalquenilo, los grupos cicloalquenilo tienen de 3 a 10 átomos de carbono, más típicamente 3 a 8 átomos de carbono, y los ejemplos particulares son grupos C_{3-6} cicloalquenilo.
- Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero sin limitarse a, grupos etinilo y 2-propinilo (propargilo). Dentro del subconjunto de grupos alquinilo que tienen 2 a 10 átomos de carbono, más típicamente 2 a 8 átomos de carbono, los ejemplos particulares son grupos C_{2-6} alquinilo, tales como grupos C_{2-4} alquinilo.
- Los ejemplos de grupos aril carbocíclicos incluyen los grupos fenilo sustituido y no sustituidos.
- Los ejemplos de grupos cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, aralquilo carbocíclicos, aralquenilo y aralquinilo incluyen grupos fenetilo, bencilo, estirilo, feniletinilo, ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo y ciclopentenilmetilo.
- Los términos C_{1-12} hidrocarbilo, C_{1-10} hidrocarbilo y C_{1-8} hidrocarbilo como se usa en la presente abarca los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, fenilo, bencilo y feniletil en donde las preferencias por y los ejemplos de cada uno de los grupos antes mencionados son como se definió anteriormente. Dentro de esta definición, los grupos particulares hidrocarbilo son los grupos alquilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo y feniletilo (por ejemplo, 1-feniletilo o 2-feniletilo), un subconjunto de grupos hidrocarbilo que consiste de grupos alquilo y cicloalquilo y en particular los grupos C_{1-4} alquilo y cicloalquilo tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo y ciclobutilo.
- El término C_{1-4} hidrocarbilo como se usa en la presente abarca los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo en donde las preferencias por y los ejemplos de los grupos antes mencionados son como se definió anteriormente. Dentro de esta definición, los grupos C_{1-4} hidrocarbilo particulares son los grupos alquilo y cicloalquilo, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo y ciclobutilo.
- Cuando está presente, y donde se indique, un grupo hidrocarbilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, oxo, alcoxi, carboxi, halógeno, ciano, nitro, amino, mono- o di- C_{1-4} hidrocarbilamino, y grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 3 a 12 (típicamente 3 a 10 y más generalmente 5 a 10) miembros anulares. Los sustituyentes preferidos incluyen halógeno tal como flúor. Así, por ejemplo, el grupo hidrocarbilo sustituido puede ser un grupo perfluorado o parcialmente fluorado tales como difluorometilo o trifluorometilo. En una modalidad, los sustituyentes preferidos incluyen grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen 3-7 miembros anulares, más generalmente 3, 4, 5 o 6 miembros anulares.
- Donde se indique, uno o más átomos de carbono de un grupo hidrocarbilo puede ser opcionalmente reemplazado por O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹ o X¹C(X²)X¹ (o un sub-grupo del mismo) en donde X¹ y X² son como se definieron anteriormente, siempre que al menos se mantenga un átomo de carbono del grupo hidrocarbilo. Por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono del grupo hidrocarbilo puede reemplazarse por uno de los átomos o grupos enumerados, y los átomos o grupos de reemplazo pueden ser iguales o diferentes. Generalmente, el número de átomos de carbono lineales o de la cadena principal reemplazados corresponderá con el número de átomos de carbono lineales o de la cadena principal en el grupo que los reemplaza. Los ejemplos de grupos en los que uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo han sido reemplazados por un átomo o grupo de reemplazo como se definió anteriormente incluye éteres y tioéteres (C reemplazado por O o S), amidas, ésteres, tioamidas y tioésteres (C-C reemplazado por X¹C(X²) o C(X²)X¹), sulfonas y sulfóxidos (C reemplazado por SO o SO₂), aminas (C reemplazado por NR^c). Otros ejemplos incluyen ureas, carbonatos y carbamatos (C-C-C reemplazado por X¹C(X²)X¹).
- Donde un grupo amino tiene dos sustituyentes hidrocarbilo, ellos pueden, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, y opcionalmente con otro heteroátomo tal como nitrógeno, azufre, u oxígeno, unirse para formar una estructura anular de 4 a 7 miembros anulares, más generalmente 5 a 6 miembros anulares.
- El término "aza-cicloalquilo" como se usa en la presente se refiere a un grupo cicloalquilo en el cual uno de los miembros anulares del carbono se reemplaza por un átomo de nitrógeno. Así, los ejemplos de grupos aza-cicloalquilo

- incluyen piperidina y pirrolidina. El término "oxa-cicloalquilo" como se usa en la presente se refiere a un grupo cicloalquilo en el cual uno de los miembros anulares del carbono se reemplaza por un átomo de oxígeno. Así, los ejemplos de grupos oxa-cicloalquilo incluyen tetrahidrofurano y tetrahidropirano. De manera análoga, los términos "diaz-cicloalquilo", "diox-cicloalquilo" y "aza-oxa-cicloalquilo" se refieren respectivamente a grupos cicloalquilo en los que dos miembros anulares del carbono se reemplazan por dos átomos de nitrógeno, o por dos átomos de oxígeno, o por un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno. Así, en un grupo oxa-C₄₋₆ cicloalquilo, habrá de 3 a 5 miembros anulares de carbono y un miembro anular de oxígeno. Por ejemplo, un grupo oxa-ciclohexilo es un grupo tetrahidropiranilo.
- La definición "R^a-R^b" como se usa en la presente, ya sea con relación a los sustituyentes presentes en una porción carbocíclica o heterocíclica, o con relación a otros sustituyentes presentes en otras localizaciones en los compuestos de la Fórmula (VI), incluye *entre otros* los compuesto en donde R^a es seleccionado de un enlace, O, CO, OC(O), SC(O), NR^cC(O), OC(S), SC(S), NR^cC(S), OC(NR^c), SC(NR^c), NR^cC(NR^c), C(O)O, C(O)S, C(O)NR^c, C(S)O, C(S)S, C(S)NR^c, C(NR^c)O, C(NR^c)S, C(NR^c)NR^c, OC(O)O, SC(O)O, NR^cC(O)O, OC(S)O, SC(S)O, NR^cC(S)O, OC(NR^c)O, SC(NR^c)O, NR^cC(NR^c)O, OC(O)S, SC(O)S, NR^cC(O)S, OC(S)S, SC(S)S, NR^cC(S)S, OC(NR^c)S, SC(NR^c)S, NR^cC(NR^c)S, OC(O)NR^c, SC(O)NR^c, NR^cC(O)NR^c, OC(S)NR^c, SC(S)NR^c, NR^cC(S)NR^c, OC(NR^c)NR^c, SC(NR^c)NR^c, NR^cC(NR^c)NR^c, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c y NR^cSO₂ en donde R^c es como se definió anteriormente.
- La porción R^b puede ser hidrógeno o puede ser un grupo seleccionado de grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros anulares (típicamente 3 a 10 y más generalmente de 5 a 10), y un grupo C₁₋₈ hidrocarbilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente. Los ejemplos de los grupos hidrocarbilo, carbocíclicos y heterocíclicos son como se expusieron anteriormente.
- Cuando R³ es O y R^b es un grupo C₁₋₁₀ hidrocarbilo, R^a y R^b juntos forman un grupo hidrocarbilo. Los grupos hidrocarbilo preferidos incluyen hidrocarbilo saturado tal como alcoxi (por ejemplo, C₁₋₆ alcoxi, más generalmente C₁₋₄ alcoxi tal como etoxi y metoxi, particularmente metoxi), cicloalcoxi (por ejemplo, C₃₋₆ cicloalcoxi tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo) y cicloalquilalcoxi (por ejemplo, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₂ alcoxi tal como ciclopropilmetoxi).
- Los grupos hidrocarbilo pueden ser sustituidos por varios sustituyentes como se define en la presente. Por ejemplo, los grupos alcoxi pueden ser sustituidos por halógeno (por ejemplo, como en difluorometoxi y trifluorometoxi), hidroxi (por ejemplo, como en hidroxietoxi), C₁₋₂ alcoxi (por ejemplo, como en metoxietoxi), hidroxi-C₁₋₂ alquilo (como en hidroxietoxietoxi) o un grupo cíclico (por ejemplo, un grupo cicloalquilo o grupo heterocíclico no aromático como se definió anteriormente). Los ejemplos de grupos alcoxi que portan un grupo heterocíclico no aromático como un sustituyente son aquellos en los cuales el grupo heterocíclico es una amina cíclica saturada tal como morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina, C₁₋₄-alquil-piperazinas, C₃₋₇-cicloalquil-piperazinas, tetrahidropirano o tetrahidrofurano y el grupo alcoxi es un grupo C₁₋₄ alcoxi, más típicamente un grupo C₁₋₃alcoxi tal como metoxi, etoxi o n-propoxi.
- Los grupos alcoxi pueden ser sustituidos por un grupo monocíclico tal como pirrolidina, piperidina, morfolina y piperazina y derivados N-sustituidos de los mismos tales como N-bencilo, N-C₁₋₄ acilo y N-C₁₋₄ alcocarbonilo. Los ejemplos particulares incluyen pirrolidinoetoxi, piperidinoetoxi y piperazinoetoxi.
- Cuando R^a es un enlace y R^b es un grupo C₁₋₁₀ hidrocarbilo, los ejemplos de grupos hidrocarbilo R^a-R^b son como se definieron anteriormente. Los grupos hidrocarbilo pueden ser grupos saturados tales como cicloalquilo y alquilo y los ejemplos particulares de esos grupos incluyen metilo, etilo y ciclopropilo. Los grupos hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo) pueden ser sustituidos por varios grupos y átomos como se define en la presente. Los ejemplos de grupos alquilo sustituidos incluyen grupos alquilo sustituidos por uno o más átomos de halógeno tales como flúor y cloro (los ejemplos particulares incluyen bromoetilo, cloroetil y trifluorometilo), o hidroxi (por ejemplo, hidroximetilo e hidroxietilo), C₁₋₁₀ aciloxi (por ejemplo, acetoximetilo y benciloximetilo), amino y mono- y dialquilamino (por ejemplo, aminoetilo, metilaminoetilo, dimetilaminometilo, dimetilaminoetil y terc-butilaminometil), alcoxi (por ejemplo, C₁₋₂alcoxi tal como metoxi - como en metoxietilo), y grupos cíclicos tales como grupos cicloalquilo, grupos arilo, grupos heteroarilo y grupos heterocíclicos no aromáticos como se definieron anteriormente).
- Los ejemplos particulares de grupos alquilo sustituidos por un grupo cíclico son aquellos en donde el grupo cíclico es una amina cíclica saturada tal como morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina, C₁₋₄-alquil-piperazinas, C₃₋₇-cicloalquil-piperazinas, tetrahidropirano o tetrahidrofurano y el grupo alquilo es un grupo C₁₋₄ alquilo, más típicamente un grupo C₁₋₃ alquilo tal como metilo, etilo o n-propilo. Los ejemplos específicos de grupos alquilo sustituidos por un grupo cíclico incluyen pirrolidinometilo, pirrolidinopropilo, morfolinometilo, morfolinoetilo, morfolinopropilo, piperidinimetilo, piperazinometil y formas N-sustituidas de los mismos como se define en la presente.
- Los ejemplos particulares de grupos alquilo sustituidos por grupos arilo y grupos heteroarilo incluyen grupos bencilo y piridilmetilo.
- Cuando R^a es SO₂NR^c, R^b puede ser, por ejemplo, hidrógeno o un grupo C₁₋₈ hidrocarbilo opcionalmente sustituido, o un grupo carbocíclico o heterocíclico. Los ejemplos de R^a-R^b donde R^a es SO₂NR^c incluyen grupos aminosulfonilo, C₁₋₄

alquilaminosulfonilo y di-C₁₋₄ alquilaminosulfonilo, y sulfonamidas formadas a partir de un grupo amino cíclico tal como piperidina, morfolina, pirrolidina, o una piperazina opcionalmente N-sustituida tal como N-metil piperazina.

Los ejemplos de grupos R^a-R^b donde R^a es SO₂ incluyen alquilsulfonilo, heteroarilsulfonilo y arilsulfonilo, particularmente grupos arilo y heteroaril sulfonilo monocíclicos. Los ejemplos particulares incluyen metilsulfonilo, fenilsulfonilo y toluenosulfonilo.

Cuando R^a es NR^c, R^b puede ser, por ejemplo, hidrógeno o un grupo C₁₋₁₀ hidrocarbilo opcionalmente sustituido, o un grupo carbocíclico o heterocíclico. Los ejemplos de R^a-R^b donde R^a es NR^c incluyen amino, C₁₋₄ alquilamino (por ejemplo metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, *terc*-butilamino), di-C₁₋₄ alquilamino (por ejemplo dimetilamino y dietilamino) y cicloalquilamino (por ejemplo ciclopropilamino, ciclopentilamino y ciclohexilamino).

Modalidades específicas de y Preferencias para R¹ a R¹⁰

R¹ & R^{2a}

R¹ y R^{2a} son ambos hidroxilo.

R⁸

R⁸ es seleccionado de hidrógeno y flúor. Preferentemente R⁸ es hidrógeno.

R³

R³ es seleccionado de isopropilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, 1,2-dimetilalilo, 1,2-dimetilpropilo y ciclopropilo.

En una modalidad particular, R³ es seleccionado de isopropilo y *terc*-butilo.

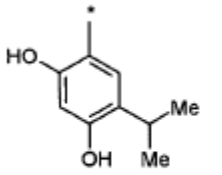
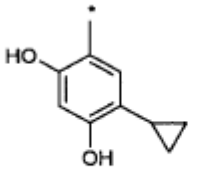
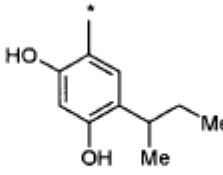
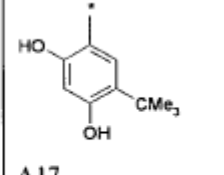
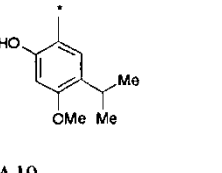
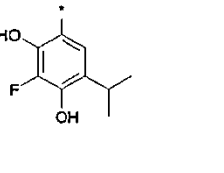
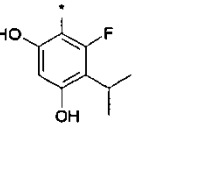
R^{4a}

R^{4a} es seleccionado de hidrógeno, metoxi, flúor y cloro.

Preferentemente R^{4a} es hidrógeno.

Los ejemplos particulares del anillo fenilo que contiene las porciones R¹, R^{2a}, R³ y R^{4a} son como se establecen en la Tabla 1. El punto de unión del grupo carbonilo se indica por medio de un asterisco.

Tabla 1

 A13	 A15	 A16	 A17
 A19	 A22	 A23	

Una porción fenilo particularmente preferida es el grupo A 13.

R¹⁰

En un sub-grupo de los compuestos, el grupo heterocíclico bicíclico es insustituido o es sustituido por uno, dos o tres (preferentemente uno o dos) sustituyentes seleccionados de un grupo R^{10a} que consiste de halógeno, hidroxilo, amino y un grupo R^a-R^b donde R^a es seleccionado de un enlace, O, CO, $C(O)O$, $C(O)NR^c$, $NR^cC(O)$, $NR^cC(O)O$, NR^c , SO, SO_2 , $SONR^c$, y SO_2NR^c ; y R^b es seleccionado de hidrógeno; grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen 5 o 6 miembros anulares; y C_{1-10} hidrocarbilo (por ejemplo C_{1-8} hidrocarbilo tal como C_{1-8} alquilo o C_{3-7} cicloalquilo) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, oxo, amino, mono- o di- C_{1-8} hidrocarbilamino no aromático, (por ejemplo, mono- o di- C_{1-4} hidrocarbilamino), carboxi, y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros anulares, y en donde uno o más de los átomos de carbono del grupo C_{1-8} hidrocarbilo puede ser opcionalmente reemplazado por O, S, $C(O)O$, $C(O)NR^c$ o NR^c .

Dentro de este sub-grupo de compuestos y los sub-grupos, preferencias y ejemplos de los mismos, donde se indique que uno o más de los átomos de carbono del grupo C_{1-8} hidrocarbilo puede ser opcionalmente reemplazado por O, S, $C(O)O$, $C(O)NR^c$ o NR^c , la orientación de los grupos éster y amida puede ser en cualquier dirección a menos que se indique lo contrario.

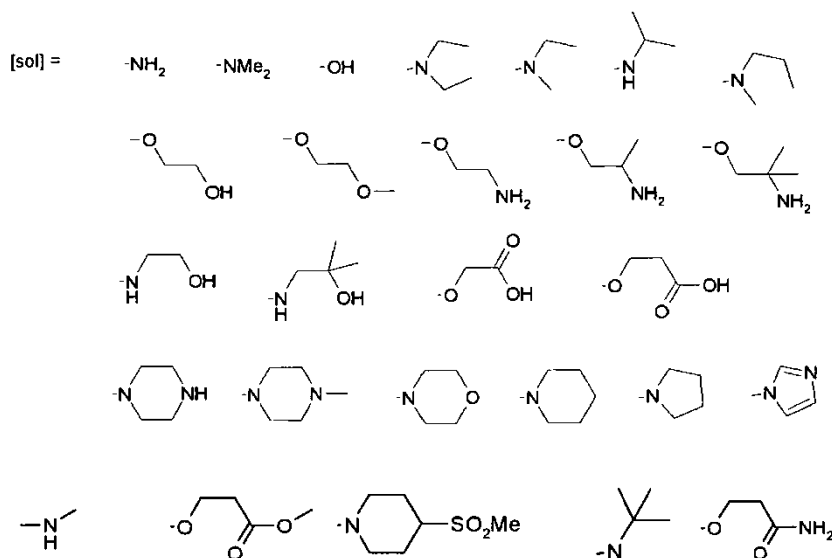
En los sub-grupos anteriores, cuando R^b es un grupo carbocíclico o heterocíclico, los grupos carbocíclicos o heterocíclicos pueden ser sustituidos por uno o más sustituyentes R^{10} como se define en la presente. Por ejemplo, cuando R^b es un grupo carbocíclico o heterocíclico, el grupo carbocíclico o heterocíclico puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de CO_2R^{14} en donde R^{14} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o C_{1-2} alcoxi;

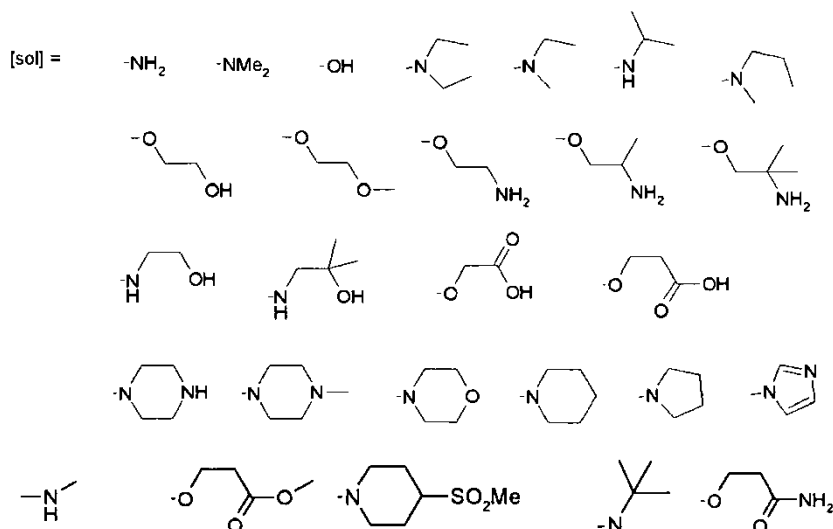
C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido por hidroxilo o C_{1-2} alcoxi; o

un grupo [sol], $CH_2[sol]$, $C(O)[sol]$, $OCH_2CH_2[sol]$ o $OCH_2CH_2CH_2[sol]$ donde [sol] es como se define más abajo.

En un sub-grupo más particular, el grupo heterocíclico bicíclico es insustituido o es sustituido por uno, dos o tres (preferentemente uno o dos) sustituyentes seleccionados de un grupo R^{10b} que consiste de halógeno, OH, NH_2 , CH_2OH , CH_2NH_2 , O- C_{1-6} -alquilo, NH- C_{1-6} alquilo, arilo, heteroarilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterociclilo, O-heteroarilo, O- C_{3-7} cicloalquilo, O-heterocicloalquilo, $C(=O)C_{1-6}$ alquilo, $C(=O)OC_{1-6}$ alquilo, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NHC_{1-6}$ alquilo, $C(=O)N(C_{1-6} alquilo)_2$, $NH(C_{1-6} alquilo)$, $N(C_{1-6} alquilo)_2$, $NC(=O)C_{1-6}$ alquilo, C_6 arilo, OC_6 arilo, $C(=O)C_6$ arilo, $C(=O)OC_6$ arilo, $C(=O)NHC_6$ arilo, $C(=O)N(C_6 arilo)_2$, $NH(C_6 arilo)$, $N(C_6 arilo)_2$, $NC(=O)C_6$ arilo, C_{5-6} heterociclilo, OC_{5-6} heterociclilo, $C(=O)C_{5-6}$ heterociclilo, $C(=O)OC_{5-6}$ heterociclilo, $C(=O)NHC_{5-6}$ heterociclilo, $C(=O)N(C_{5-6} heterociclilo)_2$, $NH(C_{5-6} heterociclilo)$, $N(C_{5-6} heterociclilo)_2$, $NC(=O)C_{5-6}$ heterociclilo, C_{5-6} arilo, $S(=O)C_{1-6}$ alquilo, $S(=O)N-C_{1-6}$ alquilo y SO_2N-C_{1-6} alquilo; y un grupo [sol], $CH_2[sol]$ o $OCH_2CH_2[sol]$ donde [sol] es seleccionado de los siguientes grupos.



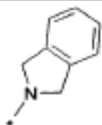
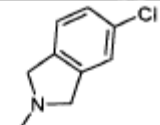
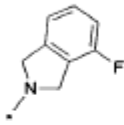
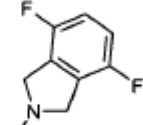
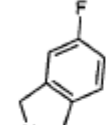
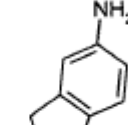
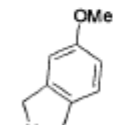
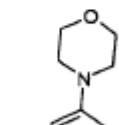
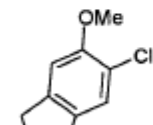
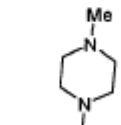
En otro sub-grupo de compuestos, el anillo bicíclico es insustituido o es sustituido por 1, 2 o 3 (por ejemplo, 1 o 2, por ejemplo 1) grupos R^{10c} donde R^{10c} es un grupo [sol], $CH_2[sol]$ o $OCH_2CH_2[sol]$ donde [sol] es seleccionado de los siguientes grupos.

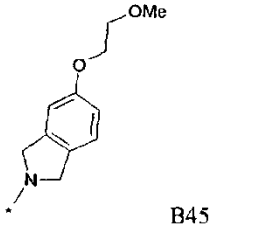
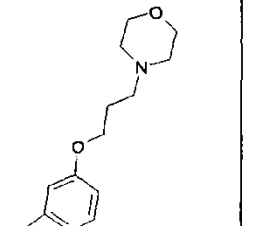
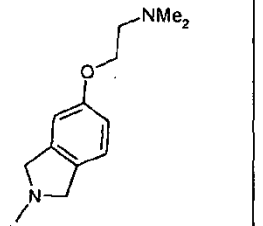
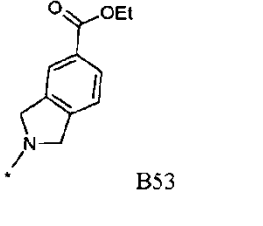
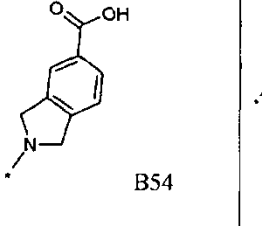
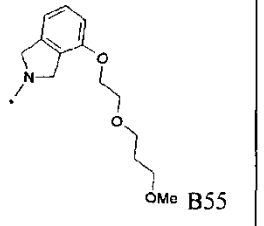
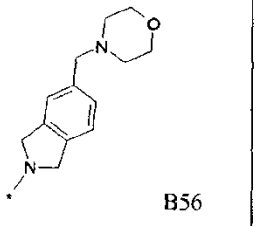
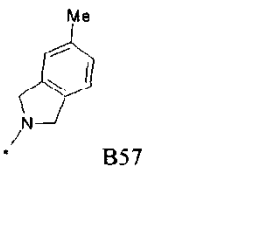
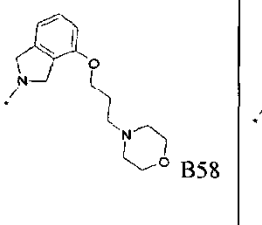
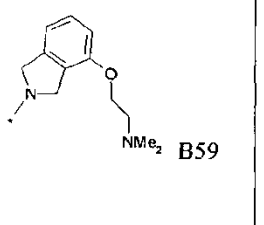
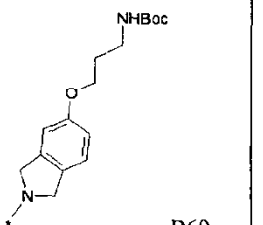
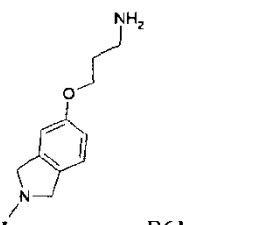
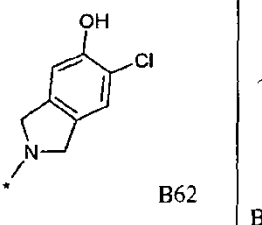
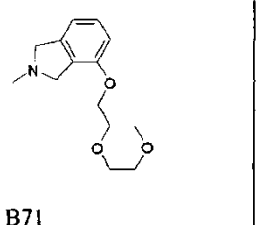
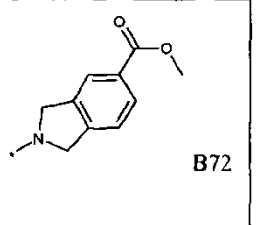
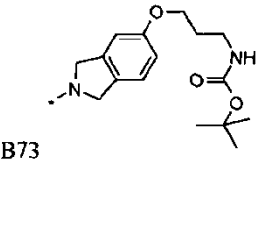
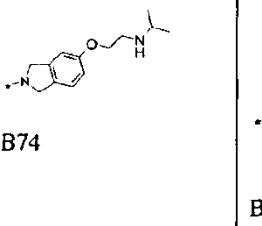
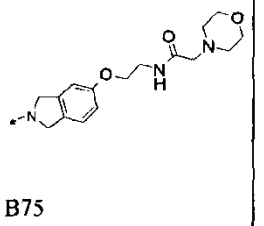
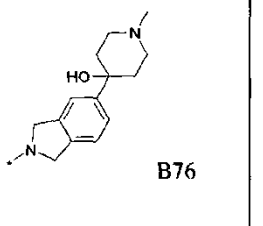


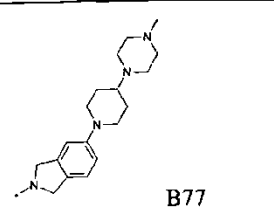
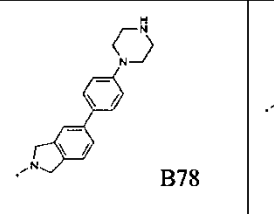
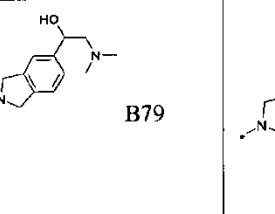
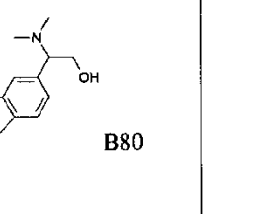
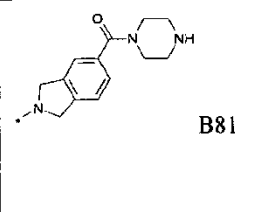
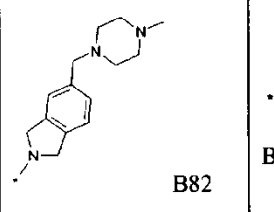
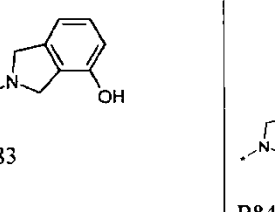
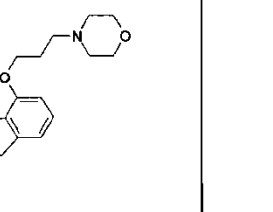
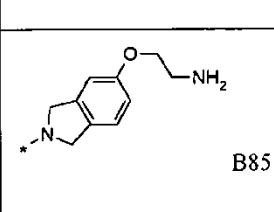
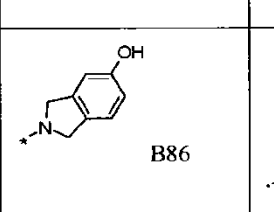
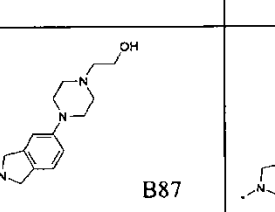
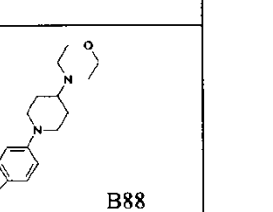
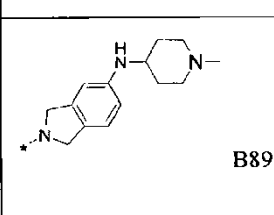
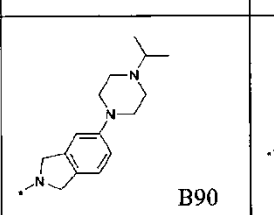
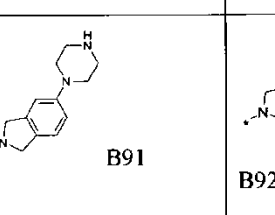
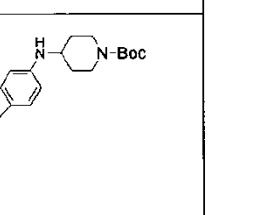
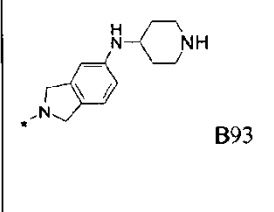
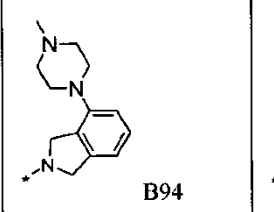
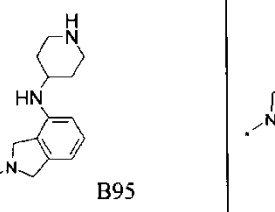
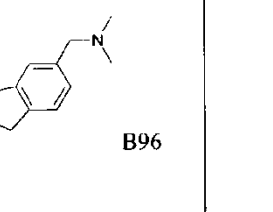
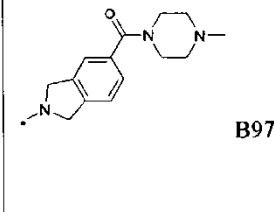
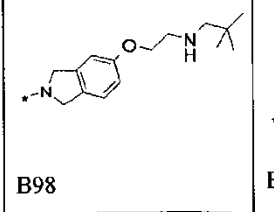
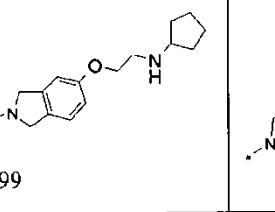
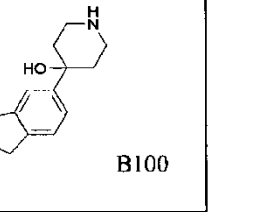
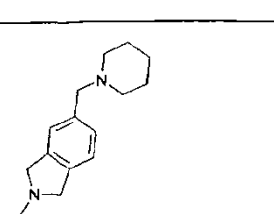
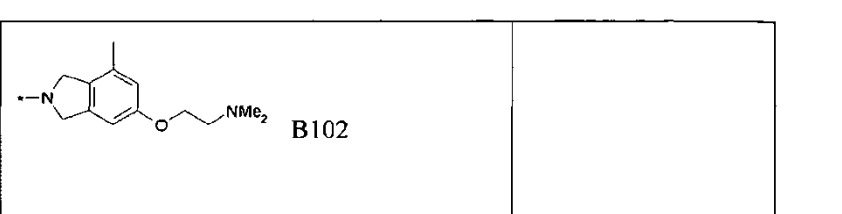
5 y en donde (i) R^{10c} es opcionalmente seleccionado además de un grupo $OCH_2CH_2CH_2[sol]$ y/o (ii) [sol] es seleccionado adicionalmente de NHR^{11} en donde R^{11} es COR^{12} o R^{12} y R^{12} es C_{1-4} alquilo, arilo o aril- C_{1-4} alquilo.

En otro sub-grupo de compuestos, el anillo bicíclico es insustituido o es sustituido por uno o dos sustituyentes R^{10cc} donde R^{10cc} es seleccionado de:

- 10 halógeno;
 CO_2R^{14} en donde R^{14} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;
 C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido por hidróxido o C_{1-2} alcoxi;
 C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido por hidróxido o C_{1-2} alcoxi; o
15 un grupo [sol], $CH_2[sol]$, $C(O)[sol]$, $OCH_2CH_2[sol]$ o $OCH_2CH_2CH_2[sol]$ donde [sol] es seleccionado de los siguientes grupos

 B8			 B35
 B36	 B37	 B38	 B39
 B40	 B41	 B42	 B43

 B45	 B46		 B48
 B53	 B54	 B55	 B56
 B57	 B58	 B59	 B60
 B61	 B62	 B71	 B72
 B73	 B74	 B75	 B76

5 Un grupo bicíclico preferido es el grupo B8.

Un conjunto adicional de grupos bicíclicos preferidos consiste de los grupos B8, B35, B36, B37, B38, B39, B40, B41, B42, B43, B45, B46, B48, B53, B54, B55, B55, B57, B58, B59, B60, B61 y B62.

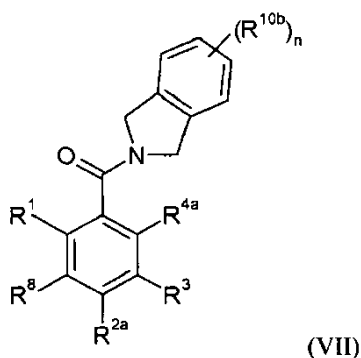
Un conjunto adicional de grupos bicíclico preferidos consiste de los grupos B8, B35, B36, B37, B38, B39, B40, B41, B42, B43, B45, B46, B48, B53, B54, B55, B56, B57, B58, B59, B60, B61 y B62

- 5 Otro conjunto de grupos preferidos consiste de B8, B35, B36, B37, B38, B39, B40, B41, B42, B43, B45, B46, B48, B53, B54, B55, B56, B57, B58, B59, B60, B61, B62, B71, B72, B74, B75, B76, B77, B78, B79, B80, B81, B82, B83, B85, B86, B87, B93, B94, B95, B97, B98, B99, B100 y B101.

- 10 Un subconjunto adicional de grupos bicíclicos consiste de B43, B46, B48, B76, B82, B89, B91 y B96. Dentro de este subconjunto, los grupos más preferidos son los grupos B43, B46, B48, B76, B82, B89 y B91, con B76, B82 y B89 siendo particularmente preferidos.

Sub-grupos particulares y preferidos.

- 15 Dentro de la Fórmula (VI), un grupo particular de compuestos pueden representarse por la Fórmula (VII):

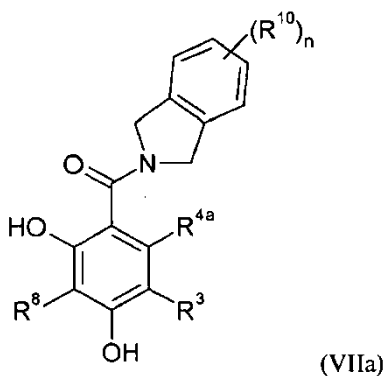


o sales, tautómeros, solvatos y N-óxidos de los mismos;

- 20 en donde R^1 , R^{2a} , R^3 , R^{4a} , R^8 y R^{10b} son como se definen en la presente y n es 0, 1, 2 ó 3 (con mayor preferencia 0, 1 ó 2, por ejemplo 0 ó 1).

- 25 Dentro de la Fórmulas (VI) y (VII), el sustituyente R^{10b} está ausente ($n=0$) o es seleccionado de los grupos R^{10c} y R^{10d} y los sub-grupos (sub-conjunto) y ejemplos de los mismos como se define en la presente, en donde el sub-grupo R^{10d} consiste de los miembros del sub-grupo R^{10c} y fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciano, metilo, etilo, ciclopropilo, hidroxilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, metoxi, etoxi, hidroxietilo, hidroxietilo, etoxycarbonilo, metoxycarbonilo, aminocarbonilo, oxo, metoximetilo, carboxi, fenilo, C_{1-2} alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, acetilo, metilsulfonilo y piridilo. Dentro de este sub-grupo, un sub-conjunto de sustituyentes incluye metilo, etilo, cloro, fluoro, hidroxilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, metoxi, etoxi, hidroximetilo, ciclopropilo, hidroxietilo, etoxycarbonilo, metoxycarbonilo, aminocarbonilo, oxo, metoximetilo y acetilo.

Un grupo particular de compuestos de la invención dentro de la Fórmula (VI) se representa por la Fórmula (VIIa):

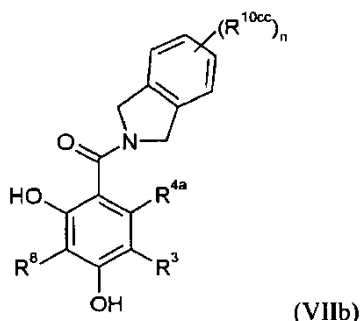


o sales, tautómeros, solvatos y N-óxidos de los mismos;

- 40 en donde R^3 , R^{4a} , R^8 , n y R^{10} son como se definen en la presente.

Dentro de la Fórmula (VIIa), R^{10} puede ser seleccionado de, por ejemplo, uno, dos o tres grupos R^{10a} o R^{10b} o R^{10c} o R^{10cc} o R^{10d} y sub-grupos (sub-conjuntos) y ejemplos de los mismos como se define en la presente.

5 Un grupo preferido de los compuestos de la invención dentro de la Fórmula (VII) se representa por la Fórmula (VIIb):



o sales, tautómeros, solvatos y N-óxidos de los mismos;

en donde R^3 , R^{4a} , R^8 y n son como se definen en la presente; y R^{10cc} es seleccionado de:

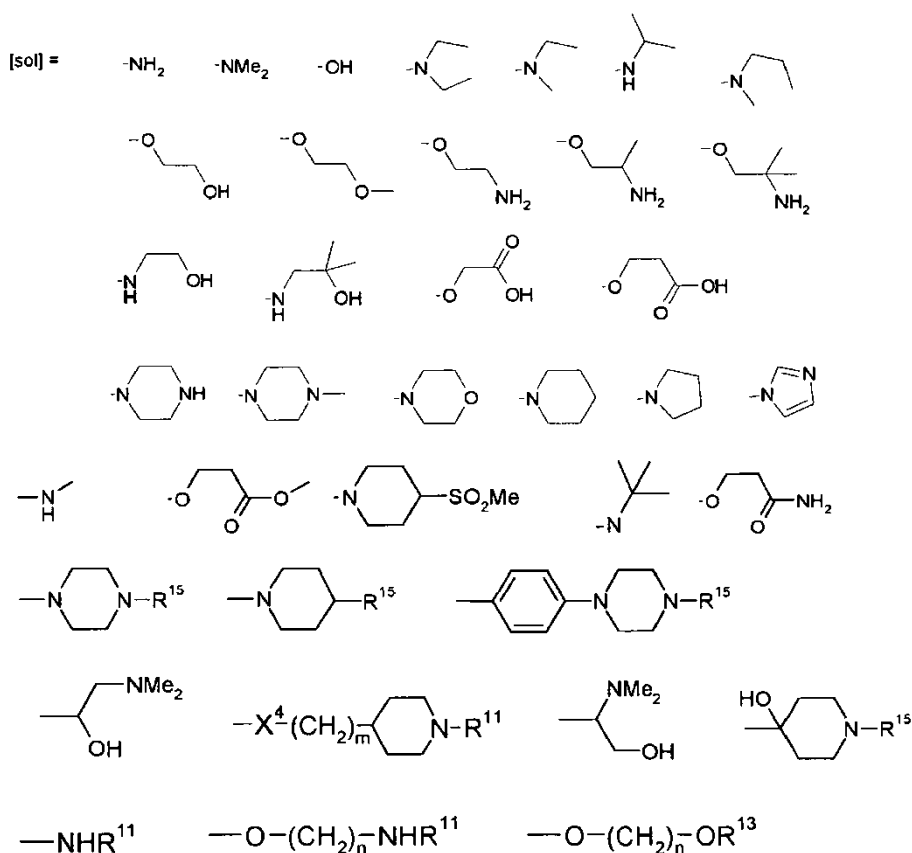
halógeno;

CO_2R^{14} en donde R^{14} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o C_{1-2} alcoxi;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido por hidroxilo o C_{1-2} alcoxi; o

un grupo [sol], $CH_2[sol]$, $C(O)[sol]$, $OCH_2CH_2[sol]$ o $OCH_2CH_2CH_2[sol]$ donde [sol] es seleccionado de los siguientes grupos

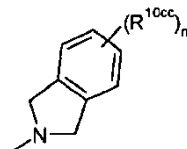


en donde X^4 es NH u O, m es 0 ó 1, n es 1, 2 ó 3, R^{11} es hidrógeno, COR^{12} , $C(O)OR^{12}$ o R^{12} ; R^{12} es C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, arilo, aril- C_{1-6} alquilo o CH_2R^{15} , y R^{15} es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo,

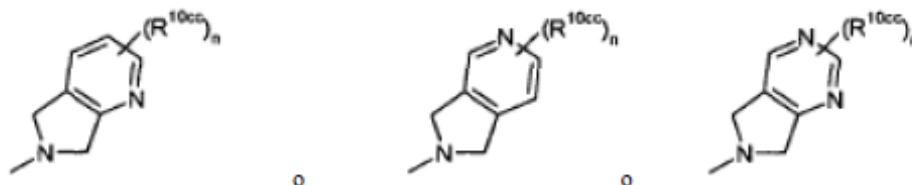
hidroxi-C₁₋₆ alquilo, piperidina, N-C₁₋₆ alquilpiperazina, piperazina, morfolina, COR¹³ o C(O)OR¹³; y R¹³ es C₁₋₆alquilo.

En una modalidad adicional, el compuesto puede ser un análogo aza- o diaza- de los compuestos de la Fórmulas (VI), (VII) y (VIIa) como se define en la presente en donde uno o dos de los átomos de carbono del anillo benceno unido al anillo de cinco miembros se reemplaza por nitrógeno.

Por ejemplo, el grupo:



en el compuesto de la Fórmula (VIIa) puede reemplazarse por:



En cada una de las Fórmulas (VI), (VII), (VIIa) y (VIIb) y sub-grupos de las mismas como se define en la presente, n es preferentemente 1, 2 ó 3, y con mayor preferencia es 1 ó 2. En una modalidad, n es 1.

Los compuestos específicos de la invención incluyen:

(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona;
 (5-ciclopropil-2,4-dihidroxi-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;
 (5-sec-butil-2,4-dihidroxi-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;
 (5-cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona;
 [5-(3-amino-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (5-terc-butil-2,4-dihidroxi-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;
 (4,7-difluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-(5-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;
 (1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(3-fluoro-2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona;
 (1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-fluoro-4,6-dihidroxi-3-isopropil-fenil)-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-(4-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona hidrocloreto;
 (5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-metoxi-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (5-amino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-(5-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-(5-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 metil éster del ácido 2-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico;
 ácido 2-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-(5-morfolin-4-il-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;
 {terc-butil éster del ácido 3-[2-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-iloxi]-propil}-carbámico;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-(5-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-isopropilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 N-{2-[2,4-dihidroxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-iloxi]-etil}-2-morfolin-4-il-acetamida;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;

- (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-piperazin-1-il-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(1-dimetilamino-2-hidroxi-etil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-dimetilamino-1-hidroxi-etil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 5 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(piperazina-1-carbonil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona hidrocloreto;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 [5-(2-amino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-hidroxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 10 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-piperazin-1-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 15 terc-butil éster del ácido 4-[2-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamino]-piperidina-1-carboxílico;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(piperidin-4-ilamino)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[4-(piperidin-4-ilamino)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-dimetilaminometil-1,3-dihidroisoindol-2-il]-metanona;
 20 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-etoxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 [5-(2-ciclopentilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-piperidin-1-ilmetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-hidroxipiperidin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 25 (5-cloro-6-hidroxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-7-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;

30 y sales, solvatos, N-óxidos y tautómeros de los mismos.

Los compuestos individuales prederidos compuestos de la Fórmula (VI) son:

- (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 35 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-piperazin-1-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-dimetilaminometil-1,3-dihidroisoindol-2-il]-metanona;
 40

o sales, solvatos, N-óxidos y tautómeros de los mismos.

Un conjunto particularmente preferido de compuestos individuales consiste de:

- 45 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona; y
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;

o sales, solvatos o tautómeros de los mismos.

- 50 Para evitar dudas, se entiende que cada preferencia, modalidad y ejemplo general y específico del grupo R¹ puede combinarse con cada preferencia, modalidad y ejemplo general y específico de los grupos R^{2a} y/o R³ y/o R^{4a} y/o R¹⁰ y/o los sub-grupos de estos como se define en la presente y que todas las combinaciones son abarcadas por esta solicitud.

- 55 Los distintos grupos funcionales y sustituyentes que forman los compuestos de la Fórmula (VI) se escogen típicamente de manera que el peso molecular del compuesto de la Fórmula (VI) no exceda 1000. Más usualmente, el peso molecular del compuesto será menor que 750, por ejemplo menor que 700, o menor que 650, o menor que 600, o menor que 550. Con mayor preferencia, el peso molecular es menor que 525 y, por ejemplo, es 500 o menor.

- 60 Sales, solvatos, tautómeros, isómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos e isótopos

Una referencia a un compuesto de la Fórmula (VI) y sub-grupos de esta incluye las formas iónica, sales, solvatos, isómeros, tautómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos y formas protegidas de este, por ejemplo, como se

discute más abajo; preferentemente, las sales o tautómeros o isómeros o N-óxidos o solvatos de este; y con mayor preferencia, las sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de este.

Muchos compuestos de la Fórmula (VI) pueden existir en la forma de sales, por ejemplo, sales de adición ácidas o, en ciertos casos sales de bases orgánicas e inorgánicas tales como sales de fenolato, carboxilato, sulfonato y fosfato. Todas estas sales están dentro del alcance de esta invención, y las referencias a los compuestos de la Fórmula (VI) incluyen las formas de sal de los compuestos.

Las sales de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir del compuesto original que contiene una porción básica o ácida por métodos químicos convencionales tales como los métodos descritos en *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 páginas, agosto 2002. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas ácidas o bases libres de los compuestos con la base o ácido adecuado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente se usa un medio no acuoso tal como éter, etil acetato, etanol, isopropanol, o acetonitrilo.

Las sales de adición ácidas se pueden formar con una amplia variedad de ácidos, inorgánicos y orgánicos. Los ejemplos de sales de adición ácida incluyen sales formadas con un ácido seleccionados del grupo que consiste de ácido acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (por ejemplo L-ascórbico), L-aspártico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) canfórico, alcanfor-sulfónico, (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo D-glucurónico), glutámico (por ejemplo L-glutámico), α -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, isetiónico, (+)-L-láctico, ($\pm$)-DL-láctico, lactobionico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, ($\pm$)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, L-piroglutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiocianico, p-toluenosulfónico, undecilénico y valérico, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio de cationes.

Si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, $-\text{COOH}$ puede ser $-\text{COO}^-$), entonces puede formarse una sal con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitarse a, iones de metales alcalinos tales como Na^+ y K^+ , cationes de metales alcalinotérreos tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} , y otros cationes tal como Al^{3+} . Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitarse a, ión amonio (es decir, NH_4^+) e iones amonio sustituidos (por ejemplo, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Los ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son los que se derivan de: etilamina, dietilamina, diciclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina, y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Donde los compuestos de la Fórmula (VI) contienen una función amina, estos pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo, por reacción con un agente alquilante de acuerdo con métodos bien conocidos por las personas con experiencia en la materia. Dichos compuestos de amonio cuaternario están dentro del alcance de la fórmula (VI).

Las formas de sal de los compuestos de la invención son típicamente sales farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se discuten en Berge y otros, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, págs. 1-19. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden prepararse además como formas intermedias que pueden convertirse después en sales farmacéuticamente aceptables. Tales formas de sales no farmacéuticamente aceptables, que pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos de la invención, forman parte también de la invención.

Los compuestos de la Fórmula (VI) que contienen una función amina pueden formar además N-óxidos. Una referencia en la presente a un compuesto de la Fórmula (VI) que contiene una función amina incluye además el N-óxido.

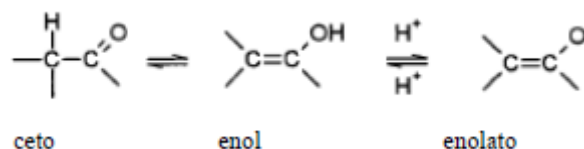
Cuando un compuesto contiene varias funciones aminas, uno o más que un átomo de nitrógeno puede ser oxidado para formar un N-óxido. Los ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno.

Los N-óxidos pueden formarse por tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un per-ácido (por ejemplo, un ácido peroxi carboxílico), ver por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ta Edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, los N-óxidos pueden prepararse por el procedimiento de L. W. Dedy (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514) en el cual el compuesto amina reacciona con el ácido m-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte tal como diclorometano.

Los compuestos de la Fórmula (VI) pueden existir en un número de formas tautoméricas e isoméricas geométricas diferentes y las referencias a los compuestos de la Fórmula (VI) incluyen todas esas formas. Para evitar dudas, donde

un compuesto puede existir en una de las varias formas tautoméricas e isoméricas geométricas y específicamente sólo uno se muestra o describe, todas las otras sin embargo, son abarcados por la Fórmula (VI).

- 5 Los ejemplos de formas tautoméricas incluyen, por ejemplo, las formas ceto-, enol-, y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado más abajo), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, y nitro/aci-nitro.



- 10 Donde los compuestos de la Fórmula (VI) contienen uno o más centros quirales, y pueden existir en forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a los compuestos de la Fórmula (VI) incluyen todas las formas ópticas isoméricas de estos (por ejemplo, enantiómeros, epimeros y diastereoisómeros), como isómeros ópticos individuales, o mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) o dos o más isómeros ópticos, a menos que el contexto lo requiera de cualquier otra forma.

- 15 Los isómeros ópticos pueden caracterizarse e identificarse por su actividad óptica (es decir como isómeros + y -, o d e l isómeros) o pueden caracterizarse en términos de su estereoquímica absoluta usando la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog, ver Advanced Organic Chemistry de Jerry March, 4ta edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992, páginas 109–114, y ver además Cahn, Ingold & Prelog, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1966, 5, 385–415.

Los isómeros ópticos pueden separarse por un número de técnicas que incluyen cromatografía quiral (cromatografía en un soporte quiral) y tales técnicas se conocen bien por la persona experimentada en la materia.

- 25 Como una alternativa en la cromatografía quiral, los isómeros ópticos pueden separarse formando sales diastereoisoméricas con ácidos quirales tales como (+)-ácido tartárico, (-)-ácido piroglutámico, (-)-ácido-di-toluoil-L-tartárico, (+)-ácido mandélico, (-)-ácido málico, y (-)-camforsulfónico, separando los diastereoisómeros por cristalización diferencial, y disociando después las sales para dar el enantiómero individual de la base libre.

- 30 Cuando los compuestos de la Fórmula (VI) existen como dos o más formas isoméricas ópticas, un enantiómero de un par de enantiómeros puede presentar ventajas sobre el otro enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Así, en algunas circunstancias, puede ser deseable usar como un agente terapéutico sólo uno de un par de enantiómeros, o sólo uno de una pluralidad de diastereoisómeros. Correspondientemente, la invención proporciona composiciones que contienen un compuesto de la Fórmula (VI) que tiene uno o más centros quirales, en donde al menos 55% (por ejemplo al menos 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% ó 95%) del compuesto de la Fórmula (VI) está presente solo como un isómero óptico (por ejemplo enantiómero o diastereoisómero). En una modalidad general, 99% o más (por ejemplo, sustancialmente todo) de la cantidad total del compuesto de la Fórmula (VI) puede estar presente solo como un isómero óptico (por ejemplo enantiómero o diastereoisómero).

- 40 Los compuestos de la invención incluyen compuestos con una o más sustituciones isotópicas, y una referencia a un elemento particular incluye dentro de su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia al hidrógeno incluye dentro de su alcance ^1H , ^2H (D), y ^3H (T). Similarmente, las referencias al carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O .

- 45 Los isótopos pueden ser radioactivos o no radioactivos. En una modalidad de la invención, los compuestos contienen isótopos no radioactivos. Tales compuestos se prefieren para el uso terapéutico. En otra modalidad, sin embargo, el compuesto puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen tales radioisótopos pueden ser útiles en un contexto diagnóstico.

- 50 Los ésteres tales como ésteres del ácido carboxílico y ésteres aciloxi de los compuestos de la Fórmula (VI) que portan un grupo de ácido carboxílico o un grupo hidroxilo también son abarcados por la Fórmula (VI). Los ejemplos de ésteres son los compuestos que contienen el grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, en donde R es un sustituyente éster, por ejemplo, un grupo C_{1-7} alquilo, un grupo C_{3-20} heterociclilo, o un grupo C_{5-20} arilo, preferentemente un grupo C_{1-7} alquilo. Los ejemplos particulares de grupos ésteres incluyen, pero sin limitarse a, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, y $-\text{C}(=\text{O})\text{OPh}$. Los ejemplos de grupos aciloxi (éster invertido) se representan por $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, en donde R es un sustituyente aciloxi, por ejemplo, un grupo C_{1-7} alquilo, un grupo C_{3-20} heterociclilo, o un grupo C_{5-20} arilo, preferentemente un grupo C_{1-7} alquilo. Los ejemplos particulares de grupos aciloxi incluyen, pero sin limitarse a, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ (acetoxi), $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$, y $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$.

En una modalidad general, la fórmula (VI) y sub-fórmulas, sub-grupos, preferencias y ejemplos de los mismos no cubren los ésteres tales como ésteres de ácido carboxílico y aciloxi ésteres.

- 5 En una modalidad particular, la fórmula (VI) y sub-fórmulas, sub-grupos, preferencias y ejemplos de los mismos no cubren los ésteres de hidroxí compuestos en donde R^2 es hidroxí y el éster se forma con el grupo hidroxí R^2 .

Además son abarcados por la fórmula (VI) cualquier forma polimórfica de los compuestos, solvatos (por ejemplo, hidratos), complejos (por ejemplo, complejos de inclusión o clatratos con compuestos tales como ciclodextrinas, o complejos con metales) de los compuestos. Se describen además pro-fármacos de los compuestos. Por "profármacos" se entiende por ejemplo cualquier compuesto que *in vivo* se convierte en un compuesto biológicamente activo de la Fórmula (VI). Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster ($-C(=O)OR$) se escinde para rendir el fármaco activo. Tales ésteres pueden formarse por la esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos de ácido carboxílico ($-C(=O)OH$) en el compuesto original, con, protección anterior, donde sea adecuada de cualquiera de los grupos reactivos presentes en el compuesto original, seguido por la desprotección si se requiere.

Los ejemplos de tales ésteres metabólicamente lábiles incluyen aquellos de la Fórmula $-C(=O)OR$ en donde R es:

- 20 C_{1-7} alquilo
(por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu);
 C_{1-7} aminoalquilo
(por ejemplo, aminoetilo; 2-(N,N-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolino)etilo); y
aciloxi- C_{1-7} alquilo
(por ejemplo, aciloximetilo;
25 aciloxietilo;
pivaloiloximetilo;
acetoximetilo;
1-acetoxietilo;
1-(1-metoxi-1-metil)etil-carbonxioxi-etilo;
30 1-(benzoiloxi)etilo; isopropoxi-carboniloximetilo;
1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclohexil-carboniloximetilo;
1-ciclohexil-carboniloxietilo;
ciclohexiloxi-carboniloximetilo;
1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo;
35 (4-tetrahidropiraniloxi) carboniloximetilo;
1-(4-tetrahidropiraniloxi)carboniloxietilo;
(4-tetrahidropiranil)carboniloximetilo; y
1-(4-tetrahidropiranil)carboniloxietil).

- 40 Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente para rendir el compuesto activo, o un compuesto que, después de la reacción química adicional, rinde el compuesto activo (por ejemplo, como en ADEPT, GDEPT, LIDEPT, etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado de glicósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

45 Actividad biológica

Los compuestos de la Fórmula (VI) y sub-grupos de estos son inhibidores de Hsp90 y se espera consecuentemente sean beneficiosos en el tratamiento de amplio espectro de trastornos proliferativos. Los ejemplos de tales trastornos proliferativos incluyen, pero sin limitarse a, un carcinoma, por ejemplo un carcinoma de la vejiga, mama, colon (por ejemplo carcinomas colorectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, epidermis, hígado, pulmón, por ejemplo adenocarcinoma, cáncer de células pequeñas de pulmón y carcinomas de células no-pequeñas de pulmón, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas por ejemplo carcinoma pancreático exocrino, estómago, útero, tiroide, próstata, sistema gastrointestinal, por ejemplo tumores del estroma gastrointestinal, o piel, por ejemplo carcinoma de células escamosas; un tumor hematopoyético de linaje linfoide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B (tales como linfoma difuso de células B grandes), linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma de no-Hodgkin, linfoma de células pilosas, o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mieloide, por ejemplo leucemias mielógenas crónicas y agudas, leucemias mielógenas crónicas refractarias y sensible a Imatinib, síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple refractario y sensible a Bortezomib, enfermedad mieloproliferativa o leucemia promielocítica; cáncer folicular de tiroides; un tumor de origen mesenquimal, por ejemplo fibrosarcoma o haddomiosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; queratoacantoma; cáncer folicular de tiroide; o sarcoma de Kaposi.

Los cánceres pueden ser cánceres que son sensibles a la inhibición de Hsp90, y dichos cánceres pueden determinarse por un método tal como se establece en la sección de encabezamiento "Métodos de Diagnóstico".

5 Un grupo de cánceres incluye los cánceres humanos de mama (por ejemplo tumores primarios de mama, cáncer de mama de ganglios negativos, adenocarcinomas invasivos de conducto de la mama, cánceres de mama no endometrioides) y linfomas de células del manto. Además, otros cánceres son los cánceres colorrectal y endometrial.

10 Otro sub-grupo de cánceres incluye tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto y linfoma de células B (tales como linfoma difuso de células B grandes) y opcionalmente incluye además leucemia mielógena crónica y mieloma múltiple.

15 Un subconjunto preferido de cánceres consiste de cáncer de mama positivo a ErbB2, próstata, pulmón y gástrico; leucemia mieloide crónica; cáncer de próstata dependiente de receptor de andrógenos; leucemia mieloide aguda dependiente de Flt3; melanoma asociado con la mutación Braf; mieloma múltiple; mieloma múltiple refractario a velcade; y tumores del estroma gastrointestinal (GIST).

20 De estos, los cánceres particularmente preferidos son los tipos de mielomas múltiples y tumor refractario a velcade como se define en la presente.

Los inhibidores de Hsp90 se pueden usar además para tratar otras afecciones tales como infecciones virales, enfermedades parasitarias, enfermedades autoinmunes, trastornos neuro-degenerativas, inflamación, diabetes tipo I y II, y enfermedad cardíaca.

25 Los inhibidores de Hsp90 pueden tener además beneficio clínico en el trasplante e inmunosupresión.

Los inhibidores de Hsp90 pueden tener además beneficio clínico en las enfermedades descritas anteriormente cuando se usan en conjunto con agentes terapéuticos nuevos o existentes.

30 Basado en las actividades de proteínas clientes de Hsp90 y evidencia experimental, los siguientes trastornos pueden ser particularmente sensibles al tratamiento con inhibidores de Hsp90.

Cáncer de mama positivo a ErbB2, próstata, pulmón, y gástrico

35 La sobreexpresión de ErbB2 (HER-2) se produce en aproximadamente 30% de los cánceres de mama y la regulación negativa del receptor de ErbB2 por herceptin sensibilizó las células al Taxol. La sobreexpresión de ErbB2 se vincula con mal pronóstico y resistencia a fármacos (Tsugawa y otros, 1993. Oncology 1993; 50: 418).

Mutante EGFR en cáncer de pulmón

40 Las mutaciones somáticas en el dominio quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que incluye las supresiones L858R y exón 19, subyacen en la capacidad de respuesta a gefitinib y erlotinib en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). La resistencia adquirida a los inhibidores de la tirosina quinasa está en algunos casos mediada por una segunda mutación, T790M. Los antibióticos de ansamicina, tal como geldanamicina, inhiben
45 potentemente la proteína 90 de choque térmico (Hsp90), promoviendo la degradación mediada por ubiquitina de quinasas oncogénicas que requieren de la chaperona para el plegamiento conformacional adecuado. La exposición de líneas celulares EGFR-mutantes a geldanamicina indujo marcada reducción de fosfo-Akt y ciclina D 1, así como apoptosis. Estos datos sugieren que la activación mutacional de EGFR está asociada con la dependencia de Hsp90 para la estabilidad y la inhibición de Hsp90 puede representar una nueva estrategia para el tratamiento de NSCLC
50 EGFR-mutante.

Leucemia mieloide crónica

55 La proteína aberrante BCR-Abl se forma a través de una translocación cromosómica y los resultados en un dominio de Abl quinasa constitutivamente activo. Este evento de translocación mostró ser causal para CML. P210BcrAbl es una proteína cliente conocida por Hsp90. El tratamiento de la línea de células K562 para BCR-Abl con inhibidor de hsp90 indujo apoptosis. El inhibidor Gleevec de Bcr-Abl[®] induce además apoptosis en células K562; sin embargo las células K562 resistentes a Gleevec[®] mantienen aún sensibilidad hacia los inhibidores Hsp90 (Gorre y otros 2002, Blood 100: 3041-3044).

Cáncer de próstata dependiente del receptor de andrógeno

La quinasa receptor de andrógeno es una proteína cliente de Hsp90. La terapia de reemplazo de hormona se adopta

generalmente cuando la cirugía no resuelve el cáncer. Eventualmente, a través de la mutación en el receptor el cáncer se convierte refractario al análogo de la hormona. La regulación de Hsp90 puede ser viable aún después de la mutación.

Lo mismo puede aplicarse a los cánceres de mama dependientes de estrógeno.

Leucemia mieloide aguda dependiente de Flt3

La duplicación interna del receptor tirosina quinasa Flt3 conduce a su activación constitutiva y oncogénesis. Estas duplicaciones internas se observan en el 20% de todos los casos informados de AML y son una indicación de mal pronóstico. Al igual que la activación de la quinasa ABL en CML, este representa otro ejemplo de una sola lesión genética que da lugar a una enfermedad maligna. Los inhibidores de Hsp90 se prevén que sean de beneficio clínico para esos pacientes que Flt3 es una proteína cliente de Hsp90 (Bali y otros, 2004 Cancer Res. 64(10):3645–52).

Melanoma asociado con la mutación de Braf

Braf codifica para una serina/treonina quinasa que está mutada en 70% de todos los melanomas. El 80% de estos representan una sola mutación puntual de V599E que confiere elevada actividad quinasa a BRAF. Esta mutación es además transformadora en células NIH3T3 (Bignell y otros, 2002 Nature. 417(6892):949–54).

Mieloma múltiple

El inhibidor de Hsp90 17-AAG inhibe potentemente la proliferación de líneas celulares de mieloma múltiple refractario y sensible a bortezomib. Los niveles de superficie celular de IGF-1R y IL-6R se disminuyeron además en las células MM-1 tratadas con 17-aag (Mitsiades y otros, Blood 107:1092–1100, 2006). La estimulación autocrina de células de mieloma múltiple, así como la estimulación paracrina de las células estromales de médula ósea con IL-6 se disminuye además a través de la regulación negativa de IKK cliente de Hsp90.

Mielomamúltiple refractario a Velcade

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de tipos de tumor refractario a velcade que incluye el tratamiento de segunda línea a pacientes con linfoma de células de manto, linfoma no-Hodgkin indolente, carcinoma broncoalveolar etapa IIIB y IV, cáncer avanzado de células de pulmón no-pequeñas, cánceres de mama, próstata y ovario y linfoma no-Hodgkin.

Tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

La enfermedad particularmente enfermedad de GIST depende de la activación del factor de crecimiento o sobre-expresión (por ejemplo c-kit)

Otras afecciones o trastornos para los que un inhibidor de Hsp90 puede ser de beneficio clínico incluyen, pero sin limitarse a:

Trastornos neurodegenerativos

La enfermedad de Huntington (HD) es un trastorno neurodegenerativo progresivo sin tratamiento efectivo. La inhibición de Hsp90 y la sobre regulación de Hsps resultante son efectivas en la prevención de la agregación de la proteína de huntington en las células neuronales. (Sittler y otros, 2001, Human Molecular Genetics, Vol. 10, núm. 12 1307–1315). La sobre-regulación de HSP puede ser además de beneficio clínico en otras enfermedades de plegamiento erróneo de proteínas, por ejemplo, CJD y la de Alzheimer.

Enfermedad inflamatoria, que incluye artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad inflamatoria intestinal

GA mostró que disocia HSF-1 de Hsp90 conduciendo a la activación y translocación nuclear de HSF-1. Posteriormente HSF-1 actúa como un factor de transcripción para inducir HSP90 y Hsp70. La inducción de Hsp70 implicó la resolución de la inflamación en un modelo murino de edema inducido (Iannaro y otros, 2004 Human Molecular Genetics, 2001, Vol. 10, núm. 12 1307–1315). Además el tratamiento con GA inhibió la activación de quinasa I κ B (IKK) por TNF- α o PMA. I κ B es un regulador de NF- κ B y AP-1. (Broemer y otros 2004). AP-1 y NF- κ B es un factor de transcripción importante que conduce a la generación de citoquinas pro-inflamatorias (Yeo y otros, 2004 Biochem Biophys Res Commun. 30; 320(3):816–24). La estabilidad de los transcritos de citoquinas pro-inflamatorias está regulada además a través de la inhibición de MapK p38 (Wax y otros, 2003. Rheumatism Vol. 48, No. 2, págs. 541–550).

Enfermedad asociada a angiogénesis, que incluye pero sin limitarse a: angiogénesis tumoral, psoriasis, artritis reumatoide, y retinopatía diabética

La inducción de la angiogénesis está regulada por las proteínas clientes de Hsp90 eNOS y Akt en las células endoteliales (Sun y Liao, 2004 Arterioscler Thromb Vase Biol. 24(12):2238–44). La supresión del factor inducible por hipoxia (HIF)–1a puede deteriorar además el crecimiento, angiogénesis y maduración del vaso de tumores gástricos en un modelo murino. (Stoeltzing y otros, 2004 J Natl Cancer Inst; 96:946–956.).

Diabetes tipo I y tipo II

La inhibición de Hsp90 tiene un efecto profundo en la señalización de Akt así como los e-nos. Estos son dos reguladores principales de la apoptosis inducida de células endoteliales en la diabetes tipo I inducida por la glucosa alta (Lin y otros, 2005 J Cell Biochem. 1; 94(1):194–201) y el desarrollo de la hipertensión en la diabetes tipo II (Kobayashi y otros, 2004 Hypertension. 44(6):956–62.).

Immunosupresión y trasplante

La inhibición de Hsp90 mostró regular negativamente Lck, una tirosina quinasa específica de células T para su activación. (Yorgin y otros, 2000 J Immunol. 15; 164(6):2915–23.)

Enfermedad cardíaca

La isquemia cardíaca es la causa más común de muerte en el mundo occidental. Hsps, y sobre todo Hsp70 (inducida por tratamiento con radicicol) mostraron actividad cardioprotectora en cardiomiocitos de ratas (Griffin y otros, 2004). La inhibición de Hsp90 resulta en la liberación de HSF–1 del complejo chaperona y su posterior activación de los genes Hsp. La inhibición de Hsp90 conduce además a la regulación negativa de HIF–1, que está involucrado en la patogénesis de la enfermedad isquémica del corazón y accidente cerebrovascular.

Enfermedad infecciosa

La NS2/3 proteasa de la Hepatitis C viral es una proteína cliente de Hsp90 y Hsp90 es requerida para la replicación y procesamiento viral (Whitney y otros, 2001. Proc Natl Acad Sci USA. 20;98(24):13931–5.).

Enfermedad parasitaria

GA informó actividad antimalárica contra un ortólogo de Hsp90 de Plasmodium falciparum. El crecimiento de Plasmodium se inhibió con GA en una IC_{50} similar a la observada con cloroquina. GA fue efectiva contra las cepas de Plasmodium falciparum resistentes a la cloroquina (Kamar y otros, 2003. Malar J.15; 2(1):30).

La actividad biológica de los compuestos de la invención, por ejemplo como los inhibidores de Hsp90, puede medirse usando los ensayos que se exponen en los ejemplos más abajo, por ejemplo los experimentos de calorimetría de titulación isotérmica (ITC) descritos en el ejemplo 80 y los ensayos de actividad anti-proliferativa descritos en el Ejemplo 81. El nivel de actividad exhibida por un compuesto dado en el ensayo de ITC puede definirse en términos del valor de K_d , y los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos que tienen un valor de K_d de menos de 1 micromolar, con mayor preferencia menos de 0.1 micromolar. En los ensayos de actividad anti-proliferativa, el nivel de actividad exhibida por un compuesto dado en un ensayo puede definirse en términos del valor de IC_{50} , y los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos que tienen un valor de IC_{50} de menos de 1 micromolar, con mayor preferencia menos de 0.1 micromolar.

Se encontró que muchos compuestos de la Fórmula (VI) tienen baja actividad de hERG y una buena separación entre la actividad inhibidora de Hsp90 y actividad de hERG.

Los compuestos preferidos de la Fórmula (VI) tienen valores promedios de IC_{50} contra hERG que son mayores que 30 veces, o mayores que 40 veces, o mayores que 50 veces los valores de IC_{50} de los compuestos en los ensayos de proliferación celular. Los compuestos preferidos de la Fórmula (VI) tienen valores promedios de IC_{50} contra hERG que son mayores que 5 μM , más particularmente mayores que 10 μM , y con mayor preferencia mayores que 15 μM . Algunos compuestos de la invención tienen valores promedios de IC_{50} contra hERG que son mayores que 50 μM .

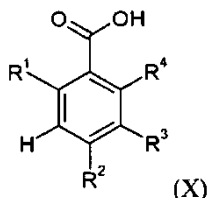
Los compuestos de la invención tienen propiedades ADME ventajosas y en particular mejor distribución del tumor.

Métodos para la preparación de compuestos de la Fórmula (VI)

En esta sección, como en todas las otras secciones de esta solicitud a menos que el contexto lo indique de cualquier otra forma, las referencias a la Fórmula (VI) incluyen además todos los sub-grupos y ejemplos de estos como se define en la presente. Cuando una referencia se prepara de un grupo R^1 , R^{2a} , R^3 , R^{43} , R^{10} o cualquier otro grupo "R", la

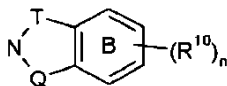
definición del grupo en cuestión es como se expuso anteriormente y según lo expuesto en las secciones siguientes de esta solicitud a menos que el contexto lo requiera de cualquier otra forma.

- 5 Los compuestos de la Fórmula (VI) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos bien conocidos por las personas con experiencia en la materia. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula (VI) pueden prepararse por la reacción de un compuesto de la Fórmula (X):



- 10 o una forma activada y/o protegida de estos, con una amina de la Fórmula HNR^5R^6 bajo condiciones adecuadas para formar un unión amida, y después de eso cuando sea necesario eliminar los grupos protectores y opcionalmente convertir un compuesto de la Fórmula (VI) en otro compuesto de la Fórmula (VI).

- 15 El grupo NR^5R^6 en la amina HNR^5R^6 corresponde a la porción:



en la Fórmula (VI) y los sub-grupos de la misma.

- 20 Las aminas de la Fórmula HNR^5R^6 están comercialmente disponibles o pueden prepararse usando los métodos bien conocidos por la persona con experiencia en la materia, ver por ejemplo, Advanced Organic Chemistry, de Jerry March, 4ta edición, 119, Wiley Interscience, Nueva York; Fiesers' Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1–17, John Wiley, editado por Mary Fieser (ISBN: 0–471–58283–2); y Organic Syntheses, Volúmenes 1–8, John Wiley, editado por Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0–471–31192–8).

- 25 El ácido carboxílico (X) puede convertirse en una amida de la Fórmula (VI) formando primero un cloruro ácido por tratamiento del ácido carboxílico con tionil cloruro, o por la reacción con cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de dimetil formamida, o por la reacción de una sal de potasio del ácido con cloruro de oxalilo. El cloruro ácido puede reaccionar después con la amina HNR^5R^6 en presencia de una base no interferente tal como trietilamina. La reacción puede llevarse a cabo a alrededor de la temperatura ambiente en un solvente polar tal como dioxano.

- 30 Como una alternativa al uso del método del cloruro ácido descrito anteriormente, el ácido carboxílico (X) puede convertirse a la amida (I) por la reacción con la amina HNR^5R^6 en presencia de reactivos de acoplamiento amida del tipo usado comúnmente en la formación de enlaces peptídicos. Los ejemplos de tales reactivos incluyen 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (Sheehan y otros, J. Amer. Chem. Soc. 1955, 77, 1067), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (referidos en la presente como EDC o EDAC pero también conocidos en la materia como EDCI y WSCDI) (Sheehan y otros, J. Org. Chem., 1961, 26, 2525), agentes de acoplamiento basados en uronio tales como O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) y agentes de acoplamiento basados en fosfonio tal como 1-benzo-triazoliloxitris-(pirrolidino)fosfonio hexafluorofosfato (PyBOP) (Castro y otros, Tetrahedron Letters, 1990, 31, 205). Los agentes de acoplamiento basados en carbodiimida son usados de manera favorable en conjunto con 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) (L. A. Carpino, J. Amer. Chem. Soc., 1993, 115, 4397) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (Konig y otros, Chem. Ber., 103, 708, 2024–2034). Los reactivos de acoplamiento preferidos incluyen EDC (EDAC) y DCC en conjunto con HOAt o HOBt.

- 45 La reacción de acoplamiento se realiza típicamente en un solvente no acuoso, no prótico tal como, acetonitrilo, dioxano, dimetilsulfóxido, diclorometano, dimetilformamida o N-metilpirrolidina, o en un solvente acuoso opcionalmente junto con uno o más co-solventes miscibles. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o, donde los reactivos son menos reactivos (por ejemplo, en el caso de anilinas pobres en electrones que portan grupo aceptor de electrones tal como los grupos sulfonamida) a una temperatura apropiadamente elevada. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base no interferente, por ejemplo, una amina terciaria tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

Las rutas ilustrativas para los compuestos de la Fórmula (VI) se describen en más detalle más abajo.

- 55 Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de la Fórmula (VI) pueden prepararse por el acoplamiento de amida usando reactivos de acoplamiento (como se señaló anteriormente) a partir de un intermedio de bi-bencil éter

5 protegido, mostrado en el Esquema, seguido por hidrogenación catalítica usando gas hidrógeno y paladio sobre carbono. El intermedio de ácido benzoico por si mismo se prepara por la acilación de Friedel–Crafts de metil éster del ácido 2,4–dihidroxibenzoico (de fuentes comerciales) usando un procedimiento de la literatura (J. Ind. Chem. Soc., 1953, 30, 269). Típicamente, la acilación de Friedel–Crafts de un fenol se lleva a cabo por el tratamiento delfenol con un agente de acilación (tal como un cloruro ácido o anhídrido de ácido) en presencia de un catalizador del ácido de Lewis (tal como trifluoruro de boro o cloruro de aluminio) a temperatura ambiente o a temperaturas más elevadas (60–120 °C). La protección con bencilo de los grupos fenoles, la reacción de Wittig de la cetona a la olefina y la hidrólisis del éster (saponificación) pueden llevarse a cabo bajo condiciones estándar, bien conocida por aquellos con experiencia en la materia de la síntesis orgánica (por ejemplo, ver, Advanced Organic Chemistry, de Jerry March, 4ta edición, 119, Wiley Interscience, Nueva York; Fiesers' Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1–17, John Wiley, editada por Mary Fieser (ISBN: 0–471–58283–2); y Organic Syntheses, Volúmenes 1–8, John Wiley, editado por Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0–471–31192–8). Por ejemplo, la reacción de Wittig puede llevarse a cabo en un solvente polar inerte (tal como, tetrahidrofurano) y puede involucrar el tratamiento de un aldehído o cetona con una especie de ilido fósforo que puede prepararse por la reaction de una sal de fosfonio con una base (tal como butil litio o terc–butóxido de potasio). La hidrólisis del éster al ácido carboxílico se realiza generalmente por tratamiento con un hidróxido de metal alcalino acuoso como hidróxido de sodio. La reacción de saponificación puede llevarse a cabo usando un cosolvente orgánico tal como un alcohol (por ejemplo, metanol) y la mezcla de reacción se calienta típicamente a una temperatura no extrema, por ejemplo, hasta aproximadamente 50–60°C.

10 Se entiende que otros ácidos 2,4–dihidroxi–5– benzoico sustituidos pueden prepararse usando este procedimiento para sintetizar diferentes ejemplos de compuestos de la fórmula 1 no ejemplificados específicamente en la presente descripción.

15

20

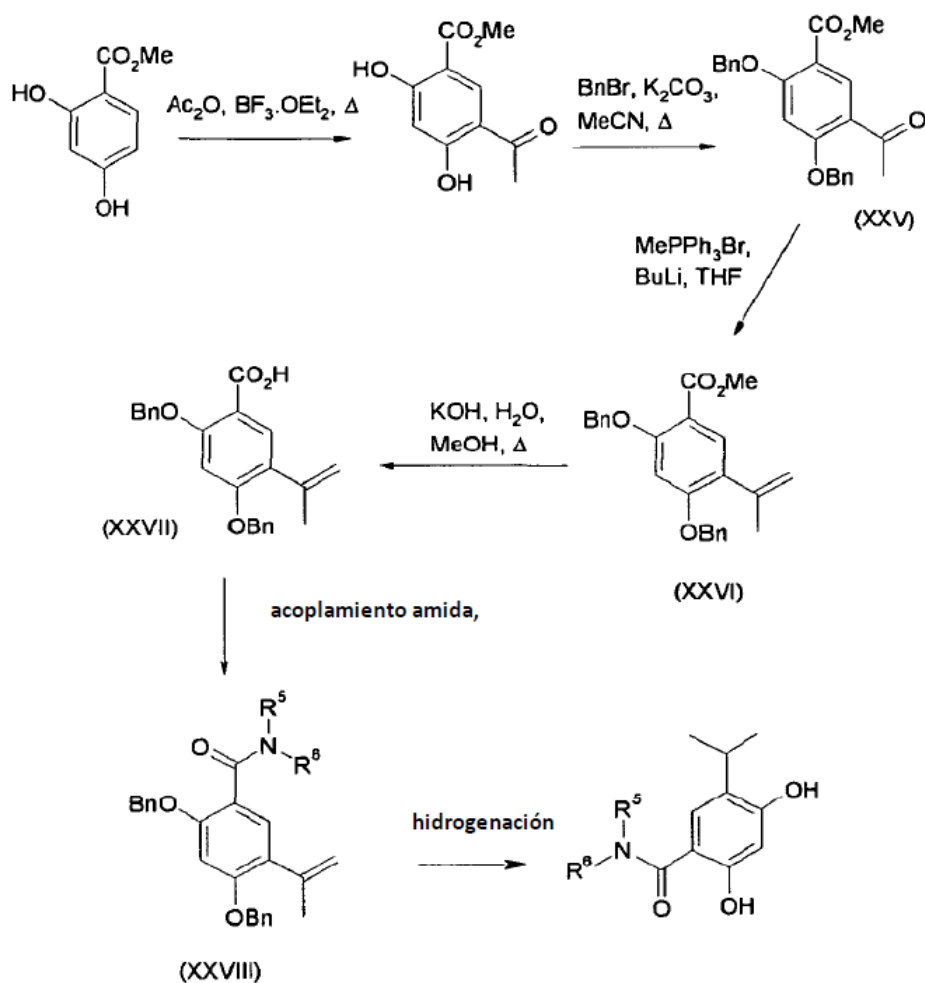
En el Esquema 1, como una alternativa para usar el reactivo de Wittig MePPH₃Br para formar la olefina (XXVI), la cetona (XXV) puede reaccionar con bromuro de metil magnesio bajo las condiciones de reacción de Grignard estándar para dar un compuesto intermedio de hidroxí que se deshidrata después a la olefina por reacción con un reactivo adecuado tal como acetato sódico y ácido acético.

25

Se cree que el compuesto intermedio ácido 2,4–bis–benciloxi–5–isopropenil–benzoico (XXVII) y sus compuestos precursores (XXV) y (XXVI) mostrados en el Esquema 1 son nuevos y, como tal, cada uno de los compuestos representa un aspecto adicional de la invención.

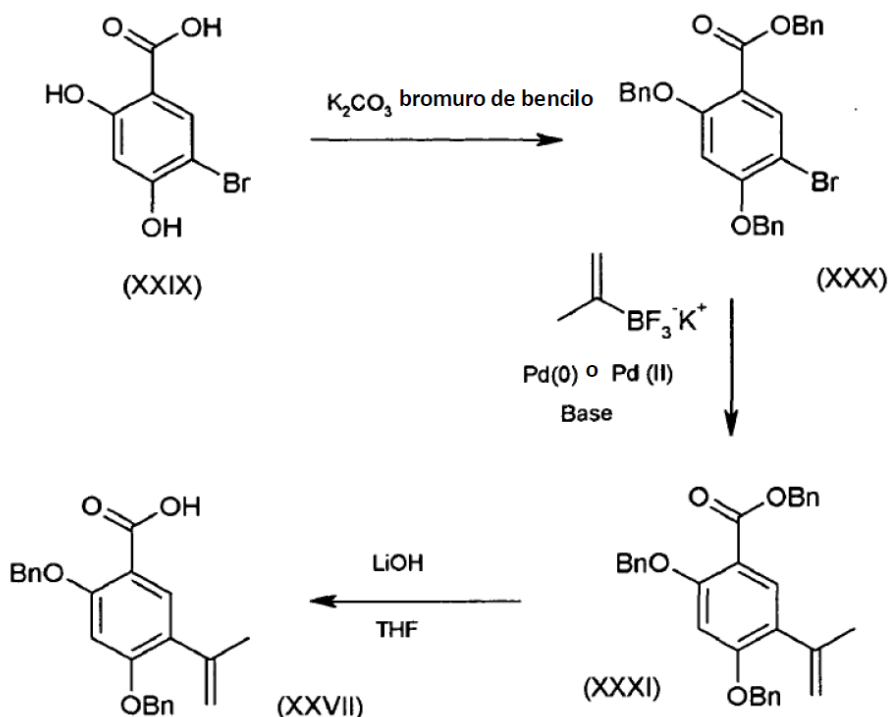
30

Se cree además que las amidas del ácido 2,4–bis–benciloxi–5–isopropenil–benzoico (XXVIII) son nuevas y además forman un aspecto adicional de la invención.



Esquema 1: Amidas del ácido 2,4-dihidroxi-5-isopropil benzoico

- 5 El compuesto intermedio ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoico (XXVII) en el Esquema 1 puede prepararse usando una variedad de métodos bien conocidos para las personas con experiencia en la materia. Por ejemplo, el Compuesto (XXVII) puede prepararse mediante la ruta sintética ilustrada en el Esquema 2.



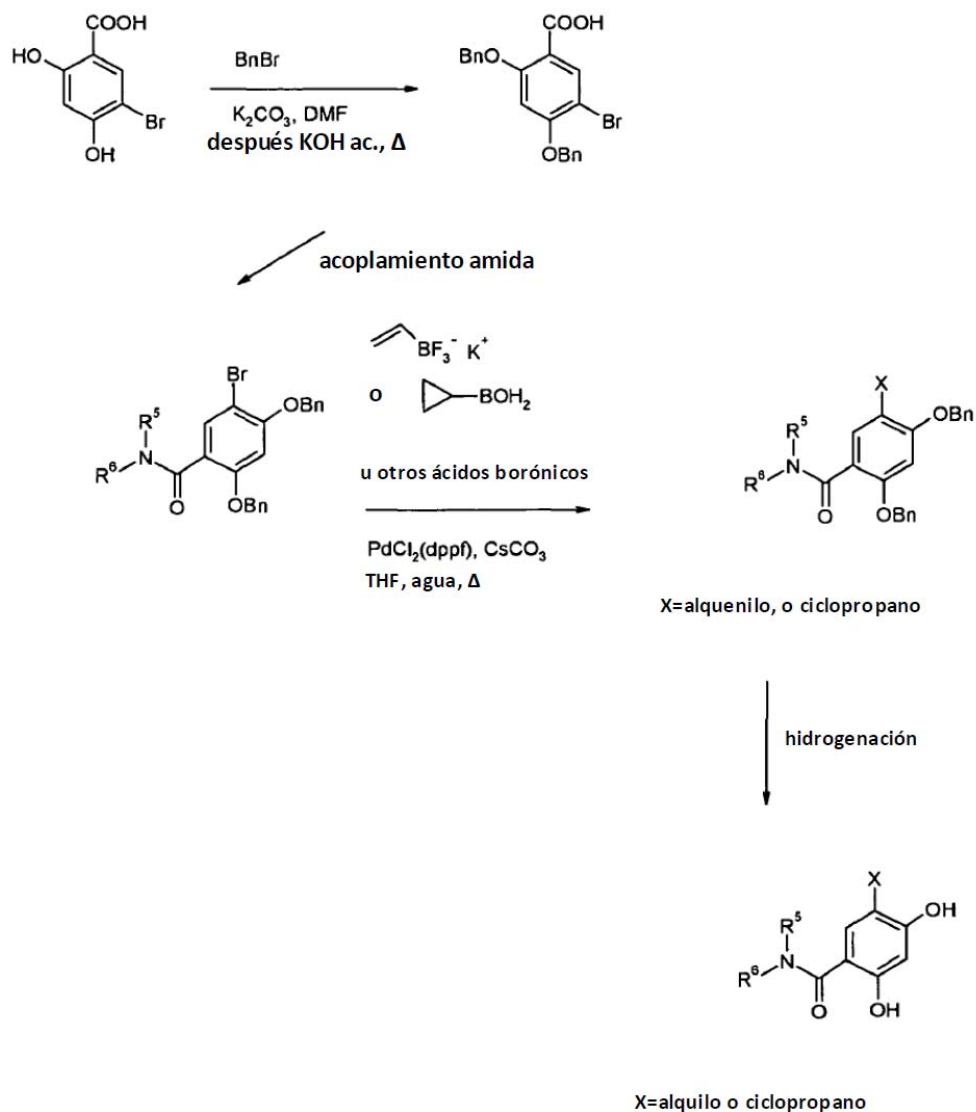
Esquema 2

5 Como se muestra en el Esquema 2, el ácido 5-bromo-2,4-dihidroxibenzoico es bencilado usando bromuro de bencilo en presencia de una base tal como carbonato potásico para dar el bencil éster del ácido bis-benciloxi-bromobenzoico (XXX). El éster (XXX) reacciona después con isoprenil trifluoroborato de potasio en presencia de un compuesto de paladio (0) o paladio (II) y una base para dar el isoprenil-bis bencil éster (XXXI). El compuesto de paladio puede ser un compuesto de paladio (0) tal como $\text{Pd(PPh}_3)_4$ o un compuesto de paladio (II) tal como [1,1'-bis(difenil-

10 fosfino)ferroceno]dicloropaldio(I). La base puede ser una base orgánica tal como n-butilamina o una base inorgánica tal como carbonato de metal, por ejemplo carbonato de cesio. La reacción con isoprenil trifluoroborato de potasio se lleva a cabo típicamente a temperatura de reflujo por un periodo prolongado, por ejemplo, 15 horas o más. El isoprenil bis-benciloxi éster resultante (XXXI) se hidroliza después para dar el ácido carboxílico (XXVII) usando, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, típicamente con calentamiento a una temperatura no extrema.

15 Los compuestos de la Fórmula (VI) pueden prepararse además de acuerdo con el método mostrado en el Esquema 3. El ácido 2,4-dihidroxi-5-bromobenzoico se usa como el material de partida, el cual se encuentra comercialmente disponible. La simple protección y desprotección da el precursor de ácido benzoico (por ejemplo, ver Advanced Organic Chemistry, de Jerry March, 4ta edición, 119, Wiley Interscience, Nueva York; Fiesers' Reagents for Organic Synthesis, volúmenes 1-17, John Wiley, editado por Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2); y Organic Syntheses, volúmenes 1-8, John Wiley, editado por Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8)), que pueden usarse en las reacciones de acoplamiento amida con un intervalo de aminas (como se señaló anteriormente). Estas amidas precursoras pueden someterse a los procedimientos de acoplamiento cruzado de Suzuki para preparar los compuestos alquilo sustituido. Un amplio intervalo de condiciones de acoplamiento de Suzuki se describen en la literatura, y las usadas en la presente se tomaron de J. Am. Chem. Soc. 2003, 11148. La química de acoplamiento de Suzuki es además ampliamente aplicable a la Síntesis de compuestos alquilo-arilo y arilo-arilo. La reacción de Suzuki se realiza típicamente en presencia de un catalizador paladio tal como bis(tri-t-butilfosfina)-paladio y una base (por ejemplo, un carbonato tal como carbonato potásico). La reacción puede llevarse a cabo en un sistema solvente acuoso, por ejemplo, etanol acuoso, y la mezcla de reacción es típicamente sometida a calentamiento, por ejemplo, a una temperatura en exceso de 100°C. Muchos boronaos adecuados para usar en la preparación de los compuestos de la invención están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Boron Molecular Limited of Noble Park, Australia, o de Combi-Blocks Inc, de San Diego, Estados Unidos. Cuando los boronatos no están comercialmente disponibles, estos pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en el artículo revisado por N. Miyaura y A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 2457, 95. Así, los boronatos pueden prepararse por reacción del compuesto de bromo correspondiente con un alquil litio tal como butil litio y después reaccionando con un borato éster. El derivado de boronato éster resultante puede, si se desea, ser hidrolizado para dar el ácido borónico correspondiente. Los productos finales de la secuencia de reacción ilustrada en el Esquema 6 se formaron por hidrogenación catalítica (como se señaló anteriormente) para eliminar los grupos protectores de bencilo y reducir la olefina, formada en la reacción de Suzuki al sustituyente alquilo. Se entiende

que otros ácidos 2,4-dihidroxi-5-benzoico sustituidos pueden prepararse usando este procedimiento para sintetizar diferentes ejemplos de compuestos de la Fórmula I no ejemplificados específicamente en la presente descripción.

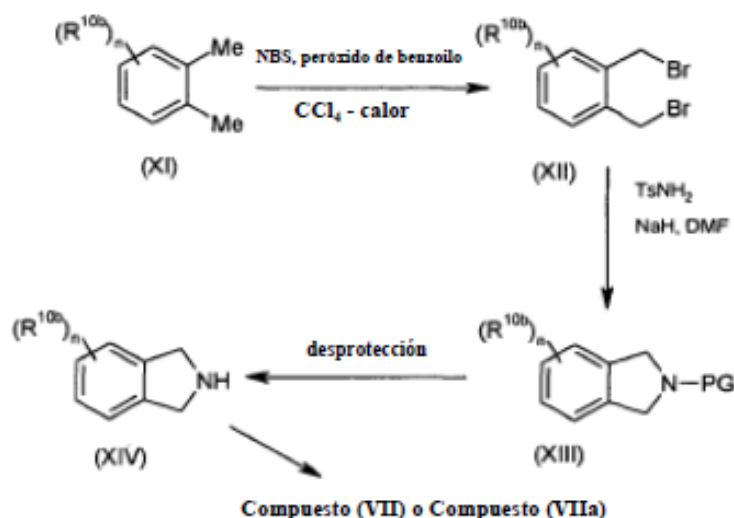


5

Esquema 3. Amidas del ácido 2,4-dihidroxi-5(alquil)-benzoico

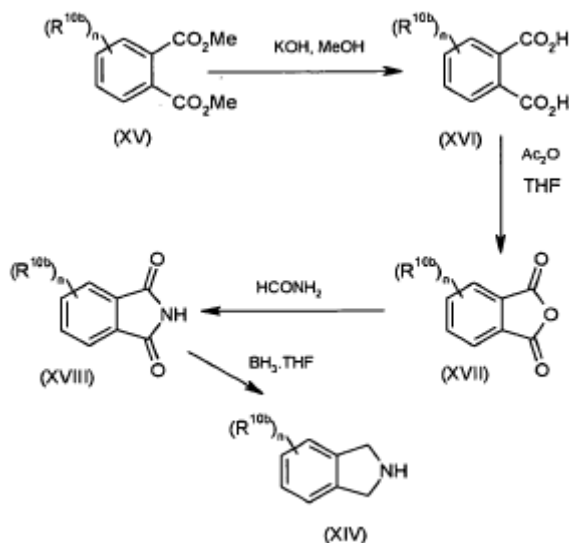
Los compuestos de las Fórmulas (VI), por ejemplo como en los compuestos de las Fórmulas (VII) y (VIIa), pueden prepararse mediante los métodos ilustrados en el Esquema 4, o métodos análogos al mismo.

10



Esquema 4

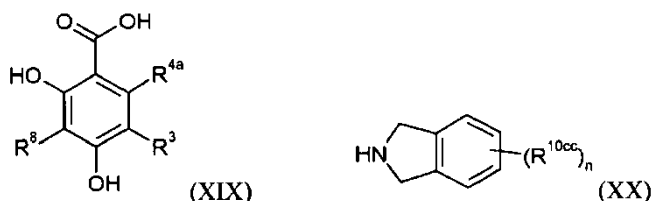
- Como se muestra en el Esquema 4, un 1,2-dimetilbenceno opcionalmente sustituido (XI) se calienta con N-bromosuccinimida en presencia de peróxido de dibenzoil para dar el compuesto de dibromo (XII). La reacción se realiza típicamente en tetracloruro de carbono con calentamiento a reflujo. El compuesto de dibromo (XII) reacciona después con un compuesto PG-NH₂ donde PG es un grupo protector tal como tosilo o *para*-metoxibencilo en presencia de una base tal como un hidruro metálico (por ejemplo, hidruro sódico), cuando PG es un grupo tosilo, o un carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato sódico), cuando PG es *para*-metoxibencilo. El grupo protector PG puede eliminarse después para dar la amina (XIV). Así, por ejemplo, un grupo tosilo puede eliminarse por calentamiento con una mezcla de fenol, ácido bromhídrico y ácido propanoico, mientras que un grupo *para*-metoxibencilo puede eliminarse de manera estándar usando ácido trifluoacético y anisol. La amina (XIV) se acopla después con un ácido carboxílico de la Fórmula (X) como se describió anteriormente.
- En una variación de la secuencia de reacción del Esquema 4, uno o más grupos funcionales R^{10b} presentes en la isoindolina (XIII) protegida o el compuesto de isoindolina desprotegido (XIV) puede convertirse en otros grupos R^{10b} . Por ejemplo, donde el grupo R^{10b} en el compuesto (XIV) es un grupo nitró, este puede reducirse para dar el grupo amino correspondiente, por ejemplo, por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón. En un ejemplo adicional, cuando R^{10b} en el Compuesto (XIII) es un grupo éster (por ejemplo, CO₂Me), éste puede hidrolizarse para dar un ácido carboxílico que puede reaccionar después con una amina tal como morfina para dar la amida correspondiente. Las interconversiones adicionales de grupos funcionales pueden llevarse a cabo posteriormente (por ejemplo, la reducción de la amida en el compuesto aminometil correspondiente con hidruro de litio y aluminio) antes de la eliminación del grupo protector PG.
- Una alternativa de síntesis del compuesto isoindolina (XIV) se muestra en el Esquema 5.



Esquema 5

El material de partida para el Esquema 5 es el *orto* diéster (XV) que se hidroliza al ácido dicarboxílico correspondiente (XVI) usando hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio antes de someterse a la ciclación con el anhídrido ftálico (XVII) por reacción con anhídrido acético. El anhídrido ftálico (XVII) puede convertirse en la ftalimida correspondiente (XVIII) por reacción con formamida a una temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 210 °C). La ftalimida (XVIII) se puede reducir después a la isoindolina (XIV) usando un agente reductor adecuado tal como borano en tetrahidrofurano.

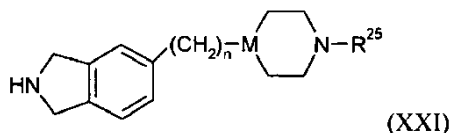
Los compuestos de la Fórmula (VIIb) como se define en la presente pueden prepararse por la reacción de un compuesto de la Fórmula (XIX) o un derivado protegido del mismo con un compuesto de la Fórmula (XX):



en donde n , R^3 , R^{4a} , R^8 y R^{10cc} son como se definen en la presente, bajo las condiciones de formación de amida como se describió anteriormente y en los ejemplos.

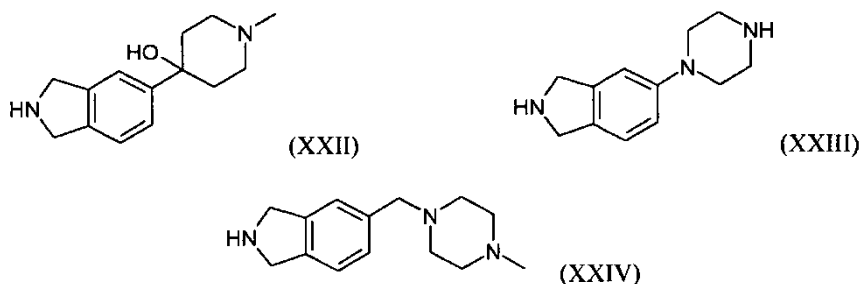
Muchos de los compuestos de la Fórmula (XX) son novedosos y, como tales, forman otro aspecto de la invención. Así, en otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula (XX) pero excluyendo cualquiera y todos los compuestos conocidos *per se* en el arte anterior.

Dentro de la Fórmula (XX), los productos intermedios particulares de la invención pueden representarse por la Fórmula (XXI):



en donde n es 0 ó 1; M es N o CHOH y R^{25} es hidrógeno o metilo; siempre que cuando n sea 0 y R^{25} sea metilo, entonces M es CHOH.

Los productos intermedios particulares dentro de la Fórmula (XXI) son los compuestos (XXII), (XXIII) y (XXIV) más abajo.



Los productos intermedios de la Fórmula (XXI) pueden prepararse mediante métodos bien conocidos para las personas con experiencia en la materia o métodos análogos al los mismos. Por ejemplo, el intermedio XXII puede prepararse por intercambio litio-halógeno de una 5-bromoisindolina adecuadamente N-protégida, apagado con 1-metil-4-piperidona y la desprotección posterior. El intermedio XXII puede prepararse por acoplamiento de paladio de Buchwald de 4-BOC-piperazina y una 5-bromoisindolina adecuadamente N-protégida seguido por la desprotección posterior. Un método de preparación del intermedio XXIV es a partir de un ácido isoindolina-5-carboxílico adecuadamente N-protégido, formación de la amida de Weinreb, reducción al aldehído, seguido por la aminación reductora y desprotección posterior.

Una vez formada, donde los grupos de sustituyentes permitan, un compuesto de la Fórmula (VI), o una forma protegida de los mismos, puede convertirse en otro compuesto de la Fórmula (VI).

Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula (VI) en donde R^8 es flúor que puede prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (VI) donde R^8 es hidrógeno por fluoración electrofílica. La fluoración electrofílica puede llevarse a cabo usando un agente de fluoración tal como 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano bis(tetrafluoroborato) o compuestos de N-fluoro-diazonia similares.

En un procedimiento adicional, los compuestos de la fórmula (VI) pueden ser monometilados para dar un compuesto una de las R^1 y R^2 es un grupo metoxi por reacción con un equivalente de un agente de metilación tal como dimetilsulfato. La reacción de metilación se lleva a cabo típicamente en un disolvente polar tal como acetonitrilo en presencia de una base, por ejemplo un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio. Las reacciones de metilación análogas llevarse a cabo en compuestos intermedios que contienen dos grupos hidroxifenólicos.

Muchos de los procedimientos descritos más abajo y usados en esta síntesis son bien conocidos por aquellos con experiencia en la materia, y los ejemplos de alquilaciones, acilaciones, interconversiones del grupo funcional y reactivos y condiciones para llevar a cabo tales conversiones pueden encontrarse en, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ta edición, 119, Wiley Interscience, Nueva York; *Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, volúmenes 1-17, John Wiley, editado por Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2); y *Organic Syntheses*, volúmenes 1-8, John Wiley, editado por Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8).

Así como los ejemplos específicos, y los métodos de preparación descritos más abajo, se entiende que la modificación de las vías descritas puede permitir la síntesis de muchos ejemplos de compuestos adicionales reivindicados en la Fórmula (VI). Por ejemplo, los materiales de partida alternativos del ácido benzoico con patrones de sustitución diferentes o adicionales pueden prepararse.

En muchas de las reacciones descritas anteriormente, puede ser necesario proteger uno o más grupos para evitar la reacción de tomar lugar en una ubicación no deseada en la molécula. Los ejemplos de grupos protectores, y métodos para proteger y desproteger grupos funcionales, pueden encontrarse en *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green y P. Wuts; 3ra Edición; John Wiley y Sons, 1999).

Un grupo hidroxilo puede ser protegido, por ejemplo, como un éter ($-OR$) o un éster ($-OC(=O)R$), por ejemplo, como: un t-butil éter; un bencilo, benzhidril (difenilmetil), o tritil (trifenilmetil) éter; un trimetilsilil o t-butildimetilsilil éter; o un acetil éster ($-OC(=O)CH_3$, $-OAc$). Cuando el grupo hidroxilo es un grupo hidroxilo fenólico, por ejemplo, en compuestos de la Fórmula (VI) en donde R^1 y/o R^2 son hidroxilo, un grupo protector preferido es un grupo bencilo.

Un grupo aldehído o cetona puede ser protegido, por ejemplo, como un acetal ($R-CH(OR)_2$) o cetal ($R_2C(OR)_2$), respectivamente, en el cual el grupo carbonil ($>C=O$) se convierte a un diéter ($>C(OR)_2$), por la reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera rápidamente por hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido. Un grupo amina puede ser protegido, por ejemplo, como una amida ($-NRCO-R$) o un uretano ($-NRCO-OR$), por ejemplo, como: una metil amida ($-NHCO-CH_3$); una benciloxi amida ($-NHCO-OCH_2C_6H_5$, $-NH-Cbz$); como una t-butoxi amida ($-NHCO-OC(CH_3)_3$, $-NH-Boc$); una 2-bifenil-2-propoxi amida ($-NHCO-OC(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$, $-NH-Bpoc$), como una 9-fluorenilmetoxi amida ($-NH-Fmoc$), como una 6-nitroveratriloxi amida ($-NH-Nvoc$), como una 2-trimetilsililetiloxi amida ($-NH-Teoc$), como una 2,2,2-tricloroetiloxi amida ($-NH-Troc$), como

una aliloxi amida (–NH–Alloc), o como una 2(–fenilsulfonyl)etiloxi amida (–NH–Psec). Otros grupos protectores para aminas, tales como aminas cíclicas y grupos N–H heterocíclicos, incluyen grupos toluenosulfonyl (tosil) y metanosulfonyl (mesil) y grupos bencilo tales como un grupo *para*-metoxibencil (PMB). Un grupo de ácido carboxílico puede ser protegido como un éster por ejemplo, como: un C_{1–7} alquil éster (por ejemplo, un metil éster; un *t*-butil éster); un C_{1–7} haloalquil éster (por ejemplo, a C_{1–7} trihaloalquil éster); un triC_{1–7} alquilsilil–C_{1–7}alquil éster; o un C_{5–20} aril–C_{1–7} alquil éster (por ejemplo, un bencil éster; un nitrobencil éster); o como una amida, por ejemplo, como una metil amida. Un grupo tiol puede ser protegido, por ejemplo, como un tioéter (–SR), por ejemplo, como: un bencil tioéter; una acetamidometil éter (–S–CH₂NHC(=O)CH₃).

10 Métodos de purificación

Los compuestos pueden aislarse y purificarse por un número de métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la materia y los ejemplos de dichos métodos incluyen técnicas cromatográficas tales como cromatografía en columna (por ejemplo cromatografía rápida) y HPLC. La LC–MS preparativa es un método estándar y efectivo usado para la purificación de pequeñas moléculas orgánicas tales como los compuestos descritos en la presente. Los métodos para la cromatografía líquida (LC) y espectrometría de masas (MS) pueden variarse para proporcionar mejor separación de los materiales en bruto y detección mejorada de las muestras por MS. La optimización del método de gradiente LC preparativo implicará variar columnas, eluyentes y modificadores volátiles, y gradientes. Los métodos son bien conocidos en la materia para la optimización de métodos LC–MS preparativos y se usan después para purificar los compuestos. Tales métodos se describen en Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159–64 y Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322–9.

Como alternativa, los métodos basados en LC preparativa fase normal pueden usarse en lugar de métodos de fase reversa. La mayoría de los sistemas LC–MS preparativos utilizan LC fase reversa y modificadores ácidos volátiles, ya que el enfoque es muy efectivo para la purificación de moléculas pequeñas y porque los eluyentes son compatibles con la espectrometría de masas de electrospray de iones positivos. El empleo de otras soluciones cromatográficas, por ejemplo, LC fase normal, como alternativa de la fase móvil tamponada, modificadores de base etc como se describe en los métodos analíticos descritos anteriormente pueden usarse como alternativa para purificar los compuestos.

Formulaciones farmacéuticas

Mientras sea posible para el compuesto activo que se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica (por ejemplo formulación) que comprende al menos un compuesto activo de la invención junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, adyuvantes, excipientes, diluyentes, rellenos, tampones, estabilizantes, conservantes, lubricantes, u otros materiales bien conocidos por aquellos con experiencia en la materia y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos, por ejemplo, agentes que reducen o alivian algunos de los efectos secundarios asociados con la quimioterapia. Los ejemplos particulares de tales agentes incluyen agentes antieméticos y agentes que previenen o reducen la duración de la neutropenia asociada a la quimioterapia y previenen las complicaciones que surgen de los niveles reducidos de glóbulos rojos o glóbulos blancos de la sangre, por ejemplo, eritropoyetina (EPO), factor estimulante de colonias de granulocitos–macrófagos (GM–CSF), y factor estimulante de colonias de granulocitos (G–CSF).

Así, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas, como definido anteriormente, y métodos de preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto activo, como definido anteriormente, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, excipientes, tampones, adyuvantes, estabilizantes, u otros materiales, como se describe en la presente.

El término "farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente refiere a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo ser humano) sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, de acuerdo con una relación razonable de beneficio/riesgo. Cada portador, excipiente, etc. debe ser además "aceptable" en el sentido de ser compatible con otros ingredientes de la formulación.

Correspondientemente, en un aspecto adicional, la invención proporciona los compuestos de la Fórmula (VI) y subgrupos de la misma como se define en la presente en forma de composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada para la administración oral, parenteral, tópica, intranasal, oftálmica, ótica, rectal, intravaginal o transdérmica. Cuando las composiciones son pretendidas para administración parenteral, se pueden formular para la administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o para el suministro directo en un órgano o tejido diana mediante inyección, infusión u otros medios de suministro. El suministro puede ser por inyección en bolo, infusión a corto plazo o infusión a largo plazo puede ser a través de suministro pasivo o a través del uso de una bomba de infusión adecuada.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección acuosas y no acuosas estériles que contienen agentes anti-oxidantes, tampones, bacteriostáticos, co-solventes, mezclas de solventes orgánicos, agentes de formación de complejos de ciclodextrina, agentes emulsionantes (para formar y estabilizar las formulaciones de emulsión), componentes de liposoma para formar liposomas, polímeros gelificables para la formación de geles poliméricos, protectores de la liofilización y combinaciones de agentes, *entre otros*, para estabilizar el ingrediente activo en una forma soluble y producir la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido. Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral pueden tomar además la forma de suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes (R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, págs. 201–230).

Una molécula de fármaco que es ionizable puede solubilizarse a la concentración deseada por ajuste del pH si el pK_a del fármaco está suficientemente lejos del valor de pH de la formulación. El intervalo de pH aceptable es 2–12 para la administración intravenosa e intramuscular, pero en la vía subcutánea el intervalo es pH 2.7–9.0. El pH de la solución es controlado por la forma salina del fármaco, ácidos/bases fuertes tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio, o por soluciones de tampones incluyen pero sin limitarse a soluciones tampón formadas de glicina, citrato, acetato, maleato, succinato, histidina, fosfato, tris(hidroximetil)–aminometano–(TRIS), o carbonato. La combinación de solución acuosa y un solvente/agente tensioactivo orgánico soluble en agua (es decir, un cosolvente) se usa con frecuencia en formulaciones inyectables. Los solventes y agentes tensioactivos orgánicos solubles en agua usados en las formulaciones inyectables incluyen pero sin limitarse a propilenglicol, etanol, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, glicerina, dimetilacetamida (DMA), N–metil–2–pirrolidona (NMP; Pharmasolve), dimetilsulfóxido (DMSO), Solutol HS 15, Cremophor EL, Cremophor RH 60, y polisorbato 80. Tales formulaciones pueden generalmente, pero no siempre, diluirse antes de la inyección.

El Propilenglicol, PEG 300, etanol, Cremophor EL, Cremophor RH 60, y polisorbato 80 son los solventes y agentes tensioactivos completamente orgánicos miscibles en agua usados en las formulaciones inyectables comercialmente disponibles y pueden usarse en combinaciones entre sí. Las formulaciones orgánicas resultantes son diluidas generalmente, al menos 2–veces antes del bolo IV o infusión IV.

Como alternativa la solubilidad del agua aumentada puede lograrse a través de la formación de complejos moleculares con ciclodextrinas.

Los liposomas son vesículas esféricas cerradas compuestas de membranas de bicapa lipídica externa y un núcleo interno acuoso y con un diámetro total de <100 μm . En dependencia del nivel de hidrofobicidad, los fármacos moderadamente hidrofóbicos pueden solubilizarse por liposomas si el fármaco es encapsulado o intercalado dentro del liposoma. Los fármacos hidrofóbicos pueden solubilizarse por liposomas si la molécula de fármaco se vuelve una parte integral de la membrana de bicapa lipídica, y en este caso, el fármaco hidrofóbico es disuelto en la porción lipídica de la bicapa lipídica. Una formulación de liposomas típica contiene agua con fosfolípido a 5–20 mg/ml, un isotonicificador, un tampón de pH 5–8, y opcionalmente colesterol.

Las formulaciones pueden presentarse en contenedores de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo frascos y ampulas selladas, y pueden almacenarse en una condición seca por congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones inmediatamente antes del uso.

La formulación farmacéutica puede prepararse liofilizando un compuesto de la Fórmula (VI) o sal de adición ácida de este. La liofilización se refiere al procedimiento del secado por congelamiento de una composición. El secado por congelamiento y liofilización se usan por lo tanto como sinónimos en la presente. Un proceso típico es para solubilizar el compuesto y la formulación resultante es clarificada, filtrada estéril y transferida asépticamente recipientes adecuados para liofilizar (por ejemplo, viales). En el caso de viales, son parcialmente taponeados con tapones para liofilización. La formulación puede enfriarse para la congelación y someterse a liofilización bajo condiciones estándares, y después cerrar herméticamente formando una formulación liofilizada estable. La composición típicamente tendrá un bajo contenido de agua residual, por ejemplo menos de 5% por ejemplo menos de 1% por peso basado en el peso del liofilizado.

La formulación de liofilización puede contener otros excipientes, por ejemplo, agentes espesantes, agentes de dispersión, tampones, antioxidantes, conservantes, ajustadores de la tonicidad. Los tampones típicos incluyen fosfato, acetato, citrato y glicina. Los ejemplos de antioxidantes incluyen ácido ascórbico, bisulfito sódico, metabisulfito sódico, monotioglicerol, tiourea, hidroxitolueno butilado, hidroxil anisol butilado, y sales de ácido etilendiaminotetraacético. Los conservantes pueden incluir ácido benzoico y sus sales, ácido sórbico y sus sales, ésteres de alquilo de ácido *para*–hidroxibenzoico, fenol, clorobutanol, alcohol bencílico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de cetilpiridinio. Los tampones mencionados previamente, así como dextrosa y cloruro de sodio, pueden usarse para el ajuste de la tonicidad si es necesario.

Los agentes de carga se usan generalmente en la tecnología de liofilización para facilitar el proceso y/o proporcionar la

integridad de carga y/o mecánica de la torta liofilizada. El agente de carga significa un diluyente sólido particulado libremente soluble en agua que cuando co-liofilizado con el compuesto o sal del mismo, proporciona una torta liofilizada, físicamente estable, un proceso de liofilización más óptimo y reconstitución rápida y completa. El agente de carga puede utilizarse para hacer la solución isotónica.

El agente de carga soluble en agua puede ser cualquiera de los materiales sólidos inertes farmacéuticamente aceptables típicamente usados en la liofilización. Tales agentes de carga incluyen, por ejemplo, azúcares tales como glucosa, maltosa, sacarosa y lactosa; polialcoholes tales como sorbitol o manitol; aminoácidos tal como glicina, polímeros tal como polivinilpirrolidona, y polisacáridos tal como dextrano.

La relación del peso del agente de carga con el peso del compuesto activo está típicamente dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 3, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 1 a 2.

Como alternativa pueden proporcionarse en una solución concentrada que puede ser concentrada y sellada en un vial adecuado. La esterilización de las formas de dosificación pueden ser a través de filtración o mediante autoclave de los viales y sus contenidos en etapas adecuadas del proceso de formulación. La formulación suministrada puede requerir dilución adicional o preparación antes del suministro por ejemplo dilución en paquetes de infusión estériles adecuados.

Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos, y tabletas estériles.

En una modalidad preferida de la invención, la composición farmacéutica es en una forma adecuada para la administración por vía intravenosa, por ejemplo, por inyección o infusión.

En otra modalidad preferida, la composición farmacéutica es en una forma adecuada para la administración subcutánea (s.c.).

Las formas farmacéuticas de dosificación adecuadas para la administración oral incluyen tabletas, cápsulas, comprimidos, píldoras, pastillas, jarabes, soluciones, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, tabletas sublinguales, obleas o parches y parches bucales.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la Fórmula (VI) pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas, ver por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, Estados Unidos.

Así, las composiciones de las tabletas pueden contener una dosificación unitaria del compuesto activo junto con un diluyente o portador inerte tal como un azúcar o alcohol de azúcar, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol, y/o un diluyente no derivado de azúcar tal como carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, o una celulosa o derivado del mismo tal como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, y almidón tales como almidón de maíz. Las tabletas puede contener además tales ingredientes estándares como agentes aglutinantes y de granulación tales como polivinilpirrolidona, desintegrantes (por ejemplo polímeros reticulados hinchables tales como carboximetilcelulosa reticulada), agentes lubricantes (por ejemplo estearatos), conservantes (por ejemplo parabenos), antioxidantes (por ejemplo BHT), agentes tampón (por ejemplo tampones fosfato o citrato) y agentes efervescentes tales como mezclas citrato/bicarbonato. Tales excipientes son bien conocidos y no es necesario discutirlos aquí en detalle.

Las formulaciones en cápsulas pueden ser de la variedad de gelatina dura o de gelatina blanda y pueden contener el componente activo en forma sólida, semi-sólida o líquida. Las cápsulas de gelatina pueden formarse a partir de gelatina animal o sintética o equivalentes derivados de planta de las mismas.

Las formas de dosificación sólidas (por ejemplo; tabletas, cápsulas etc.) pueden ser recubiertas o no recubiertas, pero típicamente tienen un recubrimiento, por ejemplo un recubrimiento de película protectora (por ejemplo una cera o barniz) o un recubrimiento de control de la liberación. El recubrimiento (por ejemplo un polímero tipo Eudragit TM) puede ser diseñado para liberar el componente activo en un lugar deseado dentro del tracto gastrointestinal. Así, el recubrimiento puede ser seleccionado para degradarse bajo ciertas condiciones de pH dentro del tracto gastrointestinal, de ese modo liberan el compuesto selectivamente en el estómago o en el íleon o duodeno.

En lugar de, o adicionalmente a, un recubrimiento, el fármaco puede presentarse en una matriz sólida que comprende un agente de control de la liberación, por ejemplo un agente que retrasa la liberación que puede adaptarse para liberar selectivamente el compuesto bajo condiciones diversas de acidez o alcalinidad en el tracto gastrointestinal. Como alternativa, el material de la matriz o recubrimiento que retarda la liberación puede tomar la forma de un polímero erosionable (por ejemplo, polímero anhídrido maleico) que se erosiona sustancialmente continuamente según la forma de dosificación pasa a través del tracto gastrointestinal. Como una alternativa adicional, el compuesto activo puede formularse en un sistema de suministro que proporcione el control osmótico de la liberación del compuesto. La

liberación osmótica y otras formulaciones de liberación retardada o de liberación sostenida pueden ser preparadas de acuerdo con métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la materia.

5 Las formulaciones farmacéuticas pueden ser presentadas a un paciente en "paquetes para el paciente" que contienen un curso completo de tratamiento en un solo paquete, usualmente un empaque plástico transparente. Los paquetes para el paciente tienen una ventaja sobre las recetas tradicionales, donde un farmacéutico divide un suministro del paciente de un producto farmacéutico a partir de un suministro a granel, en la que el paciente siempre tiene acceso al prospecto contenido en el paquete para el paciente, normalmente ausente en las recetas del paciente. La inclusión de un prospecto ha demostrado mejorar el cumplimiento del paciente con las instrucciones del médico

10 Las composiciones para uso tópico incluyen ungüentos, cremas, atomizadores, parches, geles, gotas líquidas e insertos (por ejemplo insertos intraoculares). Tales composiciones pueden formularse de acuerdo con métodos conocidos.

15 Las composiciones para la administración parenteral se presentan típicamente como soluciones acuosas o aceitosas estériles o suspensiones finas, o pueden proporcionarse en forma de polvo estéril finamente dividido para el maquillaje extemporáneamente con agua estéril para inyección.

20 Los ejemplos de formulaciones para la administración rectal o intravaginal incluyen pesarios y supositorios que pueden, por ejemplo, formarse a partir de un material en forma moldeable o ceroso que contiene el compuesto activo.

25 Las composiciones para la administración por inhalación pueden tomar la forma de composiciones en polvo inhalables o atomizadores líquidos o en polvo, y pueden administrarse en forma estándar usando dispositivos inhaladores de polvo o dispositivos dispensadores de aerosol. Tales dispositivos son bien conocidos. Para la administración por inhalación, las formulaciones en polvo comprenden típicamente el compuesto activo junto con un diluyente en polvo inerte sólido tal como lactosa.

30 Los compuestos de la fórmula (VI) se presentarán generalmente en forma de dosificación unitaria y, como tal, contendrán típicamente suficiente compuesto para proporcionar un nivel deseado de actividad biológica. Por ejemplo, una formulación puede contener de 1 nanogramo a 2 gramos del ingrediente activo, por ejemplo de 1 nanogramo a 2 miligramos del ingrediente activo. Dentro de este intervalo, los sub-intervalos particulares del compuesto son 0.1 miligramos a 2 gramos del ingrediente activo (más usualmente de 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo 50 miligramos a 500 miligramos), o 1 microgramo a 20 miligramos (por ejemplo, 1 microgramo a 10 miligramos, por ejemplo, 0.1 miligramos a 2 miligramos del ingrediente activo).

35 Para las composiciones orales, una forma de dosificación unitaria puede contener de 1 miligramo a 2 gramos, más típicamente 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo 50 miligramos a 1 gramo, por ejemplo 100 miligramos a 1 gramo, del compuesto activo.

40 El compuesto activo se administrará a un paciente que lo necesite (por ejemplo un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado.

Métodos de tratamiento

45 Se prevé que los compuestos de la fórmula (VI) y sub-grupos como se define en la presente serán útiles en la profilaxis o tratamiento de una variedad de afecciones o estados de enfermedad mediados por proteínas clientes de Hsp90. Los ejemplos de tales afecciones o estados de enfermedad se exponen anteriormente.

50 Los compuestos se administran generalmente a un sujeto que necesita de tal administración, por ejemplo un paciente humano o animal, preferentemente un ser humano.

55 Los compuestos se administrarán típicamente en cantidades que son terapéuticamente o profilácticamente útiles y que generalmente no son tóxicas. Sin embargo, en ciertas situaciones (por ejemplo en el caso de enfermedades que amenazan la vida), los beneficios de administrar un compuesto de la fórmula (VI) pueden superar las desventajas de cualquiera de los efectos tóxicos o efectos secundarios, en cuyo caso puede considerarse deseable administrar los compuestos en cantidades que están asociadas con un grado de toxicidad.

60 Los compuestos pueden administrarse durante un prolongado plazo para mantener los efectos terapéuticos beneficiosos o pueden administrarse durante un periodo de tiempo corto. Como alternativa pueden administrarse en una manera pulsátil o continua.

Una dosis diaria típica del compuesto de fórmula (VI) puede estar en el intervalo de 100 picogramos a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, más típicamente 5 nanogramos a 25 miligramos por kilogramo de peso corporal, y más usualmente 10 nanogramos a 15 miligramos por kilogramo (por ejemplo, 10 nanogramos a 10 miligramos, y más típicamente 1 microgramo por kilogramo a 20 miligramos por kilogramo, por ejemplo 1 microgramo a 10 miligramos por

kilogramo) por kilogramo de peso corporal aunque donde se requiera pueden administrarse dosis más altas o más bajas. El compuesto puede ser administrado en una base diaria o en una base repetida cada 2, o 3, o 4, o 5, o 6, o 7, o 10 o 14, o 21, o 28 días, por ejemplo.

5 En un esquema de dosificación particular, un paciente se le dará una infusión diaria de un compuesto durante periodos de una hora durante hasta diez días en particular hasta cinco días durante una semana, y el tratamiento se repite en un intervalo deseado, tales como dos a cuatro semanas, en particular cada tres semanas.

10 Más particularmente, un paciente se le puede dar una infusión diaria de un compuesto durante periodos de una hora durante 5 días y el tratamiento se repite cada tres semanas.

En otro esquema de dosificación particular, un paciente se le administra una infusión durante 30 minutos a 1 hora seguido por infusiones de mantenimiento de duración variable, por ejemplo 1 a 5 horas, por ejemplo 3 horas.

15 En un esquema de dosificación particular adicional, un paciente se le administra una infusión continua durante un período de 12 horas a 5 días, particularmente una infusión continua de 24 horas a 72 horas.

20 Al final, sin embargo, la cantidad del compuesto administrado y el tipo de composición usada estará de acuerdo con la naturaleza de la afección fisiológica o enfermedad que se trata y será a la discreción del médico.

Los compuestos como se define en la presente pueden ser administrados como agente terapéutico único o pueden ser administrados en terapia de combinación con uno o más de otros compuestos para el tratamiento de un estado de la enfermedad particular, por ejemplo una enfermedad neoplásica tal como un cáncer como se ha definido anteriormente.

25 Los ejemplos de otros agentes terapéuticos o tratamientos que pueden ser administrados juntos (ya sea simultáneamente o a intervalos de tiempo diferentes) con los compuestos de la fórmula (VI) incluyen pero sin limitarse a:

- Inhibidores de la topoisomerasa I
- Antimetabolitos
- 30 • Agentes que tienen como objetivo la Tubulina
- Aglutinante de ADN e inhibidores de topoisomerasa II
- Agentes alquilantes
- Anticuerpos monoclonales
- Anti-Hormonas
- 35 • Inhibidores de la Señal de Transducción
- Inhibidores de Proteasoma
- ADN metiltransferasa
- Citoquinas y retinoides
- Terapias dirigidas con Cromatina, por ejemplo, moduladores HDAC o HAT
- 40 • Radioterapia.

Para el caso de los inhibidores de Hsp90 combinados con otras terapias, los dos o más tratamientos se pueden dar en esquemas individualmente de dosis diversas y a través de vías diferentes.

45 Cuando el compuesto se administra en terapia de combinación con uno, dos, tres, cuatro o más de otros agentes terapéuticos (preferentemente uno o dos, con mayor preferencia uno), los compuestos pueden ser administrados simultáneamente o secuencialmente. Cuando se administran secuencialmente, pueden ser administrados a intervalos estrechamente espaciados (por ejemplo durante un período de 5–10 minutos) o a intervalos más largos (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o más horas de separación, o aun períodos más largos cuando sea necesario), siendo el régimen preciso de dosificación acorde con las propiedades del agente (s) terapéutico (s).

Los compuestos de la invención pueden administrarse junto con tratamientos no quimioterapéuticos tales como radioterapia, terapia fotodinámica, terapia génica; cirugía y dietas controladas.

55 Para el uso en terapia de combinación con otro agente quimioterapéutico, el compuesto y uno, dos, tres, cuatro o más de otros agentes terapéuticos pueden ser, por ejemplo, formulados juntos en una forma de dosificación que contienen dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos. En una alternativa, los agentes terapéuticos individuales, pueden formularse por separado y presentarse juntos en la forma de un estuche, opcionalmente con instrucciones para su uso.

60 Una persona con experiencia en la materia sabría a través de su conocimiento general común los regímenes de dosificación y terapias de combinación a usar.

Métodos de Diagnóstico

Antes de la administración de un compuesto, un paciente puede ser seleccionado para determinar si una enfermedad o afección de la cual el paciente es o puede estar sufriendo es una que podría ser susceptible al tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra Hsp90.

Por ejemplo, una muestra biológica que se toma de un paciente se puede analizar para determinar si una afección o enfermedad, tal como cáncer, que el paciente es o puede estar padeciendo es una que se caracteriza por una anomalía genética o expresión anormal de la proteína, lo que conduce a la mutación o sobre-activación de una proteína cliente de Hsp90. Ejemplos de tales anomalías que resultan en la activación de las proteínas cliente de Hsp90 incluyen; translocación de Bcr-ABL, duplicación interna de Flt-3 y mutación de Braf, o sobre-expresión de ErbB2.

Así, el paciente puede someterse a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de la sobre regulación. El término diagnóstico incluye seleccionar. Por marcador incluimos marcadores genéticos que incluyen, por ejemplo, la medición de la composición del ADN para identificar mutaciones Braf, BCR-abl y Flt3 u otras proteínas clientes afectadas. El término marcador incluye además proteínas tales como ErbB2, incluyendo los niveles o concentraciones de la proteína o algunos fragmentos o producto de degradación y para las enzimas la actividad enzimática. Los niveles de proteína (por ejemplo, fosforilada o no) y ARNm de las proteínas mencionadas pueden evaluarse además para caracterizar un cambio en la actividad. Por ejemplo, el nivel de AKT fosforilada puede ser un indicador de la sensibilidad a los inhibidores de HSP90.

Las pruebas de diagnóstico se conducen típicamente sobre una muestra biológica seleccionada a partir de por ejemplo muestras de biopsias tumorales, muestras de sangre (aislamiento y enriquecimiento de células tumorales caladas), biopsias de heces, esputo, análisis cromosómico, fluido pleural, fluido peritoneal, lanzas o biopsia bucal o a partir de orina.

El proceso de selección involucrará típicamente la secuenciación directa, análisis de micromatriz de oligonucleótido o proteínas, análisis proteómico por espectrometría de masas o detección usando un anticuerpo específico.

Los métodos de identificación y análisis de mutaciones y sobre regulación de proteínas son bien conocidos por una persona con experiencia en la materia. Los métodos de selección pueden incluir, pero sin limitarse a, métodos estándares tales como reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), hibridación in situ o inmunoelectrotransferencia.

En la selección por RT-PCR, el nivel de ARNm en el tumor se evalúa creando una copia de ADNc del ARNm seguido por la amplificación del ADNc por PCR. Los métodos de amplificación por PCR, la selección de cebadores y condiciones para la amplificación, se conocen por una persona con experiencia en la materia. Las manipulaciones del ácido nucleico y PCR se llevan a cabo por métodos estándares, por ejemplo como se describe en Ausubel, F.M. y otros, ediciones. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc., o Innis, M.A. y otros, ediciones. PCR Protocols: a guide to methods and applications, 1990, Academic Press, San Diego. Las reacciones y manipulaciones que involucran ácidos nucleicos y técnicas se describen en Sambrook y otros, 2001, 3era Edición, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Como alternativa un estuche comercialmente disponible para RT-PCR (por ejemplo, Roche Molecular Biochemicals,) puede ser usado, o la metodología como se expone en las patentes de Estados Unidos 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864, y 6,218,529 y se incorporan en la presente como referencia.

Un ejemplo de una técnica de hibridación in situ para evaluar la expresión de ARNm podría ser la hibridación in situ con fluorescencia (FISH) (ver Angerer, 1987 Meth. Enzymol., 152: 649).

Generalmente, la hibridación in situ comprende las siguientes etapas principales: (1) fijación del tejido que se analiza, (2) tratamiento de prehibridación de la muestra para aumentar la accesibilidad del ácido nucleico objetivo, y para reducir la unión no específica, (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos a los ácidos nucleicos en el tejido o estructura biológica, (4) lavados post-hibridación para eliminar los fragmentos de ácido nucleico no unido en la hibridación, y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico hibridados. Las sondas usadas en tales aplicaciones se marcan típicamente, por ejemplo, con radioisótopos o indicadores fluorescentes. Las sondas preferidas son suficientemente largas, por ejemplo, de aproximadamente 50, 100, o 200 nucleótidos a aproximadamente 1000 o más nucleótidos, para permitir la hibridación específica con los ácido(s) nucleico(s) objetivo(s) en condiciones rigurosas. Las sondas FISH comercialmente disponibles existen además para la detección citogenética de reordenamientos cromosómicos, que pueden ser usados para detectar translocaciones Bcr-Abl y Flt3 dentro de las poblaciones de células de leucemia. Los métodos estándares para llevar a cabo la FISH se describen en Ausubel, F.M. y otros, eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc and Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview por John M. S. Bartlett en Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2da edición; ISBN: 1-59259-760-2; marzo 2004, págs. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine.

Los métodos para los perfiles de expresión génica se describen por (DePrimo y otros, BMC Cancer 2003, 3:3). En resumen, el protocolo es como sigue: el ADNc de doble cadena se sintetiza a partir del ARN total usando un oligómero (dT) 24 para la síntesis de la primera cadena cebadora de ADNc, seguido por la síntesis de la segunda cadena de ADNc con cebadores hexámeros aleatorios. El ADNc de doble cadena se usa como un molde para la transcripción in vitro de ARNc usando ribonucleótidos biotinilados. El ARNc se fragmenta químicamente de acuerdo con los protocolos descritos por Affymetrix (Santa Clara, California, Estados Unidos), y después se hibridan durante la noche en las Matrices del Genoma Humano.

Como alternativa, los productos proteicos expresados a partir de los ARNm pueden ensayarse por inmunohistoquímica de muestras tumorales, inmunoensayo en fase sólida con placas de microtitulación, transferencia de Western, electroforesis en gel de poliacrilamida-SDS de 2-dimensiones, ELISA, citometría de flujo y otros métodos conocidos en la materia para la detección de proteínas específicas. Los métodos de detección podrían incluir el uso de anticuerpos específicos al sitio. Las personas con experiencia en la materia reconocerán todas esas técnicas bien conocidas para la detección del "cromosoma filadelfia" indicativo de la translocación BCR-ABL.

Por lo tanto, todas esas técnicas pueden usarse además para identificar tumores particularmente adecuados para el tratamiento con los compuestos de la invención.

20 **EJEMPLOS**

La invención se ilustrará ahora, pero sin limitarse, con referencia a modalidades específicas descritas en los siguientes ejemplos.

En los ejemplos, se pueden usar las siguientes abreviaturas.

AcOH	ácido acético
BOC	terc-butiloxycarbonilo
Bn	bencilo
CDI	1,1-carbonildiimidazol
DMAW90	Mezcla de solventes: DCM: MeOH, AcOH, H ₂ O (90:18:3:2)
DMAW120	Mezcla de solventes: DCM: MeOH, AcOH, H ₂ O (120:18:3:2)
DMAW240	Mezcla de solventes: DCM: MeOH, AcOH, H ₂ O (240:20:3:2)
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EDC	1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida
Et ₃ N	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter de dietilo
h	hora(s)
HOAt	1-hidroxiazabenzotriazol
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
min.	minutos
E. P.	éter de petróleo
t.a.	temperatura ambiente
SiO ₂	sílice
TBTU	[N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio tetrafluoroborato
THF	tetrahidrofurano

Los espectros de resonancia magnética de protones (¹H NMR) se registraron en un instrumento Bruker AV400 que opera a 400.13 MHz, en DMSO-d₆ o MeOH-d₄ (como se indica) a 27 °C, a menos que se indique de cualquier otra forma y se reportan como sigue: desplazamiento químico δ/ppm (número de protones, multiplicidad donde s=singulete, d=doblete, t=tripleto, q=cuartete, m=multipléte, br=bamplio). El solvente prótico residual se usó como la referencia interna.

En los ejemplos, los compuestos preparados se caracterizaron por cromatografía líquida y espectroscopia de masa usando las condiciones del sistema y de operación establecidas más abajo. Donde los átomos con diferentes isótopos están presentes y se cite una sola masa, la masa citada para el compuesto es la masa monoisotópica (es decir, ³⁵Cl; ⁷⁹Br etc.). Se usaron diferentes sistemas, como se describe más abajo, y estos se equiparon con, y se establecieron para correrse bajo condiciones de operación muy similares. Las condiciones de operación usadas se describen además más abajo.

Descripción del sistema:Sistema 1 (sistema analítico):

5

Sistema HPLC:	Waters 2795
Detector del espectro de masa :	Micromass Platform LC
Detector PDA:	Waters 2996 PDA

Sistema 2 (sistema preparativo y analítico):

Sistema HPLC:	Sistema Waters Fractionlynx
Detector del espectro de masa :	Waters ZQ
Detector PDA:	Waters 2996 PDA

10 Sistema 3 (sistema preparativo y analítico):

Sistema HPLC:	Sistema Agilent 1100
Detector del espectro de masa :	LC/MSD
Detector UV:	Agilent MWD

Condiciones de operación:15 Condiciones analíticas ácidas :

Eluyente A:	H ₂ O (0.1% ácido fórmico)
Eluyente B:	CH ₃ CN (0.1% ácido fórmico)
Gradiente:	5–95% eluyente B durante 3.5 minutos (durante 15 minutos con columna 2)
Flujo:	0.8 ml/min
Columna 1:	Phenomenex Synergi 4μ MAX–RP 80A, 2.0 x 50 mm
Columna 2:	Phenomenex Synergi 4μ MAX–RP 80A, 2.0 x 150 mm

Condiciones analíticas básicas:

Eluyente A:	H ₂ O (10mM NH ₄ HCO ₃ tampón se ajustó a pH=9.2 con NH ₄ OH)
Eluyente B:	CH ₃ CN
Gradiente:	5–95% eluyente B durante 3.5 minutos
Flujo:	0.8 ml/min
Columna:	Phenomenex Gemini 5μ 2.0 x 50 mm

20

Condiciones MS (sistemas Waters):

Voltaje capilar :	3.6 kV (3.40 kV en ES negativo)
Voltaje del cono:	25 V
Temperatura fuente:	120°C
Intervalo de exploración:	125–800 amu
Modo de ionización :	ElectroSpray Positivo, Negativo o Positivo & Negativo

Condiciones MS (sistemas Agilent):

Voltaje capilar :	4000 V (3500 V en ES Negativo)
Fragmentador/Ganancia:	150/1
Temp gas de secado/flujo:	350°C / 13.0 lmin ⁻¹
Presión del nebulizador:	50 psig
Intervalo de exploración:	125–800 amu
Modo de ionización :	ElectroSpray Positivo o Negativo

5 Los materiales de partida para cada uno de los ejemplos se encuentran comercialmente disponibles a menos que se especifique de cualquier otra forma.

A. MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS

10 En los siguientes métodos generales, los volúmenes indicados pueden variar de acuerdo con la escala de la reacción, como será evidente para la persona experta.

MÉTODO A 1Acoplamiento amida (método del cloruro ácido)

15 Una mezcla de un ácido carboxílico (1 equivalente) y cloruro de tionilo (1.5 equivalentes) en benceno (o tolueno) se agitó y se mantuvo a reflujo por 2 horas. Se añadió amina en exceso en forma de gotas a la solución caliente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. Alternativamente, el cloruro ácido pudo aislarse por evaporación y se redisolvió después en una mezcla 9:1 de diclorometano: trietilamina y después se añadió la amina y la
20 mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente por 1–18 horas. En cualquier caso, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se extrajo sucesivamente con agua, bicarbonato de sodio saturado acuoso y 2M ácido clorhídrico. La capa orgánica se redujo hasta secarse *al vacío* y los productos puros se obtuvieron por trituración con acetato de etilo o por cromatografía de columna en sílice (eluyendo con mezclas de acetato de etilo en éter de petróleo) o en pocos casos por HPLC/MS preparativa.

MÉTODO A2Acoplamiento amida (método EDC, HOBt)

30 Una solución agitada del ácido (1 equivalente) en diclorometano (10 ml) se trató sucesivamente con N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida hidrocloreto (1.2 equivalentes), 1-hidroxibenzotriazol (1.2 equivalentes) y la amina (1.5 equivalentes) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se lavó sucesivamente con 2M ácido clorhídrico y 2M hidróxido de sodio, la capa orgánica se separó y el solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar los productos. Los productos se obtuvieron puros o se purificaron por cromatografía de columna en sílice (eluyendo con
35 mezclas de acetato de etilo en éter de petróleo o metanol en acetato de etilo como sea apropiado).

MÉTODO A3Dealquilación de anisol o éter de bencilo (método BBr₃)

40 Una solución agitada del anisol o éter de bencilo (1 equivalente) en diclorometano a 0 °C se trató en forma de gotas con una 1M solución de tribromuro de boro en diclorometano (1.5 equivalentes por grupo a protegerse) y la mezcla se agitó por 2 horas. La reacción se apagó por la adición de agua y bicarbonato de sodio saturado acuoso, la capa orgánica se separó y el solvente se eliminó *al vacío*. los productos puros se obtuvieron por trituración con éter de dietilo o acetato de
45 etilo o por cromatografía de columna en sílice (eluyendo con mezclas de acetato de etilo en éter de petróleo).

MÉTODO A4Acoplamiento amida (método EDC, HOAt)

50 Una solución agitada del ácido (1 equivalente) en dimetilformamida (5 ml) se trató sucesivamente con N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida hidrocloreto (1.2 equivalentes), 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (1.2 equivalentes) y la amina (1.5 equivalentes) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La DMF se evaporó y el producto crudo se disolvió en EtOAc y se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio saturado, la capa orgánica se separó y el

solvente se eliminó *al vacío*. Los productos se obtuvieron puros o se purificaron por cromatografía de columna en sílice (eluyendo con mezclas de acetato de etilo en éter de petróleo o metanol en acetato de etilo como sea apropiado).

MÉTODO A5

Hidrogenación

Una solución agitada del derivado protegido (1 equivalente) y una cantidad catalítica de 10% paladio sobre carbono (típicamente 30–50 mg) en etanol (5–10 ml), metanol (5–10 ml) o metanol/DCM (3ml / 3ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno por 2–16 horas. El catalizador se eliminó por filtración, se lavó con metanol (5 ml) y el solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar los productos. Algunos requirieron purificación por cromatografía rápida, eluyendo típicamente con éter.

MÉTODO A6

Acoplamiento de Suzuki

El bromuro de arilo (1 equivalente, típicamente 0.5 mmol), ácido borónico o derivado de trifluoroborato de vinil potasio (1.2 equivalentes) y carbonato de cesio (3 equivalentes) se disolvieron en THF (10 ml) bajo nitrógeno. 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio(II) dicloruro (0.1 equivalente) se añadió y después agua (1 ml). La mezcla comenzó a oscurecerse hasta llegar al negro. La mezcla se calentó después a reflujo bajo nitrógeno hasta que la reacción se completó (8–45 h). La mezcla se enfrió, se diluyó con DCM y se añadió sulfato de magnesio. Se filtró la mezcla y se evaporó el solvente. Los residuos resultantes se purificaron por cromatografía rápida en mezclas de éter de pet. / éter, y generalmente dio el producto con buen rendimiento (~60–80%).

MÉTODO A7

mono-O-Metilación de resorcinol

Sulfato de dimetilo (1 equivalente) se añadió a una solución agitada de resorcinol (1 equivalente) y carbonato de potasio (2.2 equivalentes) en acetonitrilo (10 ml por mmol del sustrato) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. El solvente se eliminó *al vacío*, el residuo se particionó entre diclorometano y agua, la capa orgánica se separó y el solvente se eliminó *al vacío*. los productos puros se obtuvieron después de cromatografía de columna en sílice (eluyendo con mezclas de éter de petróleo y acetato de etilo) o por HPLC/MS preparativa.

MÉTODO A8

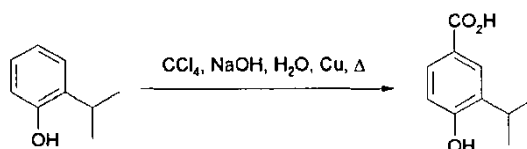
Fluoración aromática electrofílica

1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano bis(tetrafluoroborato) (1 equivalente) se añadió a una solución del sustrato (1 equivalente) en acetonitrilo (15 ml por mmol del sustrato) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. El solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se redujo hasta secarse *al vacío*. los productos puros se obtuvieron después de cromatografía de columna en sílice (eluyendo con mezclas de éter de petróleo y acetato de etilo) o por HPLC/MS preparativa.

B. Síntesis de los Productos intermedios de ácido carboxílico

PREPARACIÓN B 1

Ácido 4-hidroxi-3-isopropilbenzoico



Tetracloruro de carbono (28 ml, 0.26 mol) y polvo de cobre (1.0 g) se añadieron a una solución agitada de 2-isopropilfenol (27.2 g, 0.2 mol) en 50% hidróxido de sodio acuoso (120 ml) y la mezcla se mantuvo a reflujo por 16 horas. Después de enfriar, la mezcla se acidificó hasta pH 2 o por debajo por la adición de ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la capa acuosa se acidificó hasta pH 2 o por debajo mediante la adición muy cuidadosa de ácido clorhídrico concentrado. La solución se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua, se separó y el solvente se

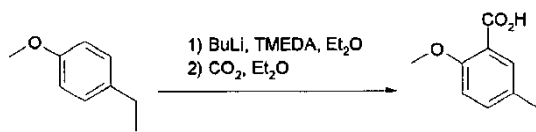
eliminó *al vacío* para proporcionar ácido 4-hidroxi-3-isopropilbenzoico (12.5 g, 35%) como un sólido rojo brillante que se usó sin purificación adicional. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 12.36 (1H, br s), 10.13 (1H, br s), 7.73 (1H, d), 7.63 (1H, dd), 6.85 (1H, d), 3.22 (1H, m), 1.19 (6H, d). MS: $[\text{M}-\text{H}]^+$ 179.

- 5 Alternativamente, si se requiere, el producto crudo puede purificarse usando un procedimiento de tres etapas que involucra la di-bencilación [de acuerdo con las condiciones esbozadas más abajo en la Preparación B5 para la síntesis de metil 5-acetil-2,4-bis-benciloxibenzoato (BnBr , K_2CO_3 , MeCN , reflujo)], cromatografía de columna en sílice para eliminar las impurezas altamente coloreadas (eluyendo con 3–5% acetato de etilo en éter de petróleo) e hidrogenación catalítica [de acuerdo con el Método A5 esbozado anteriormente (10% Pd/C , EtOH , H_2)] para proporcionar ácido 4-
- 10 hidroxi-3-isopropilbenzoico como un sólido incoloro.

PREPARACIÓN B2

Ácido 5-etil-2-metoxibenzoico

15



20

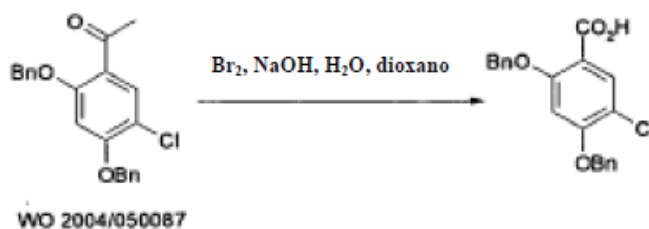
N-butil litio (2.5M en hexanos, 38.5 ml, 100.0 mmol) se añadió en forma de gotas bajo una atmósfera de nitrógeno a una solución agitada de 4-etilanisol (11.7 g, 86.0 mmol) y *N,N,N',N'*-tetrametiletlenodiamina (10 ml, 88.0 mmol) en éter de dietilo anhidro (100 ml) y la mezcla se agitó y se mantuvo a 30°C por 16 horas. La mezcla se enfrió y se vertió lentamente en una mezcla de exceso de dióxido de carbono sólido en éter de dietilo anhidro. Después del calentamiento hasta la temperatura ambiente la mezcla se hizo básica por la adición de 2M hidróxido de sodio, la capa acuosa se separó y se acidificó hasta pH 2 o por debajo por la adición de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrajo con éter de dietilo, la capa orgánica se separó y el solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar ácido 5-etil-2-

25 metoxibenzoico (5.7 g, 37%) como un aceite amarillo pálido. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 12.50 (1H, br s), 7.48 (1H, d), 7.33 (1H, dd), 7.03 (1H, d), 2.56 (2H, q), 1.17 (3H, q). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 181.

30

PREPARACIÓN B3

Ácido 2,4-bis-benciloxi-5-cloro-benzoico



35

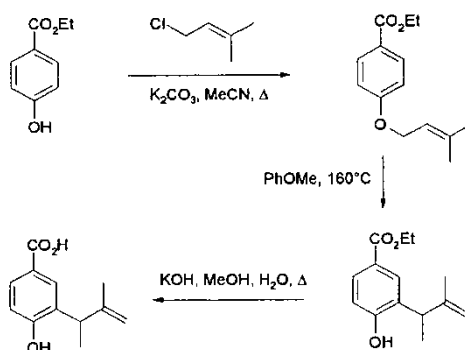
1-(2,4-Bis-benciloxi-5-cloro-fenil)-etanona [preparada de acuerdo con WO 2004/0500087] (1.10 g, 3.0 mmol) se añadió a una solución agitada de hidróxido de sodio (1.20 g, 30.0 mmol) en agua (10 ml) y dioxano (10 ml). Se añadió bromo (1.44 g, 9.0 mmol) en forma de gotas y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. El dioxano se eliminó por evaporación *al vacío* y la mezcla se acidificó hasta pH 2 o por debajo por la adición de 2M ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se separó y el solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar ácido 2,4-bis-benciloxi-5-cloro-benzoico (900 mg, 81 %) como un sólido amarillo pálido. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 12.58 (1H, br s), 7.77 (1H, s), 7.55–7.30 (10H, m), 7.11 (1H, s), 5.31 (2H, s), 5.27 (2H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369.

40

PREPARACIÓN B4

Ácido 3-(1,2-dimetil-alil)-4-hidroxi-benzoico

5



10

Etil 4-hidroxibenzoato (1.66 g, 10.0 mmol) y carbonato de potasio anhidro (2.07 g, 15.0 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se trató con 3-metil-2-butenil cloruro (1.35 ml, 12.0 mmol) y la mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo por 3 horas. Después de enfriar, el solvente se eliminó *al vacío* y la mezcla se particionó entre diclorometano y agua. Los productos orgánicos se separaron y el solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar etil 4-(3-metil-but-2-eniloxi)-benzoato (2.23 g, 95%) como un líquido amarillo pálido el cual se usó sin purificación adicional. ^1H NMR (DMSO- d_6) 7.89 (2H, d), 7.04 (2H, d), 5.44 (1H, t), 4.62 (2H, d), 4.28 (2H, q), 1.77 (3H, s), 1.73 (3H, s), 1.31 (3H, t). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235.

15

20

Etil 4-(3-metil-but-2-eniloxi)-benzoato (2.23 g, 9.53 mmol) se disolvió en anisól (8 ml) y la mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo por 4 días. El solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se sometió a cromatografía de columna en sílice. La elución con 20% acetato de etilo en éter de petróleo proporcionó etil 3-(1,2-dimetil-alil)-4-hidroxi-benzoato (600 mg, 27%) como un sólido incoloro. ^1H NMR (DMSO- d_6) 10.32 (1H, br s), 7.67 (1H, dd), 7.62 (1H, s), 6.90 (1H, d), 4.90 (1H, s), 4.85 (1H, s), 4.25 (2H, q), 3.75 (1H, q), 1.61 (3H, s), 1.30 (3H, t), 1.26 (3H, d). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235.

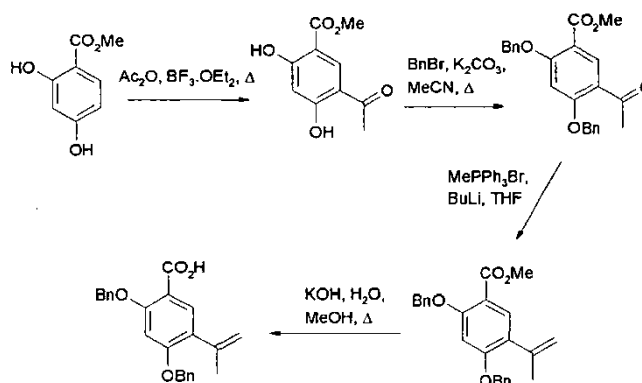
25

Etil 3-(1,2-dimetil-alil)-4-hidroxi-benzoato (600 mg, 2.56 mmol) se disolvió en metanol (20 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio (560 mg, 10.0 mmol) en agua (10 ml) y la mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo por 16 horas. Después de enfriar el metanol se eliminó *al vacío* y la solución se acidificó hasta pH 2 o por debajo por la adición de 2M ácido clorhídrico. La solución se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se separó y el solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar ácido 3-(1,2-dimetil-alil)-4-hidroxi-benzoico (270 mg, 51%) como una goma incolora. ^1H NMR (DMSO- d_6) 12.38 (1H, br s), 10.22 (1H, br s), 7.63 (2H, m), 6.88 (1H, d), 4.90 (1H, s), 4.87 (1H, s), 3.75 (1H, q), 1.60 (3H, s), 1.28 (3H, d). MS: $[\text{M}-\text{H}]^+$ 205.

30

PREPARACIÓN B5

Ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoico



35

40

Anhídrido acético (3.06 g, 30.0 mmol) se añadió a metil 2,4-dihidroxibenzoato (5.04 g, 30.0 mmol) en dietil eterato trifluoruro de boro (7.6 ml) y la mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo por 3 horas y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua (80 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. El sólido amarillo resultante se eliminó por filtración y se succionó tan seco como fue posible al vacío. El sólido se disolvió en

diclorometano y se lavó con agua, la capa orgánica se separó y el solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar metil 5-acetil-2,4-dihidroxibenzoato como un sólido amarillo brillante (2.62 g, 42%) el cual se usó sin purificación adicional. ^1H NMR (DMSO- d_6) 12.58 (1H, s), 11.22 (1H, s), 8.33 (1H, s), 6.45 (1H, s), 3.90 (3H, s), 2.62 (3H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 211.

- 5 Metil 5-acetil-2,4-dihidroxibenzoato (2.62 g, 12.48 mmol) se disolvió en acetonitrilo (40 ml), se añadió carbonato de potasio anhidro (4.93 g, 35.7 mmol) y la mezcla agitada se trató con bromuro de bencilo (5.09 g, 29.75 mmol) y se mantuvo a reflujo por 3 horas. Después de enfriar, el solvente se eliminó *al vacío* y la mezcla se particionó entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó y el solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar metil 5-acetil-2,4-bis-benciloxibenzoato (3.48 g, 71%) como un sólido incoloro el cual se secó a 50°C en un horno de vacío y se usó sin purificación adicional. ^1H NMR (DMSO- d_6) 8.21 (1H, s), 7.55 (4H, m), 7.43 (4H, m), 7.37 (2H, m), 7.04 (1H, s), 5.38 (4H, s), 3.79 (3H, s), 2.48 (3H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.

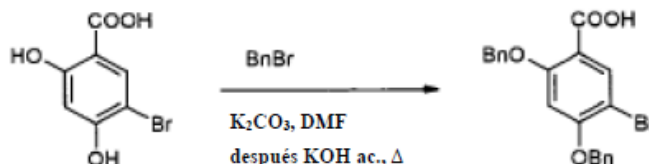
- 15 Una suspensión agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1.96 g, 5.5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se trató en forma de gotas con n-butil litio (1.6 M en hexanos, 3.5 ml, 5.5 mmol) y la solución amarilla brillante resultante se agitó a 0 °C por 30 minutos. Una solución de metil 5-acetil-2,4-bis-benciloxibenzoato (1.95 g, 5.00 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se añadió en forma de gotas y la mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó por 16 horas. Se añadió metanol (10 ml) y el solvente se eliminó *al vacío*. Los residuos se particionaron entre diclorometano y agua, la capa orgánica se separó y el solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar una goma color marrón que se purificó por cromatografía de columna en sílice. La elución con 7% acetato de etilo en éter de petróleo proporcionó metil 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenilbenzoato como un sólido incoloro (700 mg, 36%). ^1H NMR (DMSO- d_6) 7.59 (1H, s), 7.52 (2H, d), 7.64–7.32 (8H, m), 6.97 (1H, s), 5.28 (2H, s), 5.22 (2H, s), 5.09 (1H, s), 5.04 (1H, s), 3.76 (3H, s), 2.02 (3H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389.

- 25 Metil 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenilbenzoato (700 mg, 1.80 mmol) se disolvió en metanol (20 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio (286 mg, 5.1 mmol) en agua (4 ml) y la mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo por 3 horas. Después de enfriar el solvente se eliminó *al vacío* y la mezcla se acidificó hasta pH 2 o por debajo por la adición de 2M ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se separó y el solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenilbenzoico (600 mg, 89%) como un sólido incoloro. ^1H NMR (DMSO- d_6) 7.52 (2H, d), 7.47–7.29 (9H, m), 6.82 (1H, s), 5.20 (2H, s), 5.17 (2H, s), 5.06 (1H, s), 5.04 (1H, s), 2.03 (3H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 375.

PREPARACIÓN B6

Ácido 2,4-bis-benciloxi-5-bromo-benzoico

35



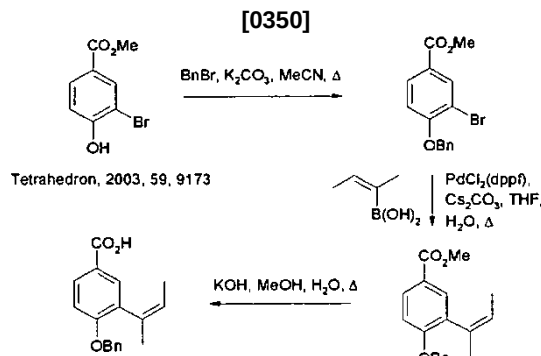
- 40 Ácido 2,4-dihidroxí-5-bromobenzoico (5.16 g, 22.15 mmol) se disolvió en DMF (40 ml) y carbonato de potasio (12.2 g) y bromuro de bencilo (8 ml) se añadieron secuencialmente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 horas bajo nitrógeno. Una solución acuosa de hidróxido de potasio (2 g) en agua (25 ml) se añadió después, seguido por metanol (50 ml) y la mezcla se calentó hasta reflujo con agitación vigorosa por 24 horas. La mezcla se dejó enfriar después, se vertió en HCl 1N (250ml) y se extrajo después con éter y después DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó *al vacío*. El material sólido resultante se lavó con E. P. y después Et₂O (3 x 50ml) para producir el producto puro (5.2g, 56%). ^1H NMR (MeOH- d_4) 8.06 (1H, s), 7.51–7.30 (10H, m), 6.85 (1H, s), 5.22 (2H, s), 5.20 (2H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413.

45

PREPARACIÓN B7

Síntesis del ácido (Z)-4-benciloxi-3-(1-metil-propenil)-benzoico

5



10 Metil 3-bromo-4-hidroxibenzoato [preparado de acuerdo con Tetrahedron, 2003, 59, 9173] (3.47 g, 15.0 mmol) se disolvió en acetonitrilo (50 ml), carbonato de potasio anhidro (3.11 g, 22.5 mmol) se añadió y la mezcla agitada se trató con bromuro de bencilo (3.08 g, 18.0 mmol) y se mantuvo a reflujo por 5 horas. Después de enfriar el solvente se eliminó *al vacío* y la mezcla se particionó entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó, el solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se sometió a cromatografía de columna en sílice. La elución con 10% acetato de etilo en éter de petróleo proporcionó metil 4-benciloxi-3-bromobenzoato (3.6 g, 75%) como un sólido incoloro. ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.12 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.51 (2H, m), 7.43 (2H, t), 7.35 (2H, m), 5.32 (2H, s), 3.84 (3H, s).

15

20 Metil 4-benciloxi-3-bromobenzoato (1.61 g, 5.0 mmol), carbonato de cesio (4.89 g, 15.0 mmol), ácido (E)-2-buten-2-il borónico (600 mg, 6.0 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenil] paladio (II) cloruro (204 mg, 0.25 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano anhidro (100 ml), se añadió agua (10 ml) y la mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno por 16 horas. Después de enfriar el solvente se eliminó *al vacío* y la mezcla se particionó entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, el solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se sometió a cromatografía de columna en sílice. La elución con 5% acetato de etilo en éter de petróleo proporcionó metil (Z)-4-benciloxi-3-(1-metil-propenil)-benzoato (600 mg, 41%) como un sólido incoloro. ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.88 (1H, dd), 7.59 (1H, d), 7.40 (4H, m), 7.34 (1H, m), 7.23 (1H, d), 5.57 (1H, q), 5.21 (2H, s), 3.82 (3H, s), 1.94 (3H, s), 1.38 (3H, d).

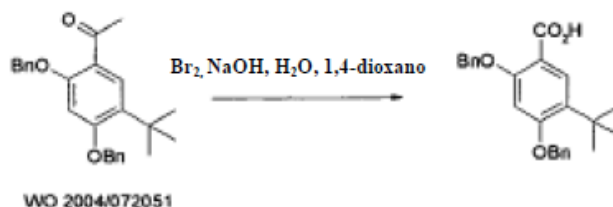
25

30 Metil (Z)-4-benciloxi-3-(1-metil-propenil)-benzoato (592 mg, 2.0 mmol) se disolvió en metanol (20 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio (336 mg, 6.0 mmol) en agua (7 ml) y la mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo por 3 horas. Después de enfriar, el solvente se eliminó *al vacío* y la mezcla se acidificó hasta pH 2 o por debajo por la adición de 2M ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se separó y el solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar ácido (Z)-4-benciloxi-3-(1-metil-propenil)-benzoico (460 mg, 82%) como un sólido incoloro. ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.85 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.40 (4H, m), 7.34 (1H, m), 7.18 (1H, d), 5.57 (1H, q), 5.21 (2H, s), 1.96 (3H, s), 1.40 (3H, d). MS: [M+H]⁺ 283.

35

PREPARACIÓN B8

Síntesis de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-terc-butil-benzoico



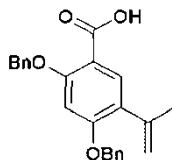
40 1-(2,4-Bis-benciloxi-5-terc-butil-fenil)-etanona [preparada de acuerdo con WO 2004/072051] (2.02 g, 5.2 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (30 ml), se añadió una solución de hidróxido de sodio (2.08 g, 52.0 mmol) en agua (30 ml) y la mezcla se agitó y se trató en forma de gotas con bromo (0.8 ml, 15.6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. El 1,4-dioxano se eliminó *al vacío* y la mezcla se acidificó hasta pH 2 o por debajo por la adición de 2M ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se separó, el solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se sometió a cromatografía de columna en sílice. La elución con 30% acetato de etilo en éter de petróleo proporcionó ácido 2,4-bis-benciloxi-5-terc-butil-benzoico (1.6 g, 79%) como un aceite amarillo pálido.

45

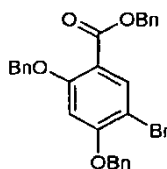
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 12.18 (1H, br s), 7.69 (1H, s), 7.52 (4H, t), 7.45–7.33 (6H, m), 6.93 (1H, s), 5.24 (2H, s), 5.23 (2H, s), 1.32 (9H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.

PREPARACIÓN B9

Síntesis de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoico (síntesis alternativa)

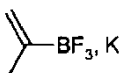


Etapas 1: Síntesis de bencil éster del ácido 2,4-bis-benciloxi-5-bromo-benzoico



A un recipiente encamisado de 10l, equipado con una tapa con reborde que contiene agitador, termómetro y embudo de goteo, se cargó acetona (2.5 l) seguido por ácido 5-bromo-2,4-dihidroxibenzoico (100 g, 0.43 mol) y carbonato de potasio (356 g, 2.58 mol). A la mezcla agitada a temperatura ambiente se añadió bromuro de bencilo (185 ml, 1.55 mol) A una velocidad de ~20 ml/min. La mezcla se calentó a 60 °C por 18 h y después se llevó hasta 45°C. Se añadió agua (1.5 l) y la mezcla se agitó por 30 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 1 l) y las porciones orgánicas combinadas se redujeron *al vacío*. Al residuo se añadió Et₂O (200 ml) y éter de petróleo (1 l), la mezcla se agitó por 30 min y el sólido formado se recogió por filtración y se secó *al vacío* para dar el compuesto del título (197.2 g) como un sólido blanco.

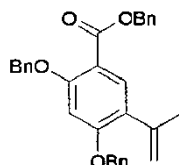
Etapas 2: Síntesis de potasio isopropenil trifluoroborato



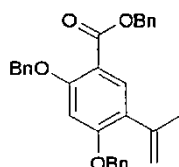
A una solución de 2-bromopropeno (20 ml, 225 mmol) en THF anhidro (250 ml) agitada bajo una atmósfera de N₂ a -78 °C se añadió durante 30 min. n-BuLi (2.5M en hexanos) (100 ml, 250 mmol) y la mezcla se agitó por 30 min. A la mezcla a -78 °C se añadió lentamente borato de trietilo (58 ml, 340 mmol) A una velocidad para garantizar que la temperatura de la mezcla de reacción no excediera -65 °C. La solución resultante se agitó después a -78 °C por 30 min., se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó por unos 90 min. adicionales. Se añadió hidrógeno fluoruro de potasio (105 g, 1.35 mol) a la mezcla seguido por agua (250 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 14 h y después se redujo hasta secarse.

El procedimiento se repitió como se mostró anteriormente y después de la reducción hasta secarse los dos residuos se combinaron para un tratamiento final adicional.

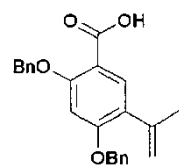
A los residuos combinados se añadió acetona (800 ml), la mezcla se agitó por 1 h y después se filtró. El sólido recogido se lavó con acetona (200 ml) y los filtrados combinados se redujeron *al vacío* para dar un sólido. Este sólido se trituró con Et₂O (250 ml) y después se secó *al vacío* para dar el compuesto del título (28.2 g) como un sólido blanco.

Etapa 3: Síntesis de bencil éster del ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoico

A una mezcla de bencil éster del ácido 2,4-bis-benciloxi-5-bromo-benzoico (42.9 g, 85.7 mmol), potasio isopropenil trifluoroborato (14.0 g, 95.2 mmol) y carbonato de cesio (83.8 g, 257.1 mmol) en THF (800 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (2.0 g) seguido por agua (150 ml). La mezcla se calentó a reflujo por 72 h, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se redujo *al vacío* para eliminar THF y después se particionó entre agua (500 ml) y EtOAc (300 ml). La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se redujo *al vacío* para dar el compuesto del título (40.9 g) como un aceite marrón.

Etapa 3ASíntesis alternativa de bencil éster del ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoico

Una mezcla de bencil éster del ácido 2,4-bis-benciloxi-5-bromo-benzoico (10.0 g, 20 mmol), potasio isopropenil trifluoroborato (4.0 g, 27.2 mmol) y n-butilamina (6.0 ml, 60 mmol) en 2-propanol/agua (2:1, 200 ml) se purgó con N₂ por 5 minutos. A esta mezcla se añadió [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (816 mg, 1.09 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo por 20 h. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente después se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 1M HCl acuoso, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró a través de un tapón de celita y el filtrado se redujo *al vacío* para dar el compuesto del título (11.1 g) como una goma color marrón.

Etapa 4: Síntesis de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoico

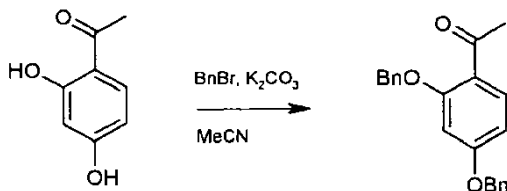
A una solución de bencil éster del ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoico (40.8 g, 87.9 mmol) en THF-MeOH-agua (3:1:1, 300 ml total) se añadió hidróxido de litio (8.42 g, 352 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C por 16 h, se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se diluyó con agua (300 ml). La mezcla se llevó hasta pH~1 usando HCl conc. (~30 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) se filtraron y se redujeron *al vacío*. El residuo sólido se tomó en E.P.-MeOH (9:1, 300 ml en total), la lechada se agitó por 1 h a temperatura ambiente y los sólidos se recogieron por filtración. El sólido se secó *al vacío* para dar el compuesto del título (26.8 g) como un sólido blanco hueso. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (d, J= 7.0 Hz, 2H), 7.47 – 7.31 (m, 8H), 6.94 (s, 1H), 5.23 (d, J= 14.0 Hz, 4H), 5.08 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H).

PREPARACIÓN B10

Ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoico

5 Etapla 1

Preparación de 1-(2-4-bis-benciloxi-fenil)-etanona



Insumos materiales:

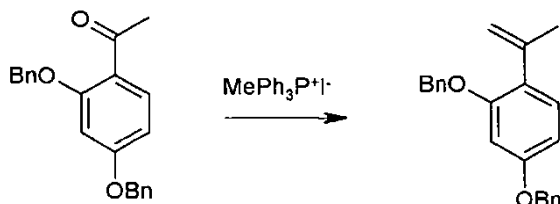
Núm. M.	Elemento	Cantidad	Eq.
1.	1,3 Dihidroxiacetofenona	50 g	1
2.	Bromuro de bencilo	97 ml	3
3.	Acetonitrilo	750 ml)	15 veces
4.	Carbonato de potasio	115 g	3

1,3 dihidroxiacetofenona (50 g) se colocó en un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 2 l equipado con un condensador de reflujo y un tubo de protección. Acetonitrilo (750 ml), carbonato de potasio (115 g) y bromuro de bencilo (97 ml) se añadieron y la mezcla se calentó a reflujo (90° C) por 16 horas. Al completarse, el acetonitrilo se eliminó a presión reducida. Se añadió agua (200 ml) a la mezcla de reacción la cual se extrajo después con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo el cual se lavó n-hexano (600 ml) para dar el producto.

Cantidad de producto obtenido:	105.1 g
Rendimiento :	96.24%
Naturaleza :	Sólido
Color :	Marrón

Etapla 2

Preparación de 2-4-bis-benciloxi-1-isopropenilbenceno



Insumos materiales:

Núm. M.	Elemento	Cantidad	Eq.
1.	Compuesto de la Etapa 1	20 g	1
2.	n-BuLi (1.6 M)	92.6 ml	2.3

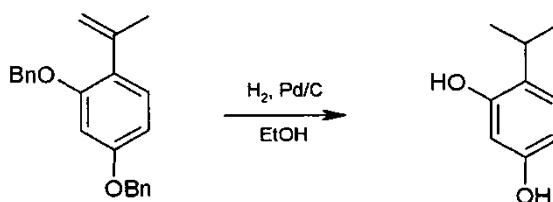
Núm. M.	Elemento	Cantidad	Eq.
3.	Yoduro de metil-trifenilfosfonio	53.4 g	2.2
4.	THF	200 ml	10 veces

5 Yoduro de metil-trifenilfosfonio (53.4 g) y THF (100 ml) se introdujeron en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 1 l equipado con un embudo de adición y una entrada para la atmósfera de nitrógeno y la mezcla se enfrió hasta 0° C. n-BuLi (92.6 ml) se añadió en forma de gotas a la mezcla de reacción durante un periodo de 15 min a 0° C. La mezcla de reacción se agitó por 10 min a 0° C y se agitó adicionalmente a t.a. por 30 min. 1-(2-4-Bis-benciloxi-fenil)-etanona (20 g) en THF (100 ml) se añadió en forma de gotas a la mezcla de reacción durante un periodo de 10 min a 0° C y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a t.a.. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (10% EtOAc/n-hexano, producto R_f~0.9). Al completarse, se añadió metanol (~100 ml) a la mezcla de reacción y el solvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo. n-Hexano (1l) se añadió al residuo el cual se sometió a reflujo (75° C) por 30 min. Antes de filtrar, la mezcla se pasó a través de un lecho de celita y se lavó el lecho con n-hexano (500 ml). El solvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo, el cual se purificó adicionalmente por cromatografía de columna (SiO₂ 2% EtOAc/n-hexano).

Cantidad de producto obtenido:	12.5 g
Rendimiento :	63.13 %
Naturaleza :	Líquido.
Color :	Sin color

15 Etapas 3

4-Isopropil-benceno-1,3-diol



20

Insumos materiales:

Núm. M.	Elemento	Cantidad	Eq.
1.	2-4-Bis-benciloxi-1-isopropenilbenceno	12.5 g	1
2.	Etanol	125 ml	10 veces
3.	20% Hidróxido de paladio	2 g	

25 A una mezcla de 2-4-bis-benciloxi-1-isopropenilbenceno (12.5 g) en etanol (125 ml) en un matraz de hidrogenación de 500 ml se añadió 20% hidróxido de paladio (2 g). La mezcla de reacción se hidrogenó a 80 psi por 36 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (10% EtOAc/n-hexano, producto R_f~0.1). Al completarse, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celita y el lecho se lavó con etanol (300 ml). El solvente se eliminó a presión reducida para dar un producto crudo, el cual se usó como tal en la próxima etapa.

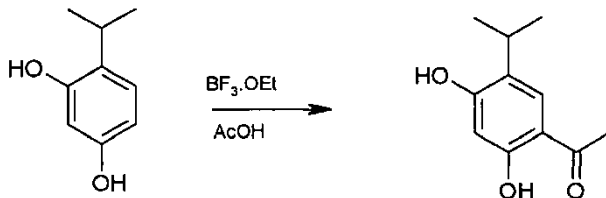
30

Cantidad de producto obtenido	:	5.8 g (crudo)
Naturaleza	:	Sólido.
Color	:	Sin color.

Etapla 4

1-(2,4-Dihidroxi-5-isopropil-fenil)-etanona

5



Insumos materiales:

10

Núm. M.	Elemento	Cantidad	Eq.
1.	4-Isopropil-benceno-1,3-diol	5.8 g	1
2.	Eterato de trifluoruro de boro	28.7 ml 6	
3.	Ácido acético	4.55 ml 2	

15

4-Isopropil-benceno-1,3-diol (5.8 g) y eterato de trifluoruro de boro (28.7 ml) se introdujeron en un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 250 ml equipado con un condensador de reflujo y una entrada para la atmósfera de nitrógeno, se agitó a t.a. por 10 min. Ácido acético (4.55 ml) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó a 90 °C por 16 h. Al completarse, se añadió 10% acetato de sodio (300 ml) a la mezcla de reacción la cual se agitó a t.a. por 4 h antes. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio sat. (100 ml) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La reacción se monitoreó por TLC (10% EtOAc/n-hexano, producto $R_f \sim 0.5$). El solvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo, el cual se purificó adicionalmente por cromatografía de columna (SiO_2 , 10% EtOAc/n-hexano).

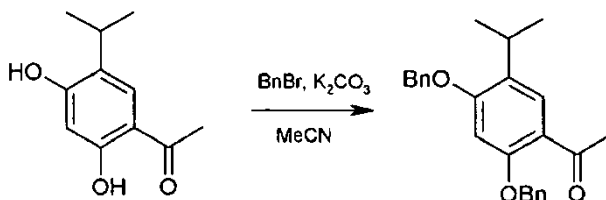
20

Cantidad de producto obtenido:	3.2 g
Rendimiento :	43.24 %
Naturaleza :	Sólido.
Color :	Sin color

Etapla 5

1-(2,4-Bis-benciloxi-5-isopropil-fenil)-etanona

25



30

Insumos materiales:

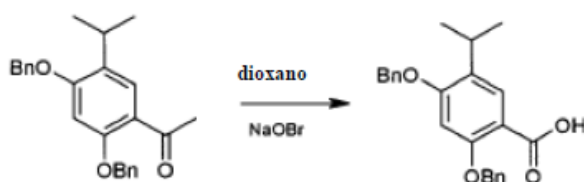
Núm. M.	Elemento	Cantidad	Eq.
1.	1-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-etanona	3.2 g	1
2.	Bromuro de bencilo	5.89 ml	3
3.	Carbonato potásico	6.82 g	3
4.	Acetonitrilo	60 ml	20 veces

A una mezcla de 1-(2,4-dihidroxi-5-isopropil)-fenil-etanona (3.2 g), acetonitrilo (60 ml) y carbonato de potasio (10.6 g) en un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 250 ml equipado con un condensador de reflujo y un tubo de protección se añadió bromuro de bencilo (9.1 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo (90°C) por 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (10% EtOAc/n-hexano, producto $R_f \sim 0.5$). Al completarse, el acetonitrilo se eliminó a presión reducida. Se añadió agua (100 ml) al residuo obtenido y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo al cual se añadió n-hexano (150 ml) para dar el producto.

Cantidad de producto obtenido	:	5.1 g
Rendimiento	:	83.6 %
Naturaleza	:	Sólido.
Color	:	Sin color

Etapas

Ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoico



Insumos materiales:

Núm. M.	Elemento	Cantidad
1.	1-(2,4-Bis-benciloxi-5-isopropil-fenil)-etanona	7 g
2.	Hidrobromuro de sodio	13 g en agua 100 ml
3.	Dioxano	100 ml

Procedimiento:

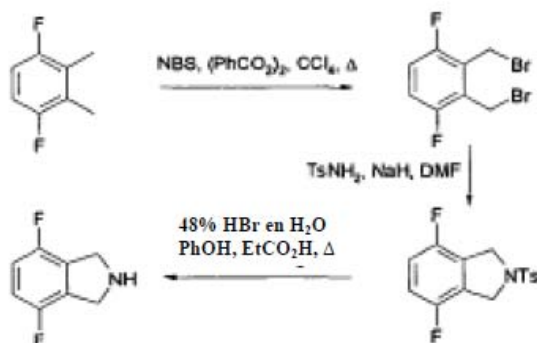
Una mezcla de 1-(2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-fenil)-etanona (7 g) en dioxano (100 ml) en un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 500 ml equipado con un tubo de protección se enfrió hasta 10° C y se añadió hidrobromuro de sodio [13 g en agua (100 ml)]. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a t.a.. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (30% EtOAc/n-hexano, producto $R_f \sim 0.5$). Al completarse, bisulfito de sodio (7 g) se añadió a la mezcla de reacción la cual se enfrió hasta 0°C. La mezcla de reacción se acidificó después con HCl (~10 ml) a pH~2, se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo, el cual se purificó adicionalmente por cromatografía de columna (SiO_2 , 10% EtOAc/n-hexano).

Cantidad de producto obtenido:	3.4 g
Rendimiento :	48.3 %
Naturaleza :	Sólido.
Color :	Sin color.

C. SÍNTESIS DE PRODUCTOS INTERMEDIOS DE ISOINDOLINA

PREPARACIÓN C 1

5 Síntesis de 4,7-difluoroisindolina



10

Una mezcla de 1,4-difluoro-2,3-dimetilbenceno (4.26 g, 30.0 mmol), N-bromosuccinimida (10.68 g, 60.0 mmol) y peróxido de dibenzoilo (75 % en peso en agua, 120 mg) en tetracloruro de carbono (50 ml) se agitó y se mantuvo a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente la mezcla se filtró, los sólidos se lavaron con tetracloruro de carbono (10 ml), los extractos orgánicos se combinaron y el solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar 2,3-bis-bromometil-1,4-difluorobenceno (9.0 g, 100%) como un líquido amarillo pálido que se solidificó con el reposo. ^1H NMR (DMSO- d_6) 7.36 (2H, dd), 4.78 (4H, s).

15

20

Una solución de 4-toluenosulfonamida (2.44 g, 14.28 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió en forma de gotas a una suspensión agitada vigorosamente de hidruro de sodio (1.2 g, 60 % en peso en aceite mineral, 30.0 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, a 110°C por 1 hora y se enfrió después hasta 60°C y una solución de 2,3-bis-bromometil-1,4-difluorobenceno (4.28 g, 14.28 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadió en forma de gotas. La mezcla se agitó a 60°C por 1 hora y después a temperatura ambiente por 16 horas. El solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se particionó entre diclorometano y 1M ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se lavó con 5% solución de carbonato de potasio acuosa, los productos orgánicos se separaron y el solvente se eliminó *al vacío*. el residuo se enjuagó con éter de dietilo, se filtró y los sólidos se succionaron secos a presión reducida para proporcionar 4,7-difluoro-2-(tolueno-4-sulfonyl)isindolina (2.46 g, 56%) como un sólido color canela pálido. ^1H NMR (DMSO- d_6) 7.82 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.15 (2H, dd), 4.66 (4H, s), 2.36 (3H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 310.

25

30

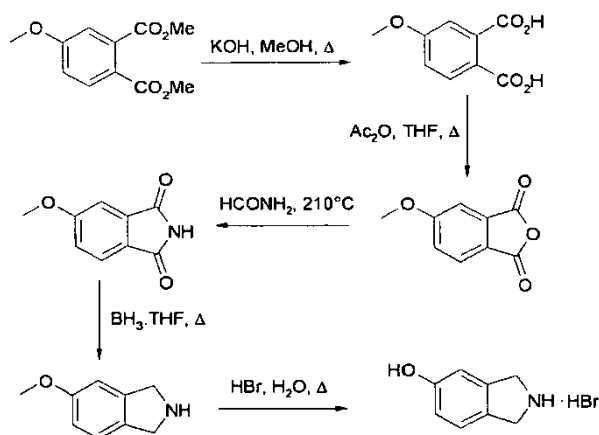
Una mezcla de 4,7-difluoro-2-(tolueno-4-sulfonyl)isindolina (2.36 g, 7.64 mmol), fenol (2.36 g, 25.11 mmol), 48% bromuro de hidrógeno en agua (20 ml) y ácido propiónico (4 ml) se agitó y se mantuvo a reflujo por 6 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con éter de dietilo (2 x 100 ml). La capa acuosa se basificó por la adición de 2M hidróxido de sodio y se extrajo con éter de dietilo (3 x 100 ml). Los extractos combinados se evaporaron hasta secarse *al vacío* para proporcionar 4,7-difluoroisindolina (586 mg, 50%) como un aceite marrón que se solidificó con el reposo. ^1H NMR (DMSO- d_6) 7.06 (2H, dd), 4.12 (4H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 156.

35

PREPARACIÓN C2

Síntesis de 5-hidroxiisoindolina hidrobromuro

5



10

Una solución de dimetil 4-metoxifthalato (36.75 g, 0.16 mol) en metanol (100 ml) se trató con una solución de hidróxido de potasio (28.0 g, 0.5 mol) en agua (50 ml) y la mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo por 4 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente el metanol se eliminó *al vacío* y la mezcla se acidificó hasta pH 2 o por debajo por la adición de 5M ácido clorhídrico. El material sólido se filtró, se lavó con agua y se succionó seco a presión reducida toda la noche para proporcionar ácido 4-metoxifthalico (31.8 g, 99%) como un sólido blanco hueso. ^1H NMR (DMSO- d_6) 12.90 (2H, br s), 7.74 (1H, d), 7.12–7.05 (2H, m), 3.84 (3H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 197.

15

Anhídrido acético (40 ml) se añadió a una mezcla de ácido 4-metoxifthalico (30.8 g, 0.16 mol) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) y la mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo por 4 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente el solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar 4-metoxifthalico anhídrido (27.8 g, 99%) como un sólido blanco hueso. ^1H NMR (DMSO- d_6) 8.02 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.49 (1H, dd), 3.97 (3H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 179.

20

Una mezcla de 4-metoxifthalico anhídrido (27.8 g, 0.16 mol) y formamida (175 ml) se agitó y se mantuvo a 210°C por 5 horas y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente toda la noche. El material sólido se filtró, se lavó secuencialmente con agua (100 ml), 50% acetona acuosa (50 ml) y éter de dietilo (200 ml) y se succionó seco a presión reducida para proporcionar 4-metoxifthalimida (21.3 g, 77%) como un sólido amarillo pálido. ^1H NMR (DMSO- d_6) 11.15 (1H, br s), 7.74 (1H, d), 7.33–7.28 (2H, m), 3.92 (3H, s).

25

Una solución agitada de 4-metoxifthalimida (21.3 g, 0.12 mol) en tetrahidrofurano anhidro (425 ml) a 0°C se trató en forma de gotas con una solución de borano en tetrahidrofurano (1M, 340 ml, 0.34 mol) y la mezcla resultante se agitó y se mantuvo a reflujo por 16 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C, metanol (150 ml) se añadió en forma de gotas seguido por 5M ácido clorhídrico (150 ml) y la mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo por 3 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente el solvente orgánico se eliminó *al vacío*, la mezcla se diluyó con agua (750 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 750 ml). La capa acuosa se basificó hasta pH 12 o por encima por la adición de 5M hidróxido de sodio, se extrajo con diclorometano (3 x 750 ml) y los extractos combinados se evaporaron hasta secarse *al vacío* para proporcionar 5-metoxiisoindolina (8.34 g, 47%) como un aceite marrón. ^1H NMR (DMSO- d_6) 7.13 (1H, d), 6.84 (1H, d), 6.74 (1H, dd), 4.05 (2H, s), 4.01 (2H, s), 3.73 (3H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 150.

35

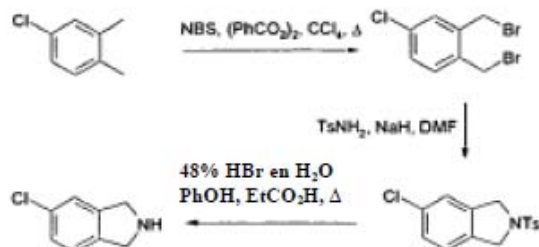
5-Metoxiisoindolina (8.34 g, 55.97 mmol) en 48% ácido bromhídrico acuoso (100 ml) se agitó y se mantuvo a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente el solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar 5-hidroxiisoindolina hidrobromuro (11.32 g, 93%) como un sólido color canela. ^1H NMR (DMSO- d_6) 9.63 (1H, br s), 9.32 (2H, br s), 7.18 (1H, d), 6.79 (1H, d), 6.76 (1H, dd), 4.42 (2H, t), 4.38 (2H, t). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 136.

40

PREPARACIÓN C3

Síntesis de 5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol

5



10 Una mezcla de 3,4-dimetilclorobenceno (10g, 71.1mmol), N-bromosuccinimida (25g,142.2mmol), y peróxido de benzoilo (0.147g, 0.6mmol), se sometió a reflujo en 80 ml de tetracloruro de carbono por 18 horas. Después de enfriar, el material insoluble se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de tetracloruro de carbono. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener 20g de 1,2-bis-bromometil-4-cloro-benceno como un producto de aceite amarillo pálido como el componente principal.

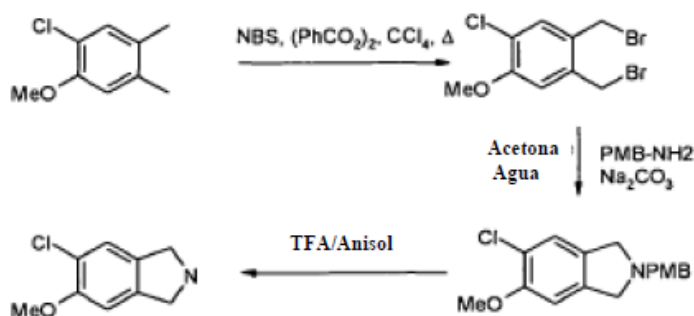
15 A una suspensión de 60% hidruro de sodio (3.0 g, 0.125 mmol) en aceite mineral en 80 ml de DMF anhidro (100 ml) se añadió en forma de gotas una solución de para-tolueno sulfonamida (5.6 g, 32.60 mmol) en 30 ml de DMF durante 1 hora con agitación vigorosa a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente y se calentó por otra hora a 90°C. A esta mezcla se añadió en forma de gotas una solución de 1,2-bis-bromometil-4-cloro-benceno (4g, 14.18 mmol) en 20 ml de DMF anhidro a 60 °C y después se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se vertió en hielo y el precipitado resultante se recogió por filtración. El precipitado se lavó con ácido clorhídrico 1N, 5% carbonato de sodio y salmuera, después se secó (MgSO4), se filtró y se evaporó para dar 2.8 g de 5-cloro-2-(tolueno-4-sulfonyl)-2,3-dihidro-1H-isoindol como un sólido amarillo pálido. MS: [M+H]⁺ 308

25 1.0g de 2-(p-toluensulfonyl)-5-cloroisoindolina y 1.0g de fenol se añadieron a una mezcla de 8 ml de 48% ácido bromhídrico y 1.4 ml de ácido propiónico, y después la mezcla se calentó a reflujo por 6 horas. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 10ml de agua y se extrajo dos veces con 50ml de acetato de etilo. La capa de agua se basificó con solución de hidróxido de sodio acuosa y se extrajo con acetato de etilo tres veces. El extracto se concentró y el producto crudo se diluyó con 4N HCl/dioxano y se agitó por 15 minutos antes de evaporar el HCl y después evaporar nuevamente con tolueno tres veces para dar 0.3g de 5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol hidrocloreuro como un sólido negro. MS: [M+H]⁺ 153-15

PREPARACIÓN C4

Síntesis de 5-cloro-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol

35



40

Una mezcla de 1-cloro-2-metoxi-4,5-dimetil-benceno (3 g, 17.6 mmol), N-bromosuccinimida (6.3 g, 35.3 mmol), y peróxido de benzoilo (0.100 g, 0.41 mmol) en tetracloruro de carbono (40 ml) se calentó a reflujo por 18 horas. Después de enfriar, el material insoluble se eliminó por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de tetracloruro de carbono y

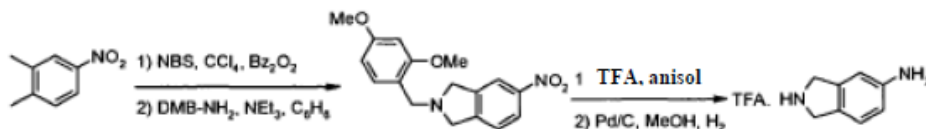
el filtrado se evaporó para dar 1,2-bis-bromometil-4-cloro-5-metoxi-benceno como un producto de aceite como el componente principal. MS: $[M+H]^+$ 329

Una solución de 4-metoxibencilamina (2.4 g, 17.6 mmol) en acetona (110 ml) se añadió en forma de gotas a una mezcla de 1,2-bis-bromometil-4-cloro-5-metoxi-benceno (se asumió en teoría, 17.6 mmol) y Na_2CO_3 (12 g, 114 mmol) en acetona/agua (10 ml:12.5 ml), después se agitó a temperatura ambiente por 2 horas y se concentró *al vacío*. El material crudo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con 2N HCl. La capa acuosa se neutralizó con carbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo (x 2), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío para dar 5-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxi-bencil)-2,3-dihidro-1H-isoindol (0.8 g, 2.6 mmol) como una goma color marrón. MS: $[M+H]^+$ 304

Una solución de 5-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxi-bencil)-2,3-dihidro-1H-isoindol (600 mg) y anisol (0.3 ml) en ácido trifluoroacético (6 ml) se calentó a 180°C (50W) por 40 minutos en un sintetizador por microondas Discover de CEM. La mezcla de reacción se evaporó y se evaporó nuevamente con tolueno. El material crudo se particionó entre DCM y agua, la capa acuosa se lavó con DCM (x 3), después se evaporó y se evaporó nuevamente con tolueno para dar 5-cloro-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol (256 mg) como cristales verdes. MS: $[M+H]^+$ 184

PREPARACIÓN C5

Síntesis de 2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamina trifluoroacetato



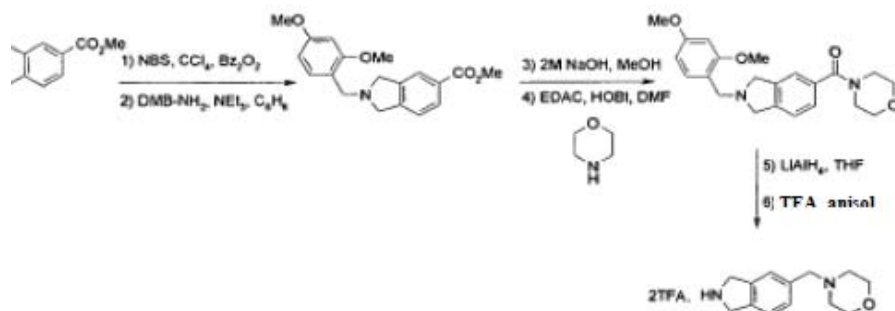
Una solución de 4-nitro-o-xileno (15.1 g; 0.1 mol) en tetracloruro de carbono (150 ml) se trató con N-bromosuccinimida (36 g; 0.2 mol) seguido por peróxido de benzoilo (1 g), después se calentó a reflujo toda la noche. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se evaporó para dar 32 g del producto crudo 1,2-bis-bromometil-4-nitro-benceno como un aceite móvil. El producto crudo se disolvió en benceno (200 ml) después se trató en forma de gotas durante 30 minutos con una solución de 2,4-dimetoxibencilamina (15 ml) y trietilamina (27.85 ml) en benceno (100 ml) después se calentó a 80°C por 3 horas. La reacción se enfrió, se lavó con agua seguido por bicarbonato de sodio saturado. Los productos orgánicos se extrajeron con 2M HCl (2 x 150 ml), después las capas acuosas combinadas se basificaron con 2M NaOH y se extrajeron con EtOAc (x 2). La capa de EtOAc combinada se secó ($MgSO_4$), se evaporó, después se purificó por cromatografía rápida de columna eluyendo con EtOAc / E. P. (1:3 – 1.2 – 1:1). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar 10.15 g de 2-(2,4-dimetoxi-bencil)-5-nitro-2,3-dihidro-1H-isoindol como un sólido marrón. 1H NMR ($DMSO-d_6$) 8.12 (2H, m), 7.50 (1H, d), 7.25 (1H, d), 6.55 (1H, d), 6.52 (1H, dd), 3.93 (4H, s), 3.80 (3H, s), 3.78 (2H, s), 3.75 (3H, s).

2-(2,4-dimetoxi-bencil)-5-nitro-2,3-dihidro-1H-isoindol (13 g) en TFA (18 ml) se trató con anisol (6 ml), después se calentó en un sintetizador por microondas de CEM a 120°C (30 Watts) por 20 minutos (llevado a cabo en forma de lotes, 6 veces). La mezcla de reacción se evaporó *al vacío* y el residuo se particionó entre DCM y agua. La capa de agua se separó, se lavó con DCM (x 3), después se evaporó y se evaporó nuevamente con tolueno / MeOH (x 3) para dar 9.8 g de sal del ácido 5-nitro-2,3-dihidro-1H-isoindol trifluoroacético como un sólido beige. 1H NMR ($DMSO-d_6$) 9.85 (2H, br s), 8.32 (1H, d), 8.25 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 4.68 (2H, s), 4.65 (2H, s).

Una mezcla de sal del ácido 5-nitro-2,3-dihidro-1H-isoindol trifluoroacético (9.8g) y 10 % paladio sobre carbono (1 g) en metanol (75 ml) se hidrógeno a presión y temperatura ambiente por 16 horas. La reacción se filtró a través de Celite™, el filtrado se evaporó y se evaporó nuevamente con tolueno para dar 8.76 g de sal del ácido 2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamina mono trifluoroacético como un sólido marrón oscuro. 1H NMR ($DMSO-d_6$) 9.45 (2H, br s), 7.05 (1H, d), 6.60 (2H, m), 5.35 (2H, br s), 4.40 (2H, s), 4.30 (2H, s).

PREPARACIÓN C6

Síntesis de 5-morfolin-4-ilmetil-2,3-dihidro-1H-isoindol ditrifluoroacetato



Las Etapas 1 y 2 se llevaron a cabo de una manera análoga a la descrita en la Preparación C5 usando metil 3,4-dimetilbenzoato como el material de partida.

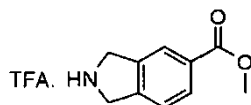
Una mezcla de metil éster del ácido 2-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico (4.65 g; 14.2 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (660 mg; 1.1 equiv.) en 4:1:1 THF-MeOH-H₂O (60 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Unos 170 mg adicionales de base se añadieron y la agitación continuó por 7 horas. La reacción se evaporó, después se evaporó nuevamente con MeOH / tolueno (x 2). Una mezcla del producto crudo ácido 2-(2,4-dimetoxi-bencil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico sal de litio (1.5 g; 4.7 mmol), morfolina (820 µl; 2 equiv.), EDAC (1.1 g; 1.2 equiv.) y HOBt (760 mg; 1.2 equiv.) en DMF (25 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después se evaporó *al vacío*, el residuo se particionó entre EtOAc y NaHCO₃ saturado, la capa de EtOAc se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación por cromatografía rápida de columna (2% después 5% MeOH / DCM como eluyente) dio 1.1g de [2-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-morfolin-4-il-metanona como una goma roja / marrón. ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.30-7.18 (4H, m), 6.56 (1H, d), 6.52 (1H, dd), 3.85 (4H, s), 3.78 (5H, m), 3.73 (3H, s).

Una solución de [2-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-morfolin-4-il-metanona (1.05 g; 2.75 mmol) en THF seco (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se trató con 1M solución de hidruro de litio aluminio, después se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se apagó por la adición cautelosa de solución de sulfato de sodio saturada, después se diluyó con EtOAc (40 ml), se filtró a través de Celite™ y se evaporó. La purificación por cromatografía rápida de columna (2% después 5% MeOH / DCM como eluyente) dio 340 mg de 2-(2,4-dimetoxibencil)-5-morfolin-4-ilmetil-2,3-dihidro-1H-isoindol como una goma de color marrón pálido.

Una mezcla de 2-(2,4-dimetoxibencil)-5-morfolin-4-ilmetil-2,3-dihidro-1H-isoindol (340 mg) y anisol (350 µl) en ácido trifluoacético (1.5 ml) se calentó a 130°C en un sintetizador por microondas de CEM por 1 hora, después se evaporó y se evaporó nuevamente con tolueno. El residuo se repartió entre DCM y agua. La capa de agua se separó, se lavó con DCM (x 3), después se evaporó y se evaporó nuevamente con tolueno / MeOH (x 3) para dar 422 mg de 5-morfolin-4-ilmetil-2,3-dihidro-1H-isoindol ditrifluoroacetato como una goma color marrón. ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.30 (1H, br s), 9.60 (2H, br s), 7.55-7.45 (3H, m), 4.45 (4H, s), 4.45-4.30 (2H, m), 4.20-3.88 (2H, m), 3.70-3.55 (2H, m), 3.30-3.00 (4H, m).

PREPARACIÓN C7

Síntesis de etil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxilato trifluoroacetato

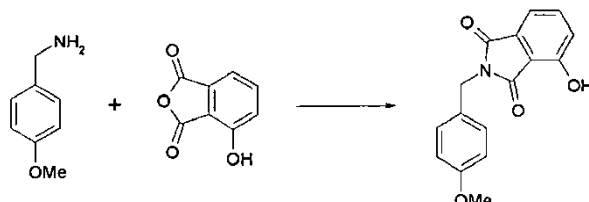


Una solución de metil éster del ácido 2-(2,4-dimetoxi-bencil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico (215 mg) y anisol (200 µl) en 1 ml de TFA se calentó a 140°C por 30 minutos en un sintetizador por microondas Discover de CEM. La reacción se particionó entre agua y DCM, la capa de agua se separó, se lavó con DCM después se evaporó y se

evaporó nuevamente con tolueno / MeOH (x 2) para dar 105 mg del compuesto del título. ^1H NMR (DMSO- d_6) 9.70 (2H, br s), 8.02 (1H, s), 8.98 (1H, d), 7.57 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.56 (2H, s), 3.89 (3H, s).

PREPARACIÓN C8

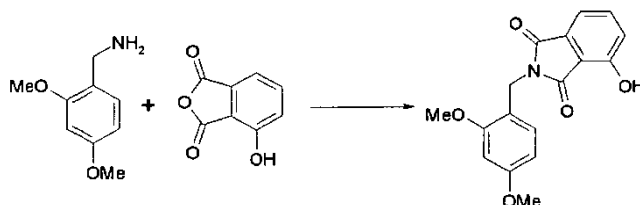
4-Hidroxi-2-(4-metoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona



Una mezcla de 3-hidroxifthalico anhídrido (543 mg, 3.31 mmol), 4-metoxibencilamina (0.43 ml, 3.31 mmol) y ácido acético (3 ml) se calentó a 100°C por 4 horas. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con agua (20 ml). El sólido blanco se recogió por filtración, se lavó bien con agua y se secó para dar el compuesto del título (760 mg, 81%). ^1H NMR (DMSO- d_6) 11.03 (1H, s), 7.61 (1H, dd), 7.28 (1H, d), 7.23–7.19 (3H, m), 6.89–6.86 (2H, m), 4.63 (2H, s), 3.71 (3H, s). MS: $[\text{M}-\text{H}^+]$ 282.

PREPARACIÓN C9

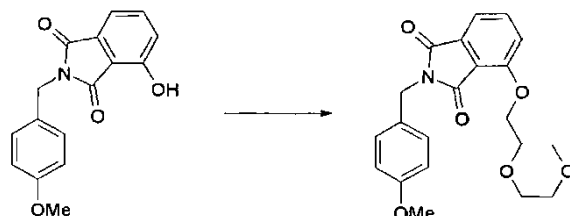
4-Hidroxi-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona



Una mezcla de anhídrido 3-hidroxifthalico (1.24 g, 7.6 mmol), 2,4-dimetoxibencilamina (1.14 ml, 7.6 mmol) y ácido acético (5 ml) se calentó a 80°C por 24 horas. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con agua (20 ml). El sólido blanco se recogió por filtración, se lavó bien con agua y se secó para dar el compuesto del título (1.73 g, 73%). ^1H NMR (DMSO- d_6) 11.00 (1H, s), 7.62 (1H, dd), 7.29 (1H, d), 7.21 (1H, d), 6.90 (1H, d), 6.56 (1H, d), 6.43 (1H, dd), 4.59 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.72 (3H, s). MS: $[\text{M}-\text{H}^+]$ 314.

PREPARACIÓN C10

2-(4-Metoxi-bencil)-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-isoindol-1,3-diona

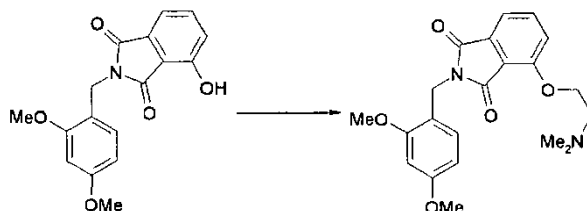


1-(2-Bromo-etoxi)-2-metoxi-etano (107 mg, 0.58 mmol) se añadió a una suspensión de 4-hidroxi-2-(4-metoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona (150 mg, 0.53 mmol) y carbonato de potasio (200 mg, 1.4 mmol) en DMF (2 ml). Después de 3.5 horas, se añadió una cantidad catalítica de yoduro de potasio. Después de unas 17 horas adicionales, la mezcla se calentó hasta 60°C. Después de 3 horas, una cantidad adicional de 1-(2-bromo-etoxi)-2-metoxi-etano (20 mg, 0.11 mmol) se añadió y la mezcla se mantuvo a 60°C por unas 20 horas adicionales. La mezcla se concentró *al vacío* después el residuo se tomó en acetato de etilo y se lavó con solución de carbonato de potasio y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (149 mg, 73%). ^1H

NMR (metanol- d_4) 7.71 (1H, t), 7.43–7.40 (2H, m), 7.31–7.27 (2H, m), 6.87–6.83 (2H, m), 4.71 (2H, s), 4.37–4.34 (2H, m), 3.92–3.89 (2H, m), 3.77–3.74 (5H, m), 3.55–3.53 (2H, m), 3.33 (3H, s). MS: $[M+H]^+$ 386.

PREPARACIÓN C 11

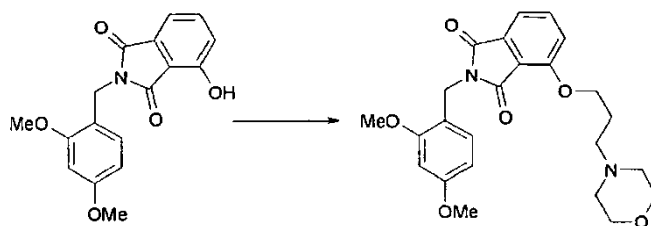
2-(2,4-Dimetoxi-bencil)-4-(2-dimetilamino-etoxi)-isoindol-1,3-diona



Una mezcla de 2-(2,4-dimetoxi-bencil)-4-hidroxi-isoindol-1,3-diona (317 mg, 1.01 mmol), 2-dimetilaminoetil cloruro hidrocioruro (160 mg, 1.11 mmol) y carbonato de potasio (350 mg, 2.5 mmol) en DMF (4 ml) se calentó a 60°C por 18 horas. La mezcla se concentró *al vacío*, se tomó en acetato de etilo y se extrajo dos veces con ácido clorhídrico 1N. Los extractos acuosos se hicieron básicos con carbonato de potasio sólido y se extrajo con acetato de etilo ($\times 2$). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar el compuesto del título (236 mg, 61%) como un sólido blanco hueso. 1H NMR (metanol- d_4) 7.73 (1H, t), 7.44–7.40 (2H, m), 7.02 (1H, d), 6.51 (1H, d), 6.42 (1H, dd), 4.72 (2H, s), 4.33 (2H, t), 3.80 (3H, s), 3.76 (3H, s), 2.87 (2H, t), 2.40 (6H, s). MS: $[M+H]^+$ 385.

PREPARACIÓN C12

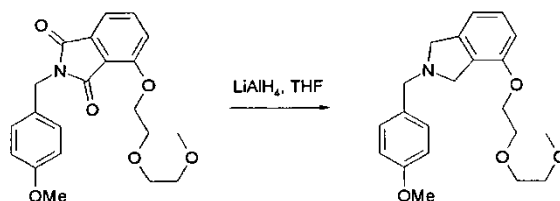
2-(2,4-Dimetoxi-bencil)-4-(3-morfolin4-il-propoxi)-isoindol-1,3-diona



Una mezcla de 2-(2,4-dimetoxi-bencil)-4-hidroxi-isoindol-1,3-diona (313 mg, 1.00 mmol), 4-(3-cloropropil)morfolina (160 mg, 1.11 mmol) y carbonato de potasio (350 mg, 2.5 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 60°C por 18 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se extrajo dos veces con ácido clorhídrico 1N. Los extractos acuosos se hicieron básicos con carbonato de potasio sólido y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar un sólido amarillo que se recrystalizó a partir de metanol/petrol, después acetato de etilo/cloroformo/petrol para dar el compuesto del título (298 mg, 68%) como un sólido blanco hueso. 1H NMR (metanol- d_4) 7.72 (1H, t), 7.41 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.02 (1H, d), 6.51 (1H, d), 6.43 (1H, dd), 4.72 (2H, s), 4.27 (2H, t), 3.81 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.68 (4H, t), 2.61 (2H, t), 2.50 (4H, m), 2.05 (2H, qn). MS: $[M+H]^+$ 441.

PREPARACIÓN C 13

2-(4-Metoxi-bencil)-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-2,3-dihidro-1H-isoindol

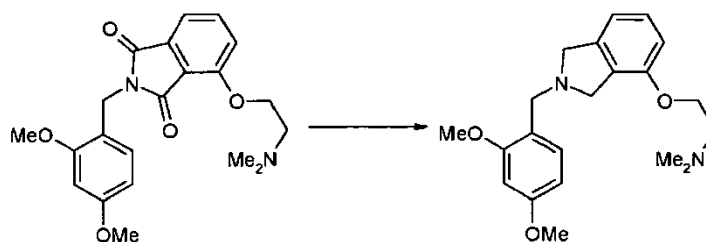


2-(4-Metoxi-bencil)-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-isoindol-1,3-diona (149 mg, 0.38 mmol) se trató con una 1M solución de hidruro de litio aluminio en THF (5 ml, 5 mmol). La mezcla se mantuvo a t.a. por 4 horas, 60°C por 1 hora,

después a t.a. por unas 18 horas adicionales. La mezcla se enfrió después en hielo y se apagó por la adición en forma de gotas de agua (0.2 ml), solución de hidróxido de sodio 2N (0.4 ml) y agua (0.4 ml). Se añadió sulfato de magnesio, seguido por acetato de etilo y después la mezcla se agitó a t.a. por 15 minutos. Los sólidos se eliminaron por filtración, se lavaron bien con acetato de etilo. La concentración del filtrado dio un residuo que se absorbió en un cartucho SCX y se lavó con 5% metanol/diclorometano, después se eluyó con 10% 1M amoniaco en metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (134 mg, 97%). ¹H NMR (metanol-d₄) 7.43–7.39 (2H, m), 7.27 (1H, t), 6.99–6.96 (2H, m), 6.90 (1H, d), 6.88 (1H, d), 4.33 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.23 (2H, s), 4.18–4.15 (2H, m), 3.85–3.79 (5H, m), 3.67–3.64 (2H, m), 3.54–3.51 (2H, m), 3.33 (3H, s). MS: [M+H]⁺ 358.

PREPARACIÓN C14

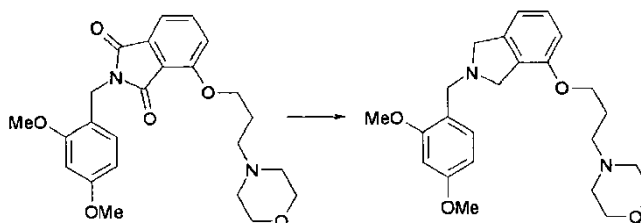
2-(2,4-dimetoxi-bencil)-4-(2-dimetilamino-etoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol



2-(2,4-Dimetoxi-bencil)-4-(2-dimetilamino-etoxi)-isoindol-1,3-diona (201 mg, 0.52 mmol) se trató con una 1M solución de hidruro de litio aluminio en THF (5 ml, 5 mmol). Después de 7.5 horas a t.a. una porción adicional de la solución de hidruro de litio aluminio (5 ml, 5 mmol) se añadió y la mezcla se mantuvo por 18 horas adicionales. La mezcla se enfrió después en hielo y se apagó por la adición en forma de gotas de agua (0.4 ml), 2N solución de hidróxido de sodio (0.8 ml) y agua (0.8 ml). Se añadió sulfato de magnesio, seguido por acetato de etilo y después la mezcla se agitó a t.a. por 1 hora. Los sólidos se eliminaron por filtración, se lavaron bien con acetato de etilo. La concentración del filtrado dio el compuesto del título (192 mg, 103%) como un aceite marrón que se llevó a la próxima etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (metanol-d₄) 7.24 (1H, d), 7.16 (1H, t), 6.82–6.78 (2H, m), 6.55 (1H, d), 6.51 (1H, dd), 4.12 (2H, t), 3.92 (4H, s), 3.86 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.80 (3H, s), 2.76 (2H, t), 2.33 (6H, s). MS: [M+H]⁺ 357.

PREPARACIÓN C15

2-(2,4-Dimetoxi-bencil)-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol

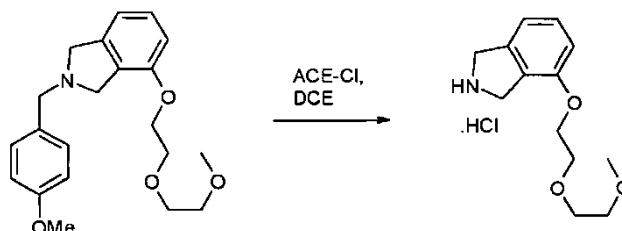


2-(2,4-Dimetoxi-bencil)-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-isoindol-1,3-diona (298 mg, 0.68 mmol) se trató con una 1M solución de hidruro de litio aluminio en THF (5 ml, 5 mmol) y se mantuvo a t.a. por 21 horas. La mezcla se calentó hasta 75 °C por 1 hora, después se enfrió en hielo y se apagó por la adición en forma de gotas de agua (0.2 ml), 2N solución de hidróxido de sodio (0.4 ml) y agua (0.4 ml). Se añadió sulfato de magnesio, seguido por acetato de etilo y después la mezcla se agitó a t.a. por 1 hora. Los sólidos se eliminaron por filtración, se lavaron bien con acetato de etilo. La concentración del filtrado dio un producto crudo el cual se purificó por cromatografía rápida en sílice, eluyendo con 5% metanol en DCM. Esto proporcionó el compuesto del título (233 mg, 83%) como un aceite rojo. ¹H NMR (metanol-d₄) 7.24 (1H, d), 7.15 (1H, t), 6.80 (1H, d), 6.78 (1H, d), 6.56 (1H, d), 6.52 (1H, dd), 4.05 (2H, t), 3.94 (2H, s), 3.88 (2H, s), 3.87 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.70–3.68 (4H, m), 2.54–2.50 (2H, m), 2.49–2.47 (4H, m), 2.00–1.93 (2H, m). MS: [M+H]⁺ 413.

PREPARACIÓN C16

4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-2,3-dihidro-1H-isoindol

5

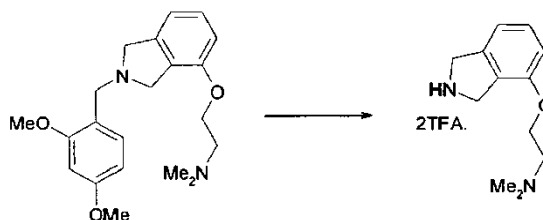


Una solución de 2-(4-metoxi-bencil)-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-2,3-dihidro-1H-isoindol (45 mg, 0.13 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se trató con α -cloroetil clorofornato (0.1 ml, 0.93 mmol). Después de 17 horas, se añadió metanol (5 ml) y la mezcla se agitó por 3 horas. Los solventes se eliminaron *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un sólido negro-verdoso, el cual se usó sin purificación adicional. ^1H NMR (metanol- d_4) 7.36 (1H, t), 6.98 (2H, d), 4.60 (2H, s), 4.57 (2H, s), 4.23–4.21 (2H, m), 3.85–3.83 (2H, m), 3.69–3.67 (2H, m), 3.57–3.54 (2H, m), 3.36 (3H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 238.

PREPARACIÓN C 17

[2-(2,3-Dihidro-1H-isoindol-4-iloxi)-etil]-dimetil-amina

20

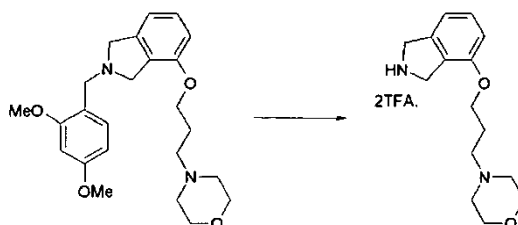


Una solución de 2-(2,4-dimetoxi-bencil)-4-(2-dimetilamino-etoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol (170 mg, 0.48 mmol) en ácido trifluoacético (0.5 ml) y anisol (0.5 ml) se calentó a 150 °C bajo irradiación de microondas por 10 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se extrajo dos veces con agua. Los extractos acuosos combinados se concentraron para dar el compuesto del título como un aceite púrpura (240 mg, incluyendo TFA residual y/o agua). ^1H NMR (metanol- d_4) 7.42 (1H, t), 7.07 (1H, d), 7.04 (1H, d), 4.64 (4H, br.s), 4.47–4.44 (2H, m), 3.65–3.63 (2H, m), 3.01 (6H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 207.

PREPARACIÓN C18

4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol

35

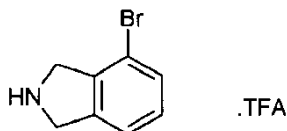


Una solución de 2-(2,4-dimetoxi-bencil)-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol (233 mg, 0.56 mmol) en ácido trifluoacético (1.0 ml) y anisol (0.5 ml) se calentó a 150 °C bajo irradiación de microondas por 10 minutos. La mezcla se diluyó con éter de dietilo y se extrajo dos veces con agua. Los extractos acuosos combinados se concentraron para dar un aceite que se disolvió en metanol y se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (348 mg, incluyendo TFA residual y/o agua). ^1H NMR (metanol- d_4) 7.40 (1H, t), 7.03 (1H,

d), 6.99 (1H, d), 4.63 (2H, s), 4.59 (2H, s), 4.21 (2H, t), 4.14–4.04 (2H, m), 3.85–3.73 (2H, m), 3.61–3.52 (2H, m), 3.41–3.36 (2H, m), 3.25–3.13 (2H, m), 2.32–2.25 (2H, m). MS: $[M+H]^+$ 263.

PREPARACIÓN C 19

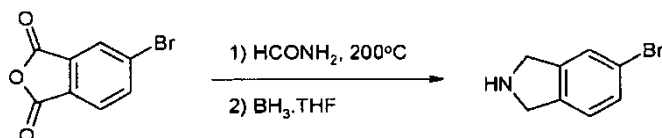
Síntesis de 4-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol trifluoroacetato



Preparado de una manera análoga al 5-nitro-2,3-dihidro-1H-isoindol (descrito en la Preparación C5). ^1H NMR (DMSO- d_6) 9.73 (2H, br s), 7.60 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.35 (1H, t), 4.65 (2H, s), 4.55 (2H, s).

PREPARACIÓN C20

Síntesis de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol

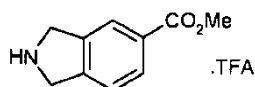


Una mezcla de 4-bromoftálico anhídrido (25 g) en formamida (75 ml) se calentó a 200°C por 16 horas, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml), se filtró, la torta del filtro se lavó con agua después éter de dietilo y se succionó seco para dar 20.85 g de un sólido color mostaza claro.

280 ml de complejo 1M borano-THF se añadió en forma de gotas a una solución agitada de 4-bromoftalimida (20.85 g; 92.2 mmol) en THF anhidro (200 ml) a 0°C después se calentó a reflujo toda la noche. La reacción se enfrió hasta 0°C después se trató cuidadosamente con metanol (100 ml) seguido por 2M HCl (100 ml), después se calentó a reflujo por 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y los productos orgánicos se evaporaron. La capa acuosa se diluyó con agua (100 ml), después se extrajo con DCM (x3). La capa acuosa se basificó con 2M NaOH, después se extrajo con DCM (x3). Los extractos DCM combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para dar 6.99 g de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol como un sólido gomosos de color marrón oscuro. ^1H NMR (DMSO- d_6) 7.45 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.20 (1H, d), 4.05 (4H, s).

PREPARACIÓN C21

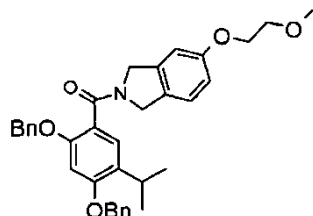
Síntesis de metil éster trifluoroacetato del ácido 2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico



Metil éster del ácido 2-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico (preparación C6, producto de la Etapa 2) se desprotegió de una manera análoga a 5-nitro-2,3-dihidro-1H-isoindol (descrito en la Preparación C5) para dar el compuesto del título. ^1H NMR (DMSO- d_6) 9.70 (2H, br s), 8.00 (1H, s), 7.95 (1H, d), 7.57 (1H, d), 4.60 (4H, s), 2.88 (3H, s).

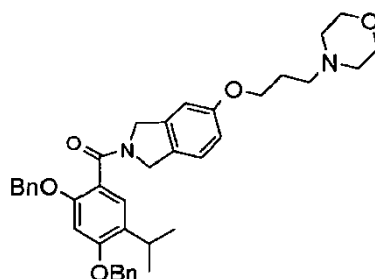
D. SÍNTESIS DE PRODUCTOS INTERMEDIOS DE RESORCINOL BENCILADO

PREPARACIÓN D1

5 Síntesis de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-metoxi-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona

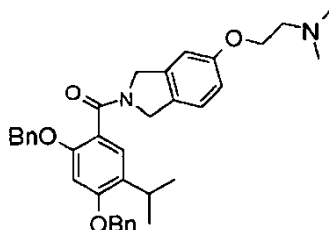
10 (2,4-Bis-benciloxi-5-isopropil-fenil)-(5-hidroxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona (A2 a partir del ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoico (Preparación B10) y 5-hidroxiisoindolina) (100 mg, 0.2 mmol), 1-cloro-2-metoxi-etano (23.6 mg, 0.25 mmol) y K_2CO_3 (34.5 mg, 0.25 mmol) en DMF (4 ml) se combinaron y se agitaron por 2 horas a temperatura ambiente. Unos 0.25 mmol adicionales de 1-cloro-2-metoxi-etano y K_2CO_3 se añadieron, después se calentaron a 90°C por 16 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, después se filtró. El filtrado se redujo *al vacío* después se purificó por cromatografía rápida de columna, eluyendo con 100% éter de petróleo a 100 % acetato de etilo para proporcionar 115 mg del compuesto del título como un gel incoloro. MS: $[M+H]^+$ 552

PREPARACIÓN D2

20 Síntesis de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-fenil)-[5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona

25 Una mezcla de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-fenil)-(5-hidroxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona (100 mg, 0.2 mmol), 4-(3-cloropropil)morfolina (82 mg, 0.5 mmol) y K_2CO_3 (104 mg, 0.75 mmol) en DMF (5ml) se calentó a 90°C por 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se redujo *al vacío* y se purificó por cromatografía rápida de columna, eluyendo con 0-100% E.P./EtOAc, después 0-10% MeOH/EtOAc para dar el compuesto del título como un gel incoloro (90.1 mg). MS: $[M+H]^+$ 621.

PREPARACIÓN D3

35 Síntesis de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona

40 Una mezcla de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-fenil)-(5-hidroxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona (100 mg, 0.2 mmol), 2-dimetilaminoetilcloruro HCl (72 mg, 0.5 mmol) y K_2CO_3 (173 mg, 1.25 mmol) en DMF (5ml) se calentó a 90 °C

por 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se redujo *al vacío* y se purificó por cromatografía rápida de columna, eluyendo 100% DCM, después 90% DMAW 90 para dar el compuesto del título como un gel blanco hueso (79 mg). MS: $[M+H]^+$ 565

5 PREPARACIÓN D4

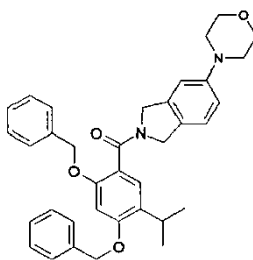
Síntesis de 2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-cloruro de benzoilo



Ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoico (Preparación B10) (0.2 g, 0.53 mmol) se disolvió en DCM (10ml) y se trató con cloruro de oxalilo (1.5g, 12 mmol) y una cantidad catalítica de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 14 horas y el solvente se eliminó después *al vacío*. El material crudo se disolvió en tolueno y se evaporó. Se obtuvo 2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-cloruro de benzoilo crudo como un aceite (200 mg).

PREPARACIÓN D5

Síntesis de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-fenil)-(5-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona



Una solución de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoico (505 mg; 1.3 mmol) (Preparación B5), 5-nitroisoindolina, trifluoroacetato (360 mg; 1 equiv.), EDAC (300 mg; 1.2 equiv.), HOBT (210 mg; 1.2 equiv.) y NEt_3 (270 μ l; 1.5 equiv.) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después se evaporó *al vacío*. El residuo se particionó entre EtOAc y 2M HCl, la capa de EtOAc se separó, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. La purificación por cromatografía rápida de columna (1:4 después 1:2 después 1:1 EtOAc/E. P. como eluyente) dio 460 mg de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-fenil)-(5-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il) metanona. MS: $[M+H]^+$ 523.

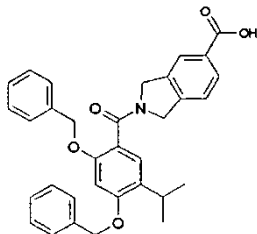
Una solución de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-fenil)-(5-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il) metanona (460 mg; 0.88 mmol) en etanol (25 ml) se trató con estaño (II) cloruro dihidrato (1 g; 5 equiv.) y después se calentó a reflujo toda la noche, después se evaporó *al vacío*. El residuo se particionó entre EtOAc y $NaHCO_3$ saturado, la capa de EtOAc se separó, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para dar 380 mg de (5-amino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-fenil)-metanona.

Una mezcla de (5-amino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-fenil)-metanona (100 mg; 0.2 mmol), bis(2-cloroetil)éter (30 μ l; 1.1 equiv.), base de Hunig (125 μ l; 3.5 equiv.) y yoduro de tetrabutilamonio (10 mg) en NMP (1 ml) se calentó en un sintetizador por microondas de CEM a 150°C por 30 minutos. Unos 30 μ l adicionales de la base de Hunig y 125 μ l de bis(2-cloroetil)éter se añadieron y el calentamiento se repitió por el mismo tiempo. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc y solución de NH_4Cl saturado, después salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. La purificación por cromatografía rápida de columna (1:2 después 1:1 después 2:1 EtOAc/E. P. como eluyente) dio 60 mg de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-fenil)-(5-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona. MS: $[M+H]^+$ 563.

PREPARACIÓN D6

Síntesis de ácido 2-(2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico

5



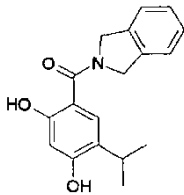
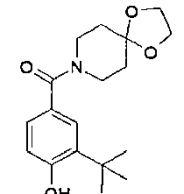
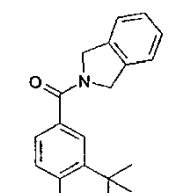
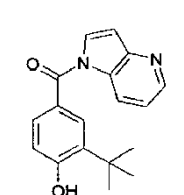
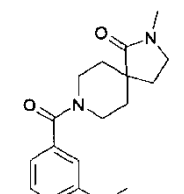
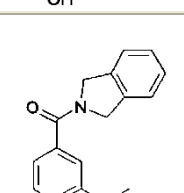
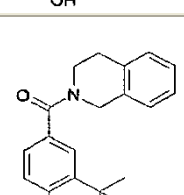
10 Una solución de metil éster del ácido 2-(2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico (390 mg) en metanol (10 ml) y 2M NaOH (10 ml) se calentó a 50°C por 48 horas, después se evaporó. El residuo se acidificó con 2M HCl, el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se succionó seco para dar 255 mg de ácido 2-(2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico como un sólido blanco. $[M+H]^+$ 520.

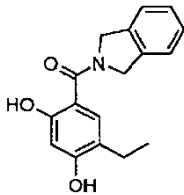
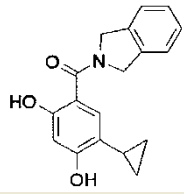
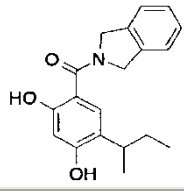
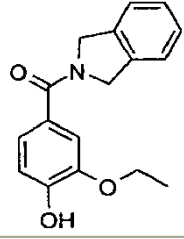
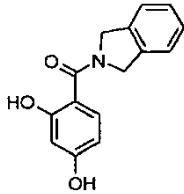
EJEMPLOS

15 Siguiendo los métodos descritos anteriormente, se prepararon los compuestos expuestos en la Tabla más abajo.

Los compuestos marcados con un asterisco son ejemplos comparativos y no se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones de esta solicitud.

Número del Ejemplo	Compuesto	Nombre Químico	Método	Datos de NMR	MS
1*		(5-Cloro-2-hidroxi-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	A1. A partir de ácido 5-cloro-2-hidroxibenzoico e isoindolina	^1H NMR (MeOH- d_4) 7.20–7.42 (6H, m), 6.92 (1H, d), 4.94(2H, s), 4.74 (2H, s)	MS: $[M+H]^+$ 274
2*		(3-terc-Butil-4-hidroxi-fenil)-(2,3-dihidro-indol-1-il)-metanona	A2. A partir de ácido 3-terc-butil-4-hidroxibenzoico e indolina	^1H NMR (DMSO- d_6) 7.56 (2H, br m), 7.40 (1H, s), 7.33 (1H, d), 7.26 (1H, d), 7.13 (1H, t), 6.98 (1H, t), 6.85 (1H, d), 4.07 (2H, t), 3.08 (2H, t), 1.38 (9H, s)	MS: $[M+H]^+$ 296
3*		(3-terc-Butil-4-hidroxi-fenil)-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-metanona	A2. A partir de ácido 3-terc-butil-4-hidroxibenzoico y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina	^1H NMR (DMSO- d_6) 11.05 (1H, br s), 8.17 (1H, d), 8.04 (2H, m), 7.88 (1H, d), 7.67 (1H, t), 7.54 (1H, t), 7.09 (1H, d), 3.39 (1H, m), 3.28 (1H, m), 1.40 (9H, s), 1.07 (3H, m), 0.84 (1H, m)	MS: $[M+H]^+$ 310
4*		(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)-metanona	A2. A partir de ácido 3-isopropil-4-hidroxibenzoico y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina	^1H NMR (DMSO- d_6) 9.77 (1H, br s), 7.24 (1H, d), 7.17 (4H, s), 7.18 (1H, dd), 6.84 (1H, d), 4.68 (2H, s), 3.70 (2H, br s), 3.23 (1H, m), 2.87 (2H, m), 1.18(6H,d)	MS: $[M+H]^+$ 296
5		(1,3-Dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-	A2 & A5. A partir de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-	^1H NMR (DMSO- d_6) 10.03 (1H, s), 9.63 (1H,	MS: $[M+H]^+$

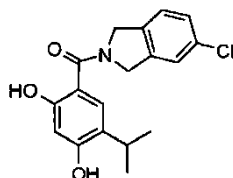
Número del Ejemplo	Compuesto	Nombre Químico	Método	Datos de NMR	MS
		isopropilfenil)-metanona	isopropenilbenzoico (B9) e isoindolina	s), 7.29 (4H, br m), 7.03 (1H, s), 6.40 (1H, s), 4.77 (4H, br s), 3.09 (1H, m), 1.14 (6H, d)	⁺ 298
6*		(3-terc-Butil-4-hidroxi-fenil)-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-metanona	A4. A partir de ácido 3-terc-butil-4-hidroxibenzoico y 4-piperidona etileno cetal	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 9.82 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.13 (1H, dd), 6.82 (1H, d), 3.91 (4H, s), 3.52 (4H, br m), 1.63 (4H, br m), 1.37 (9H, s)	MS: [M+H] ⁺ 320
7*		(3-terc-Butil-4-hidroxi-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	A4. A partir de ácido 3-terc-butil-4-hidroxibenzoico ácido e isoindolina	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 9.82 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.38 (2H, dd), 7.29 (3H, br m), 6.82 (1H, d), 4.82 (4H, br m), 1.37 (9H, s)	MS: [M+H] ⁺ 296
8*		(3-terc-Butil-4-hidroxi-fenil)-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il-metanona	A4. A partir de ácido 3-terc-butil-4-hidroxibenzoico y 1H-pirrolo [3,2-b]piridina	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 8.57 (1H, dd), 8.43 (1H, d), 7.89 (1H, dd), 7.63 (1H, s), 7.56 (1H, dd), 7.35 (1H, m), 7.09 (1H, d), 6.84 (1H, dd), 1.37 (9H, s)	MS: [M+H] ⁺ 295
9*		8-(3-terc-Butil-4-hidroxibenzoil)-2-metil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	A4. A partir de ácido 3-terc-butil-4-hidroxibenzoico y 4-espiro-[3-(N-metil-2-pirrolidinona) piperidina hidrocloreto]	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 9.82 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.13 (1H, dd), 6.82 (1H, d), 3.98 (2H, br m), 3.34 (2H, s), 3.13 (2H, m), 2.71 (3H, s), 1.92 (2H, t), 1.60 (2H, m), 1.43 (2H, m), 1.37 (9H, s)	MS: [M+H] ⁺ 345
10*		(1,3-Dihidro-isoindol-2-il)-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)-metanona	A4. A partir de ácido 3-isopropil-4-hidroxibenzoico e isoindolina	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 9.82 (1H, s), 7.4 (2H, s), 7.38 (1H, dd), 7.30 (3H, m), 6.82 (1H, d), 4.82 (4H, dd), 3.23 (1H, m), 1.23 (6H, s)	MS: [M+H] ⁺ 282
11 *		(3-terc-Butil-4-hidroxi-fenil)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona	A4. A partir de ácido 3-terc-butil-4-hidroxibenzoico y 1,2,3,4-tetrahidro isoquinolina	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 7.22 (1H, s), 7.13 (5H, m), 6.82 (1H, d), 4.70 (2H, s), 3.75 (2H, br s), 2.85 (2H, t), 1.37 (9H, s)	MS: [M+H] ⁺ 310
12*		(1,3-Dihidro-isoindol-	A2, A6 y A5. A partir de ácido	¹ H NMR (MeOH-d ₄) 7.30	MS:

Número del Ejemplo	Compuesto	Nombre Químico	Método	Datos de NMR	MS
		2-il)-(5-etil-2,4-dihidroxi-fenil)-metanona	2,4-Bis-benciloxi-5-bromo-benzoico, isoindolina y potasio vinil trifluoroborato	(4H, s), 7.15 (1H, s), 6.38 (1H, s), 4.91 (4H, s), 2.58 (2H, q), 1.18 (3H, t)	[M+H] ⁺ 284
13		(5-Ciclopropil-2,4-dihidroxi-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	A2, A6 y A5. A partir de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-bromo-benzoico, isoindolina y ácido ciclopropano borónico	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 7.40-7.23 (4H, m), 6.73 (1H, s), 6.40 (1H, s), 4.75 (4H, br s), 1.92 (1H, m), 0.78 (2H, m), 0.53 (2H, m)	MS: [M+H] ⁺ 296
14		(5-sec-Butil-2,4-dihidroxi-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	A2, A6 y A5. A partir de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-bromo-benzoico, isoindolina y ácido 2-buten-2-il borónico	¹ H NMR (MeOH-d ₄) 7.30 (4H, s), 7.15 (1H, s), 6.39 (1H, s), 4.92 (4H, s), 3.00 (1H, q), 1.63 (2H, m), 1.18 (3H, t), 0.88 (3H, t)	MS: [M+H] ⁺ 312
15*		(1,3-Dihidro-isoindol-2-il)-(3-etoxi-4-hidroxi-fenil)-metanona	MÉTODO A4 . A partir de ácido 3-etoxi-4-hidroxibenzoico e isoindolina	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 7.45 (1H, br s), 7.30 (3H, d), 7.18 (1H, d), 7.08 (1H, dd), 6.85 (1H, d), 4.85 (4H, s), 4.10 (2H, q), 1.38 (3H, t)	MS: [M+H] ⁺ 284
16*		(1,3-Dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-fenil)-metanona	A2 y A5 . A partir de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-bromo-benzoico e isoindolina	¹ H NMR (MeOH-d ₄) 7.30 (5H, m), 7.15 (1H, s), 6.42 (1H, s), 6.38 (1H, s), 4.93 (4H, s)	MS: [M+H] ⁺ 256

EJEMPLO 17

Síntesis de (5-cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona

5



10

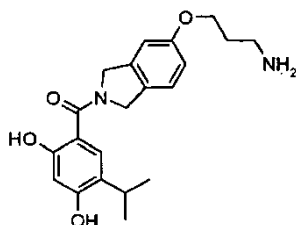
Una solución de 2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoico ácido (Preparación B10) (0.451 g, 1.2 mmol), EDC (0.276 mg, 1.44 mmol), HOAt (0.196 mg, 1.44 mmol), trietilamina (0.5 ml, 3.6 mmol) y 5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol (0.187 g, 1.2 mmol) (Preparación C3) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, después se evaporó al vacío. El material crudo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo dos veces con NaHCO₃ saturado, los productos orgánicos

se lavaron con agua tres veces, después se evaporaron al vacío para dar 0.5 g de 2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-fenil)-(5-cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona. MS: $[M+H]^+$ 512

5 Tricloruro de boro (1M en DCM) se añadió en forma de gotas a una solución de 2,4-bis-benciloxi-5-isopropilfenil)-(5-cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona (0.5 g, 0.97mmol) en DCM seco (10 ml) a 0°C bajo nitrógeno, después se agitó a 0 °C por 1 hora, se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó por unas 3 horas adicionales. La reacción se apagó con hielo, se partió entre DCM y agua. La capa DCM se secó ($MgSO_4$), se evaporó al vacío, después se purificó por cromatografía rápida de columna en sílice eluyendo con 80% E. P.: EtOAc para dar 0.1 g de (5-cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-metanona como un sólido blanco. MS: $[M+H]^+$ 332. 1H NMR (DMSO- d_6) 10.0 (1H, s) 9.60 (1H, s), 7.45 (1H, br s), 7.33 (2H, br s), 7.0 (1H, s), 6.4 (1H, s), 4.80 (4H, br s), 3.10 (1H, m), 1.15 (6H, d).

EJEMPLO 18

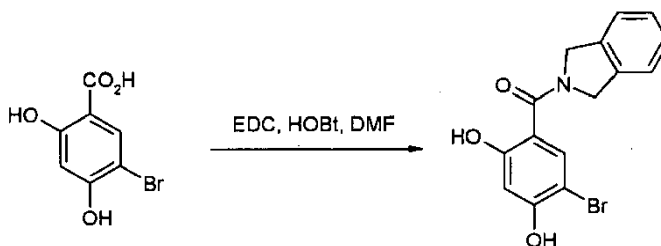
15 Síntesis de [5-(3-amino-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona hidrocloreto



20 Una solución de {terc-butil éster del ácido 3-[2-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-benzoyl)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-iloxi]-propil}-carbámico (Ejemplo 46) (1 g) en EtOAc (10 ml) se trató con una solución saturada de HCl en EtOAc (20 ml), después se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó y se evaporó nuevamente con etanol (x 3). El compuesto del título se aisló como una espuma color crema (840 mg). 1H NMR (DMSO- d_6) 10.05 (1H, br s), 9.60 (1H, s), 7.88 (3H, br s), 7.30-7.18 (1H, m), 7.05(1H, s), 7.00-6.85 (2H, m), 6.42 (1H, s), 4.75 (2H, br s) 4.70 (2H, br s), 4.05 (2H, t), 3.10 (1H, m), 3.00-2.95 (2H, m), 2.00 (2H, tt), 1.15 (6H, d). MS: $[M+H]^+$ 371.

EJEMPLO 19*

30 (5-Bromo-2,4-dihidroxi-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona

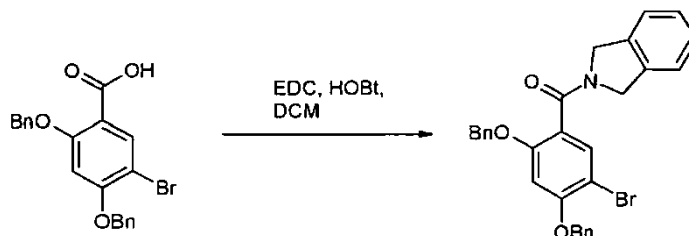


35 Una solución de ácido 5-bromo-2,4-dihidroxi-benzoico (520 mg, 2.33 mmol) en DMF (5 ml) se trató con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreto (471 mg, 2.45 mmol), después HOBt (362 mg, 2.68 mmol). Después de 25 min, se añadió 2,3-dihidro-1H-isoindol (0.5 ml, 2.63 mmol), después la mezcla se agitó a t.a. por 18 h. El solvente se eliminó *al vacío*, después el residuo se tomó en acetato de etilo y se lavó con 1N ácido clorhídrico, solución de bicarbonato de sodio saturado y salmuera, después se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris (328 mg, 44%). 1H NMR (DMSO- d_6) 10.45 (1H, s), 10.32 (1H, s), 7.36 (1H, br.s), 7.35 (1H, s), 7.28 (3H, br.s), 6.59 (1H, s), 4.77 (2H, br.s), 4.71 (2H, br.s). MS: $[M+H]^+$ 332/334.

EJEMPLO 20*

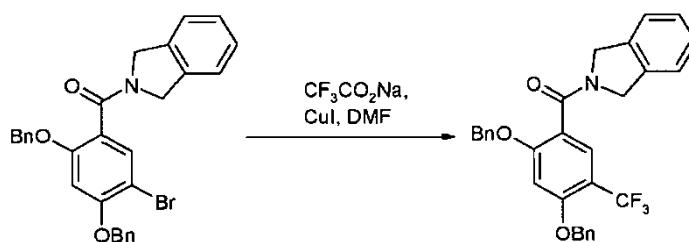
(1,3-Dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-trifluorometil-fenil)-metanona

20A. (2,4-Bis-benciloxi-5-bromo-fenil)-1(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona



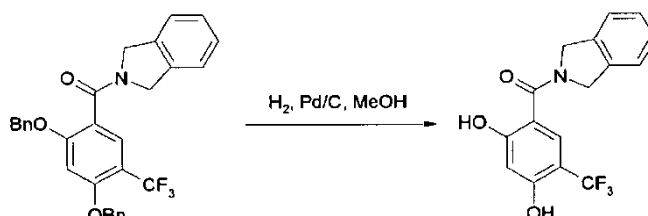
De acuerdo con el Método general A2, el ácido 2,4-bis-benciloxi-5-bromo-benzoico (1.02 g, 2.47 mmol) dio un residuo el cual se purificó por cromatografía rápida en sílice (gradiente acetato de etilo/petrol, 0 – 20%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco cristalino (501 mg, 39%). ¹H NMR (metanol-d₄) 7.52 (1H, s), 7.49–7.46 (2H, m), 7.42–7.37 (2H, m), 7.34 (t, 2H), 7.30–7.24 (4H, m), 7.23–7.20 (3H, m), 7.16 (1H, d), 6.94 (1H, s), 5.24 (2H, s), 5.16 (2H, s), 4.86 (2H, s), 4.60 (2H, s). MS: [M+H]⁺ 514/516.

20B. (2,4-Bis-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona



Una mezcla de (2,4-bis-benciloxi-5-bromo-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona (491 mg, 0.95 mmol), trifluoroacetato de sodio (649 mg, 4.8 mmol) y yoduro de cobre (I) (364 mg, 1.91 mmol) se secó al vacío (0.04 mbar) por 6 horas. El matraz se purgó con nitrógeno, se añadió DMF (5 ml) y la mezcla se calentó a 150 °C por 17 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y se filtró a través de Celite, enjuagando con DCM. El filtrado se concentró hasta secarse y el residuo se purificó parcialmente por cromatografía rápida en sílice (gradiente acetato de etilo/petrol, 0 – 20%). La fracción más pura se recrystalizó a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (140 mg, 29%). ¹H NMR (metanol-d₄) 7.60 (1H, s), 7.48–7.44 (2H, m), 7.40 (2H, t), 7.37–7.21 (m, 9H), 7.17 (1H, d), 7.02 (1H, s), 5.29 (2H, s), 5.24 (2H, s), 4.88 (2H, s), 4.62 (2H, s). MS: [M+H]⁺ 504.

20C. (1,3-Dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-trifluorometil-fenil)-metanona

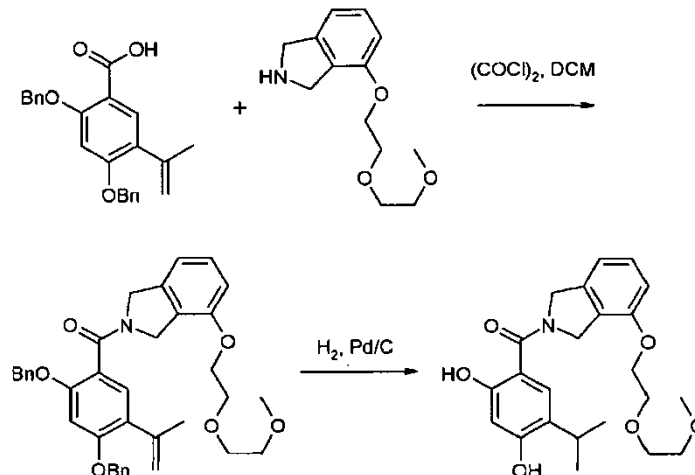


Una solución de (2,4-bis-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona (140 mg, 0.28 mmol) en metanol (5 ml) se hidrogenó a presión atmosférica sobre 10% paladio sobre carbón (34 mg) por 4 horas. Una porción adicional del catalizador se añadió (31 mg) y la hidrogenación continuó por 1.5 horas adicionales. La mezcla se filtró a través de Celite, eluyendo con metanol, después el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (91 mg, cuant.). ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.79 (1H, s), 10.70 (1H, s), 7.40–7.35 (2H, m), 7.31–7.35 (3H, m), 6.61 (1H, s), 4.79 (2H, br.s), 4.68 (2H, br.s). MS: [M+H]⁺ 324.

EJEMPLO 21

(2,4-Dihidroxi-5-isopropil-fenil)-{4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}metanona

5



10

15

Una solución de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoico (96 mg, 0.26 mmol) y DMF (1 gota, cat.) en DCM (3 ml) se enfrió en hielo después se trató con cloruro de oxalilo (112 μ l, 1.28 mmol). Después de 2 horas la mezcla se concentró *al vacío*, después se azeotropizó con tolueno. El cloruro ácido resultante se disolvió en DCM (4 ml) y se añadió a una solución de 4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-2,3-dihidro-1H-isoindol (0.26 mmol, asumiendo un rendimiento cuantitativo de la etapa precedente (procedimiento de desbencilación C16)) y trietilamina (0.20 ml, 1.4 mmol) en DCM (1 ml). Después de 2 horas la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1N, salmuera, solución de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró para dar un residuo negro. Este se purificó parcialmente por cromatografía rápida en sílice (gradiente acetato de etilo/petrol, 20 – 33%) para proporcionar una muestra impura del Producto intermedio (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-{4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-metanona.

20

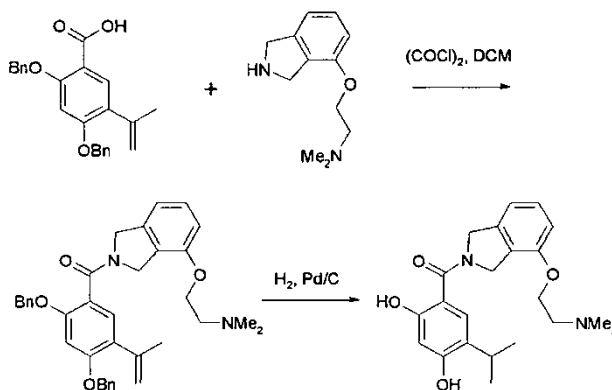
25

Una solución de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-{4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-metanona en metanol (5 ml) se hidrogenó a presión atmosférica sobre 10% paladio sobre carbón (12 mg) por 3 horas. Una porción adicional del catalizador se añadió (12 mg) y la hidrogenación continuó por 7 horas adicionales. La mezcla se filtró a través de Celite, eluyendo con metanol, después el filtrado se concentró *al vacío* para dar un residuo el cual se purificó por HPLC preparativa (método básico). Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (17 mg, 16% durante dos etapas). ^1H NMR (metanol- d_4) 7.25 (1H, t), 7.17 (1H, s), 6.95–6.82 (2H, m), 6.37 (1H, s), 4.89 (2H, br.s), 4.83 (solapamientos con H_2O , br.s), 4.16 (2H, br.s), 3.82 (2H, br.s), 3.66 (2H, br.s), 3.52 (2H, br.s), 3.39–3.28 (solapamientos con MeOH, m), 3.20 (1H, sept), 1.21 (6H, d). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416.

EJEMPLO 22

30

(2,4-Dihidroxi-5-isopropil-fenil)-{4-[2-(dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona

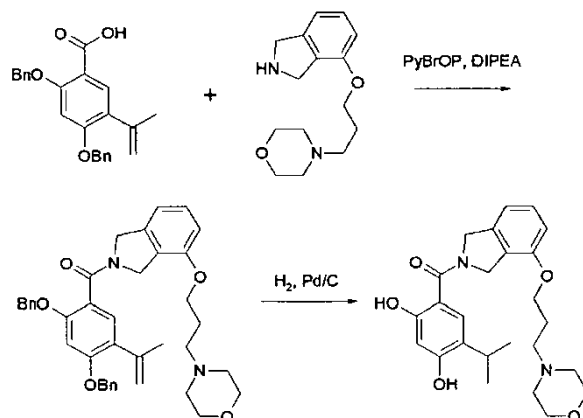


Una solución de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoico (189 mg, 0.50 mmol) y DMF (1 gota, cat.) en DCM (5 ml) se enfrió en hielo después se trató con cloruro de oxalilo (112 μ l, 1.28 mmol). Después de 2 horas la mezcla se concentró *al vacío*, después se azeotropizó con tolueno. El cloruro ácido resultante se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió a una solución de [2-(2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilo)-etil]-dimetil-amina (0.48 mmol, asumiendo un rendimiento cuantitativo de la etapa precedente (C17)) y trietilamina (0.50 ml, 3.6 mmol) en DCM (3 ml). Después de 16 horas la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada de carbonato de potasio y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró para dar un residuo el cual se purificó parcialmente por cromatografía rápida en sílice (gradiente metanol/DCM, 5 – 10% seguido por 10% 2M amoniaco metanólico/DCM) para proporcionar una muestra impura del Producto intermedio (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona.

Una solución de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona en metanol (5 ml) se hidrogenó a presión atmosférica sobre 10% paladio sobre carbón (40 mg) por 22 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, eluyendo con metanol, después el filtrado se concentró *al vacío* para dar un residuo el cual se purificó por HPLC preparativa (método ácido). Esto proporcionó la sal de formato del compuesto del título como un sólido blanco (9 mg, 5% durante dos etapas). ^1H NMR (metanol- d_4) 8.52 (0.7H, s), 7.29 (1H, t), 7.17 (1H, s), 6.98–6.86 (2H, m incluyendo 6.90 (1H, d)), 6.37 (1H, s), 4.89 (2H, br.s), 4.87 (2H, br.s), 4.28 (2H, br.s), 3.29–3.5 (3H, m incluyendo 3.20 (1H, sept)), 2.81–2.51 (6H, br.d), 1.21 (6H, d). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.

EJEMPLO 23

(2,4-Dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]metanona

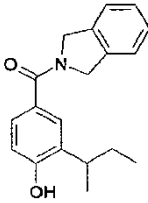
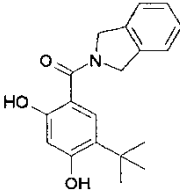
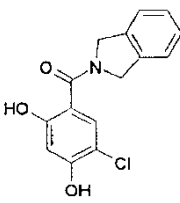
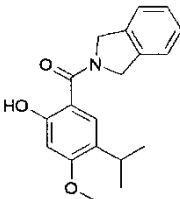
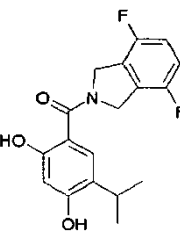
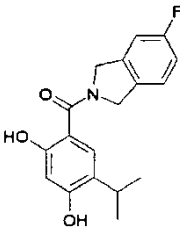


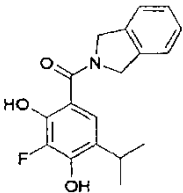
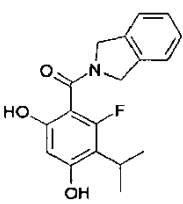
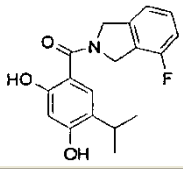
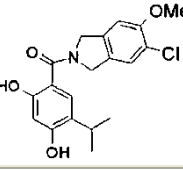
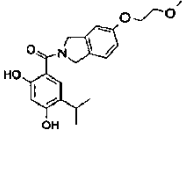
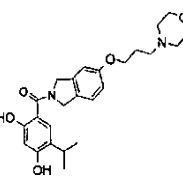
Una solución de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoico (210 mg, 0.56 mmol) y diisopropiletilamina (0.25 ml, 1.4 mmol) en DCM (5 ml) se trató con bromo-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato (PyBrOP) (287 mg, 0.62 mmol). Después de 1 hora se añadió una solución de 4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol (0.56 mmol, asumiendo un rendimiento cuantitativo de la Etapa precedente (C18)) en DCM (5 ml). Después de 4 horas la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, solución 1N de hidróxido de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró para dar un residuo el cual se absorbió en una columna SCX. Este se lavó con 10% metanol/DCM, después el producto se eluyó con 25% 2M amoniaco metanólico / DCM) para proporcionar una muestra impura del Producto intermedio (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona.

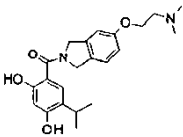
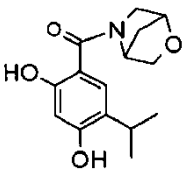
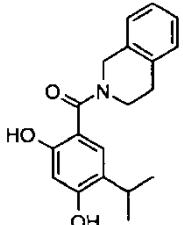
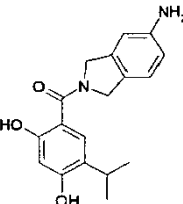
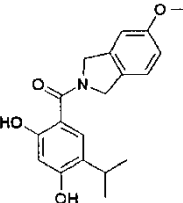
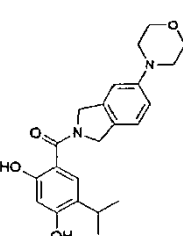
Una solución de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona en metanol (5 ml) se hidrogenó a presión atmosférica sobre 10% paladio sobre carbón (45 mg) por 4 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, eluyendo con metanol, después el filtrado se concentró *al vacío* para dar un residuo el cual se purificó por HPLC preparativa (método básico). Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (16 mg, 6% durante dos etapas). ^1H NMR (metanol- d_4) 7.24 (1H, t), 7.18 (1H, s), 6.89 (1H, d), 6.84 (1H, d), 6.37 (1H, s), 4.87 (2H, br.s), 4.78 (2H, br.s), 4.11–4.04 (2H, m), 3.72–3.66 (4H, m), 3.21 (1H, sept), 2.60–2.42 (6H, m), 2.05–1.92 (2H, m), 1.21 (6H, d). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441.

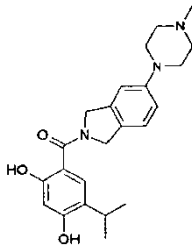
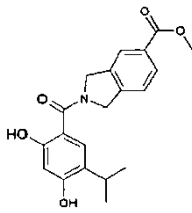
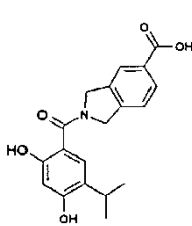
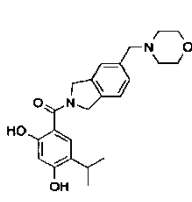
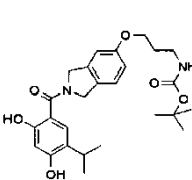
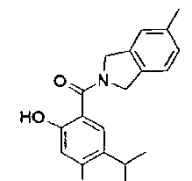
EJEMPLOS 24 A 47

Siguiendo los métodos descritos anteriormente, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 24 a 47.

Número del Ejemplo	Compuesto	Nombre Químico	Método	Datos de la RMN	M.S.
24*		(3-sec-butil-4-hidroxi-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	A2 y A5 . A partir de ácido (Z)-4-benciloxi-3-(1-metilpropenil)-benzoico e isoindolina	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 9.7 (1H, br s), 7.37 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 7.30 (4H, br s), 6.86 (1H, d), 4.87 (2H, s), 4.82 (2H, s), 3.03 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.57 (1H, m), 1.19(3H,d), 0.82 (3H, t)	MS: [M+H] ⁺ 296
25		(5-terc-butil-2,4-dihidroxi-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	A2 y A5 . A partir de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-terc-butil-benzoico e isoindolina	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 7.34 (2H, m), 7.29 (2H, m), 7.10 (1H, s), 6.33 (1H, s), 4.83 (4H, s), 1.35 (9H, s)	MS: [M+H] ⁺ 312
26*		(5-Cloro-2,4-dihidroxi-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	A2 y A3. A partir de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-cloro-benzoico e isoindolina	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 10.42 (1H, s), 10.33 (1H, s), 7.38 (2H, m), 7.30 (2H, m), 7.24 (1H, s), 6.60 (1H, s), 4.78 (2H, br s), 4.72 (2H, br s)	MS: [M+H] ⁺ 290
27*		(1,3-Dihidro-isoindol-2-il)-(2-hidroxi-5-isopropil-4-metoxifenil)-metanona	A2, A5 & A7. A partir de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenilbenzoico e isoindolina	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 10.21 (1H, br s), 7.33 (2H, br s), 7.28 (2H, br s), 7.13 (1H, s), 6.50 (1H, s), 4.80 (4H, br s), 3.79 (3H, s), 3.15 (1H, m), 1.14 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 312
28		(4,7-difluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-metanona	A2 y A5. A partir de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenilbenzoico y 4,7-difluoroisoindolina	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 9.97 (1H, br s), 9.66 (1H, br s), 7.22 (2H, dd), 7.03 (1H, s), 6.42 (1H, s), 4.84 (4H, br s), 3.10 (1H, m), 1.13 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 334
29		(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-(5-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	A2 y A5. A partir de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenilbenzoico y 5-fluoro-isoindolina [Ref. US 5,026,856]	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 10.02 (1H, br s), 9.58 (1H, s), 7.37 (1H, br m), 7.20 (1H, br m), 7.12 (1H, td), 7.04 (1H, s), 6.41 (1H, s), 4.78 (2H, br s), 4.75 (2H, br s), 3.11 (1H, m), 1.16 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 316
30		(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(3-fluoro-2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-metanona	A8. A partir de (1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-metanona	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 12.23 (1H, br s), 7.39 (1H, m), 7.35-7.25 (3H, m), 6.84 (1H, d), 5.53 (1H, s), 4.74 (2H, s), 4.59 (2H, s), 2.52 (1H,	MS: [M+H] ⁺ 316

Número del Ejemplo	Compuesto	Nombre Químico	Método	Datos de la RMN	M.S.
				m), 1.11 (3H, d), 0.84 (3H, d); ¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) 19.3	
31		(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-fluoro-4,6-dihidroxi-3-isopropilfenil)-metanona	A8. A partir de (1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-metanona	H NMR (DMSO-d ₆) 12.03 (1H, br s), 7.40–7.35 (2H, m), 7.33–7.28 (2H, m), 6.53 (1H, br d), 5.53 (1H, s), 5.07 (1H, brd), 4.9 (1H, br d), 4.79 (2H, s), 2.90 (1H, m),	MS: [M+H] ⁺ 316
				1.03 (6H, m); ¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) 24.9	
32		(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-(4-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona hidrocloreuro	A partir de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoico (B 10) y 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol	H NMR (DMSO-d ₆) 7.35 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.1 (1H, t), 7.0 (1H, s), 6.4 (1H, s), 4.80 (4H, br s), 1.20 (6H, s)	MS: [M+H] ⁺ 316
33		(5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-metanona	A2 y A5. A partir de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoico (B10) y 5-cloro-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol	¹ H NMR (Me-d ₃ -OD) 7.32 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.05 (1H, s), 6.37 (1H, s), 4.89 (2H, s), 3.89 (3H, s), 3.36 (3H, m), 1.23 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 362
34		(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-[5-(2-metoxi-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	A5. A partir de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropilfenil)-[5-(2-metoxi-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	H NMR (DMSO-d ₆) 10.02 (1H, s), 9.60 (1H, s), 7.22 (1H, br s), 7.03 (1H, s), 6.90 (1H, br s), 6.85 (1H, d), 6.4 (1H, s), 4.74 (4H, br d), 4.08 (2H, br s), 3.65 (2H, t), 3.18–3.03 (1H, m), 1.15 (6H, s), 3.30 (3H, s)	MS: [M+H] ⁺ 372
35		(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-[5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	A5. A partir de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropilfenil)-[5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	H NMR (DMSO-d ₆) 10.02 (1H, s), 9.60 (1H, s), 7.22 (1H, brs), 7.03 (1H, s), 6.90 (1H, br s), 6.85 (1H, d), 6.4 (1H, s), 4.74 (4H, br d), 4.08 (2H, br s), 3.55 (4H, br s), 3.18–3.03 (1H, m), 2.40 (2H, s), 2.38 (4H, br s), 1.85 (2H, t), 1.15 (6H, s)	MS: [M+H] ⁺ 441
36		(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	A5. A partir de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropilfenil)-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	H NMR (DMSO-d ₆) 10.02 (1H, s), 9.60 (1H, s), 7.22 (1H, br s), 7.03 (1H, s), 6.90 (1H, br s), 6.85 (1H, d), 6.40 (1H,	MS: [M+H] ⁺ 385

Número del Ejemplo	Compuesto	Nombre Químico	Método	Datos de la RMN	M.S.
				s), 4.74 (4H, br d), 4.08 (2H, br s), 3.18–3.03 (1H, m), 2.71 (2H, br s), 2.30 (6H, s), 1.15 (6H, s)	
37*		(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-metanona	A2 y A5. A partir de ácido (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenilbenzoico (Preparación B5) y 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]-heptano	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 9.64 (1H, s), 7.02 (1H, s), 6.31 (1H, s), 4.65 (2H, s), 3.78 (2H, dd), 3.31 (2H, s), 3.07 (1H, m), 1.77 (2H, m), 1.10 (6H, m)	MS: [M+H] ⁺ 278
38*		(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-metanona	A2 y A5. A partir de ácido (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenilbenzoico (Preparación B5) y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina	¹ H NMR (Me-d ₃ -OD) 7.19 (1H, s), 7.14–7.09 (1H, br s), 7.02 (1H, s), 6.37 (1H, s), 4.75 (2H, s), 3.80 (2H, t), 3.24–3.15 (1H, m), 2.95 (2H, t), 1.19 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 312
39		(5-amino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-metanona	A2 & A5. A partir de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenilbenzoico (Preparación B5) y 5-nitro-isoindolina.TFA (C5 pero omitiendo la etapa de hidrogenación)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 7.05 (1H, s), 6.95–6.85 (1H, m), 6.60–6.50 (2H, m), 6.25 (1H, s), 4.6–4.5 (4H, m), 3.10 (1H, h), 1.10 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 313
40		(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-(5-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	A2 y A5. A partir de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenilbenzoico (Preparación B5) y 5-metoxiisoindolina.	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 10.05 (1H, s), 9.60 (1H, s), 7.30–7.15 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.00–6.85 (1H, m), 6.82 (1H, d), 6.40 (1H, s), 4.75 (2H, s), 4.70 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.10 (1H, m), 1.13 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 328
41		(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-(5-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	A5 a partir de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropilfenil-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona (D5).	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 9.60 (1H, br s), 7.30–7.15 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.00–6.90 (2H, m), 6.40 (1H, s), 4.75 (2H, s), 4.70 (2H, s), 3.75 (4H, m), 3.15–3.05 (5H, m), 1.15 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 383
42		(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	Como para el Ejemplo 41 pero usando bis(2-cloroetil)-metilamina hidrocloreuro en la Etapa 2.	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 7.30–7.15 (1H, m), 7.05 (1H, s), 6.95–6.85 (2H, m), 6.40 (1H, s), 4.70 (2H, br s), 4.65 (2H, br s), 3.15–3.05 (5H, m), 2.45 (4H, m), 2.20 (4H, s), 1.85 (3H, s), 1.15 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 396

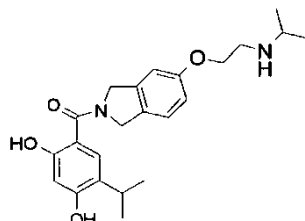
Número del Ejemplo	Compuesto	Nombre Químico	Método	Datos de la RMN	M.S.
					
43		metil éster del ácido 2-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico	A2 y A5. A partir de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenilbenzoico (Preparación B5) y metil éster del ácido 2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico. TFA (Preparación C21)	H NMR (DMSO-d ₆) 10.05 (1H, br s), 9.60 (1H, s), 8.00–7.92 (1H, m), 7.90 (1H, s), 7.55–7.42 (1H, m), 7.05 (1H, d), 6.40 (1H, s), 4.85 (4H, br s) 3.85 (3H, s), 3.10 (1H, m), 1.13 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 356
44		ácido 2-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico	A5, a partir de ácido 2-(2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico.	H NMR (DMSO-d ₆) 12.90 (1H, br s), 10.05 (1H, br s), 9.60 (1H, s), 8.00–7.92 (1H, m), 7.90 (1H, d), 7.55–7.40 (1H, m), 7.05 (1H, d),	MS: [M+H] ⁺ 342
				6.45 (1H, s), 4.85 (4H, br s) 3.10 (1H, m), 1.15 (6H, d)	
45		(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-(5-morfolin-4-ilmetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona hidrocloreuro	A2 y A5. A partir de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenilbenzoico (Preparación B5) y 5-morfolin-4-ilmetil-2,3-dihidro-1H-isoindol ditrifluoroacetato (C6).	H NMR (DMSO-d ₆) 11.03 (1H, br s), 10.05 (1H, br s), 9.78 (1H, br s), 7.60–7.38 (3H, m), 7.05 (1H, s), 6.45 (1H, s), 4.80 (4H, m), 4.33 (2H, d), 3.95–3.85 (2H, m), 3.32–3.22 (2H, m), 3.28–3.00 (5H, m), 1.15 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 397
46		{terc-butil éster del ácido 3-[2-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-iloxi]-propil}-carbámico	Como para el Ejemplo 34, A2 (a partir de ácido benciloxi-5-isopropenilbenzoico (Preparación B5) y 5-hidroxiisoindolina), alquilación usando 3-(BOC-amino)propil bromuro, después A5.	H NMR (DMSO-d ₆) 10.05 (1H, br s), 9.60 (1H, s), 7.30–7.15 (1H, m), 7.05(1H, s), 6.98–6.80 (3H, m), 6.40 (1H, s), 4.75 (2H, br s) 4.70 (2H, br s), 3.95 (2H, s), 3.15–3.05 (3H, m), 1.80 (2H, tt), 1.37 (9H, s), 1.15 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 471
47		(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-(5-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	A2 y A5. A partir de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenilbenzoico (Preparación B5) y 5-morfolin-4-ilmetil-2,3-dihidro-1H-isoindol ditrifluoroacetato (C6).	H NMR (DMSO-d ₆) 10.05 (1H, s), 9.60 (1H, s), 7.25–7.08 (3H, m), 7.05 (1H, s), 6.40 (1H, s), 4.75 (4H, m), 3.10 (1H, m), 2.30 (1H, s), 1.15 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 312

Número del Ejemplo	Compuesto	Nombre Químico	Método	Datos de la RMN	M.S.
			Biproduito del Ejemplo 45.		

EJEMPLO 48

Síntesis de (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-isopropilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona

5

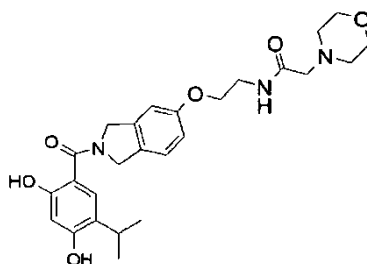


- 10 A una suspensión de [5-(3-amino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona
hidrocloruro(Ejemplo 57) (250 mg, 0.702 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10ml) se añadió acetona (62 μ l, 0.842 mmoles),
triacetoxiborohidruo de sodio (178 mg, 0.842 mmoles) y ácido acético (48 μ l, 0.842 mmoles) y después se calentó a
60°C por 24 horas. A la mezcla de reacción se añadió adicionalmente acetona (52 μ l, 0.702 mmoles),
15 triacetoxiborohidruo de sodio (149 mg, 0.702 mmoles) y ácido acético (40 μ l, 0.702 mmoles) y se calentó a 60°C por
unas 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se filtró después y el licor madre se purificó por cromatografía rápida
[Biotage SP4: 25M, régimen de flujo 25ml/min, gradiente 20% a 100% DMAW 90 en DCM) para dar (2,4-dihidroxi-5-
isopropil-fenil)-[5-(2-isopropilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona como un aceite viscoso de color
20 marrón claro (140mg, 50%). ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.05 (1H, br s); 9.60 (1H, br s); 7.23 (1H, br s); 7.05 (1H, s); 6.93
(1H, br s); 6.85 (1H, br d); 6.40 (1H, s); 4.70 (4H, br m); 4.00 (2H, t); 3.10 (1H, m); 2.90 (2H, t); 2.80 (1H, m); 1.15 (6H,
d); 1.00 (6H, d). MS: [M+H]⁺ 399.

EJEMPLO 49

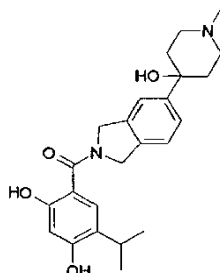
Síntesis de N-{2-[2,4-dihidroxi-5-isopropil-benzoil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-iloxi}-etil}-2-morfolin-4-il-acetamida

25



- 30 A una solución de [5-(3-amino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona
hidrocloruro (100 mg, 0.255 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió EDC (59 mg, 0.306 mmoles), HOBt (41 mg, 0.306
mmoles), ácido morfolin-4-il-acético (37 mg, 0.255mmoles) y trietilamina (43 μ l, 0.306mmoles) y se agitó a temperatura
ambiente por una hora. A la mezcla de reacción se añadió EDC adicional (20 mg, 0.104 mmoles), HOBt (14 mg, 0.104
35 mmoles), ácido morfolin-4-il-acético (12 mg, 0.083 mmoles) y trietilamina (14 μ l, 0.100 mmoles) y se agitó a
temperatura ambiente por unas 2 horas adicionales. El solvente se eliminó *al vacío*. El residuo se purificó por
cromatografía rápida [Biotage SP4: 25S, régimen de flujo 25 ml/min, gradiente 20% DMAW 90 en DCM a 100% DMAW
90] y después por HPLC preparativa para dar N-{2-[2,4-dihidroxi-5-isopropil-benzoil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-
iloxi}-etil}-2-morfolin-4-il-acetamida como un aceite incoloro viscoso (40 mg, 33%). ¹H NMR (Me-d₃-OD) 7.20 (1H, br
s); 7.18 (1H, s); 6.90 (2H, br m); 6.40 (1H, s); 4.10 (2H, t); 3.73 (4H, m); 3.63 (2H, t); 3.20 (1H, m); 3.18 (2H, s); 2.60 (4H,
40 m); 1.25 (6H, d). MS: [M+H]⁺ 484.

EJEMPLO 50

Síntesis de (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona50A: Síntesis de terc-butil éster del ácido 5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico

Una mezcla de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol (1.26 g; 6.4 mmol), di-terc-butil dicarbonato (1.53 g; 1.1 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después se evaporó. El residuo se particionó entre EtOAc y salmuera, la capa de EtOAc se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación por cromatografía rápida de columna usando una Biotage SP4 (40S, 40 ml/min) eluyendo con 0% a 5% MeOH / DCM dio 695 mg de terc-butil éster del ácido 5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico como una goma color marrón. ¹HNMR (DMSO-d₆) 7.55 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 4.63–4.51 (4H, m), 1.46 (9H, s).

50B. Síntesis de terc-butil éster del ácido 5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico

0.69 ml de n-Butil litio (2.5M solution en hexano) se añadió en forma de gotas a una solución agitada de terc-butil éster del ácido 5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (429 mg; 1.44 mmol) en THF anhidro (10 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó por 50 minutos, después se añadió 1-metil-4-piperidona (212 µl; 1.2 equiv.) y se agitó a -78°C por unos 60 minutos adicionales, después se calentó hasta la temperatura ambiente. La reacción se apagó con solución de cloruro de amonio saturado, después se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación por cromatografía rápida de columna en SiO₂, elución en gradiente de 0% a 10% 2M amoniaco metanólico / DCM dio 111 mg de terc-butil éster del ácido 5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico como un aceite incoloro.

50C. Síntesis de 4-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-1-metil-piperidin-4-ol

Una solución de terc-butil éster del ácido 5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (107 mg; 0.32 mmol) en THF (4 ml) se trató con ácido clorhídrico concentrado (1.5 ml) después se calentó a reflujo por 4 horas, después se evaporó y se evaporó nuevamente con tolueno para dar 4-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-1-metil-piperidin-4-ol dihidrocloruro como una goma color marrón.

50D. Síntesis de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona

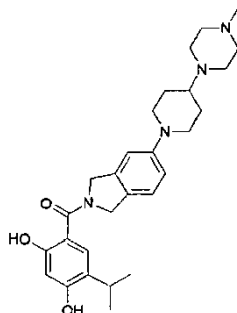
Una solución de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoico (145 mg; 1.2 equiv.) en DCM (5 ml) se trató con EDC (80 mg; 1.3 equiv.) y HOAt (66 mg; 1.5 equiv.), después se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Esta solución se añadió después a una mezcla de 4-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-1-metil-piperidin-4-ol dihidrocloruro (112 mg; 0.32 mmol) y trietilamina (90 µl; 2 equiv.) en THF (5 ml) y DMF (2 ml), la reacción se agitó después a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, NaOH 1N y salmuera, la capa de EtOAc se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación por cromatografía rápida de columna en SiO₂, elución en gradiente de 0% a 5% 2M amoniaco metanólico / DCM dio 104 mg de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-[5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona como un vidrio amarillo.

50E. Síntesis de (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona

La hidrogenación de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-[5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona (como se describió en el Método A5) proporcionó 72 mg del compuesto del título como un sólido color crema. ¹H NMR (Me-d₃-OD) 7.35 (2H, m), 7.18 (1H, br m), 7.08 (1H, s), 6.25 (1H, s), 4.78 (4H, m), 3.10 (1H, m), 2.65 (2H, m), 2.45 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.00 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.10 (6H, d). MS: [M+H]⁺ 411.

EJEMPLO 51

Síntesis de (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-metanona



51A. Síntesis de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-(5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona

Una solución de ácido benciloxi-5-isopropenil-benzoico (2.85 g; 7.6 mmol), 5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol (1.5 g; 1 equiv.), EDC (1.75g; 1.2 equiv.) y HOBt (1.25 g; 1.2 equiv.) en DMF (25 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con 2M HCl, después NaHCO₃ saturado, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación usando una Biotage SP4 (40S, 40 ml/min) eluyendo con 1:4-1:3-1:2 EtOAc / E. P. dio 2.45 g de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-(5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona como un sólido marrón claro.

51B. (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-metanona

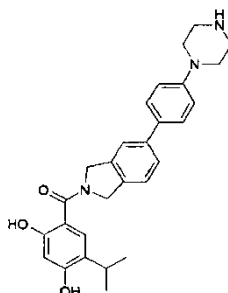
Una solución de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-(5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona (200 mg; 0.36 mmol) y 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina (80 mg; 1.2 equiv.) en tolueno (5 ml) se trató con (2-bifenil)-di-terc-butilfosfina (6 mg; 5 mol%), tris(dibencilideno)paladio(0) (10 mg; 2.5 mol%) y terc-butoxido de sodio (50 mg; 1.4 equiv.), después se calentó a 120°C por 30 minutos en un sintetizador por microondas Explorer de CEM. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación por cromatografía rápida de columna (Biotage SP4 - 25S, 25 ml/min) eluyendo con DMAW 240-120-90 seguido por la evaporación de las fracciones que contienen el producto dio 105 mg de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-metanona como la sal del ácido acético.

51C. (2,4-dihidro-5-isopropil-fenil)-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-metanona hidrocioruro

Una solución de sal del ácido (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-metanona acético en metanol (10 ml) se trató con 10% paladio sobre carbono (wet), se hidrogenó a presión y temperatura ambiente toda la noche, después se filtró y se evaporó. El compuesto crudo se purificó por cromatografía rápida de columna (Biotage SP4 - 25S, 25 ml/min) eluyendo con DMAW 240-120-90-60. Las fracciones que contienen el producto se evaporaron, se trataron con EtOAc / HCl saturado, después se evaporaron y se evaporaron nuevamente con metanol y se secaron bajo alto vacío a 60°C toda la noche. (2,4-Dihidroxi-5-isopropil-fenil)-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-metanona hidrocioruro se aisló como un sólido color crema (62 mg). ¹H NMR (DMSO-d₆) 12.40-12.00 (2H, br m), 9.75-9.55 (1H, br m), 7.45-7.05 (3H, m), 7.03 (1H, s), 6.45 (1H, s), 4.70-4.55 (4H, m), 3.85-3.65 (6H, m), 3.60-3.40 (5H, m), 3.15-3.05 (1H, m), 3.0-2.78 (5H, m), 2.30-2.20 (2H, m), 2.05-1.90 (2H, m), 1.15 (6H, d). MS: [M+H]⁺ 479.

EJEMPLO 52

Síntesis de (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-piperazin-1-il-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona



52A. Síntesis de terc-butil éster del ácido 4-{4-[2-(2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-fenil}piperazina-1-carboxílico

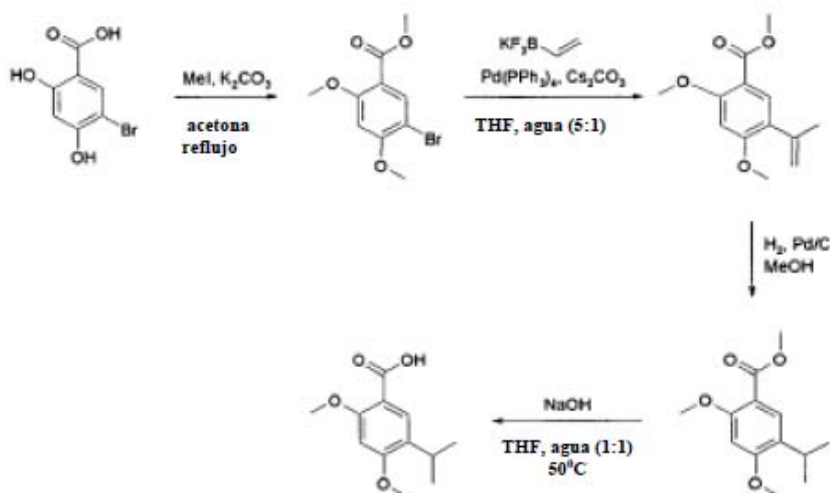
Una mezcla de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-(5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona (240 mg, 0.43 mmol), t-butil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina carboxilato (210 mg, 1.25 equiv.), bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0) (12.5 mg, 2.5 mol%) y carbonato de potasio (350 mg, 6 equiv.) en tolueno/agua/etanol (1 ml: 1 ml: 4 ml) se calentó a 135°C por 30 minutos en un sintetizador por microondas Explorer de CEM. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación por cromatografía rápida de columna (Biotage SP4 – 25S, 25 ml/min) eluyendo con 1:3 después 1:1 EtOAc / E. P.. La evaporación de las fracciones que contienen el producto dio 85 mg de terc-butil éster del ácido 4-{4-[2-(2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-fenil}piperazina-1-carboxílico. MS: [M+H]⁺ 736.

52B. Síntesis de (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-piperazin-1-il-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona

La hidrogenación de terc-butil éster del ácido 4-{4-[2-(2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-fenil}piperazina-1-carboxílico (como se describió en el Método A5), seguido por desprotección BOC (como se describió en el Ejemplo 70) proporcionó 10 mg del compuesto del título como la sal de hidrocloreto después de cromatografía rápida de columna (Biotage SP4, 25S) eluyendo con DMAW 240–120–90 y evaporación a partir de EtOAc / HCl saturado. ¹H NMR (Me-d₃-OD) 7.63 (2H, d), 7.55 (2H, m), 7.45–7.30 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.20 (2H, d), 5.03 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.47 (4H, m), 3.23 (1H, m), 1.25 (6H, d). MS: [M+H]⁺ 458.

EJEMPLO 53

Síntesis de 2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(1-dimetilamino-2-hidroxi-etil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona, e dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-dimetilamino-1-hidroxi-etil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona



53A. Síntesis de metil éster del ácido 5-bromo-2,4-dimetoxibenzoico

Una solución de ácido 5-bromo-2,4-dihidroxibenzoico (24.9 g, 107 mmol) en acetona (355 ml), se trató con yoduro de metilo (39.9 ml, 640 mmol) y K_2CO_3 (88 g, 640 mmol) después se calentó a reflujo toda la noche. Las sales se filtraron y se lavaron con acetona. El filtrado se evaporó hasta secarse y el producto se purificó por cromatografía rápida de columna (100% DCM) para producir metil éster del ácido 5-bromo-2,4-dimetoxibenzoico como un sólido incoloro (28 g). 1H NMR ($Me-d_3-OD$) 7.98 (1H, s), 6.74 (1H, s), 3.99 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.85 (3H, s). MS: $[M+H]^+$ 275/277.

53B. Síntesis de metil éster del ácido 5-isopropenil-2,4-dimetoxi-benzoico

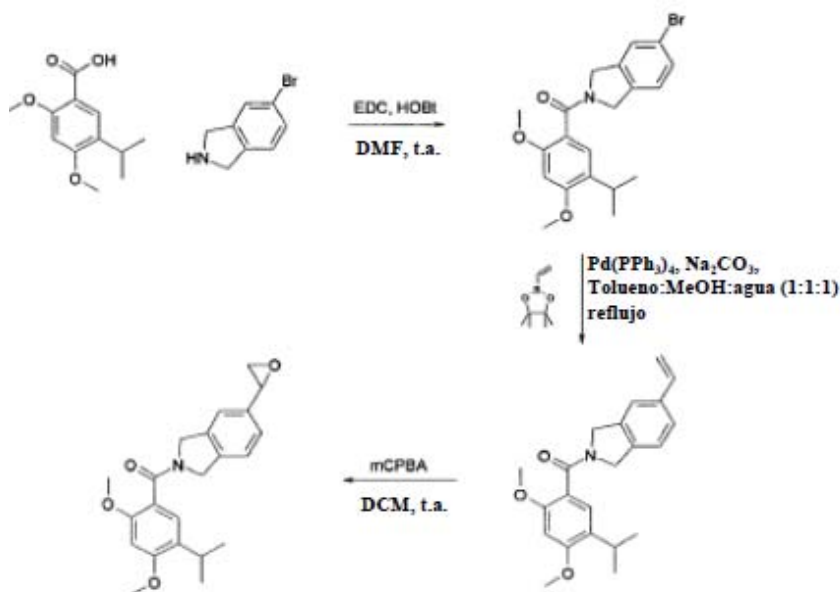
A potasio isopropilideno trifluoroborato (4.87 g, 32.7 mmol) y metil éster del ácido 5-bromo-2,4-dimetoxibenzoico (7.5 g, 27.3 mmol) en THF (195 ml) se añadió Cs_2CO_3 (26.6 g, 81.8 mmol) en agua (39 ml). La reacción se desgasificó y se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (1.58 g, 1.36 mmol). La reacción se calentó a reflujo por tres días, después se apagó mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron para dejar un sólido color naranja. El producto se tomó en EtOAc nuevamente y el precipitado se filtró. El filtrado se evaporó hasta secarse para producir metil éster del ácido 5-isopropenil-2,4-dimetoxi-benzoico (6.2 g). 1H NMR ($Me-d_3-OD$) 7.68 (1H, s), 6.66 (1H, s), 5.10–5.08 (1H, m), 5.02–5.00 (1H, m), 3.93 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.84 (3H, s), 2.08–2.06 (3H, m). MS: $[M+H]^+$ 237.

53C. Síntesis de metil éster del ácido 5-isopropil-2,4-dimetoxi-benzoico

Una solución de metil éster del ácido 5-isopropenil-2,4-dimetoxi-benzoico (6.0 g, 25.4 mmol) en MeOH (85 ml) se agitó con 10 % Pd/C bajo una atmósfera de H_2 a temperatura ambiente por 3 horas. El catalizador se filtró a través de papel GF/A pero un poco de polvo fino pasó a través. El filtrado se pasó a través de una pequeña almohadilla de sílice y se evaporó hasta secarse para producir un sólido incoloro. El producto se purificó por cromatografía rápida de columna (elución en gradiente DCM:Petrol) para producir metil éster del ácido 5-isopropil-2,4-dimetoxi-benzoico un sólido incoloro (5.5 g). 1H NMR ($Me-d_3-OD$) 7.68 (1H, s), 6.64 (1H, s), 3.94 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.23 (1H, sept), 1.20 (6H, d). MS: $[M+H]^+$ 239.

53D. Síntesis de ácido 5-isopropil-2,4-dimetoxi-benzoico

Metil éster del ácido 5-isopropil-2,4-dimetoxi-benzoico (5.5 g, 23.1 mmol) y NaOH (1.38 g, 34.6 mmol) en THF (46 ml) y agua (46 ml) se calentó hasta 50 °C toda la noche. La reacción se enfrió y se diluyó con agua y EtOAc. La capa acuosa se neutralizó con HCl (1N, ac.). El producto se extrajo con EtOAc (x3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. El producto se filtró y se evaporó hasta secarse para producir ácido 5-isopropil-2,4-dimetoxi-benzoico como un sólido color melocotón pálido (4.7 g). 1H NMR ($DMSO-d_6$) 12.1 (1H, br s), 7.62 (1H, s), 6.71 (1H, s), 3.95 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.19 (1H, sept), 1.18 (6H, d). MS: $[M+H]^+$ 225.



53E. Síntesis de (5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(5-isopropil-2,4-dimetoxifenil)metanona

A una mezcla de ácido 5-isopropil-2,4-dimetoxibenzoico (2.45 g, 10.9 mmol), HOBT (1.61 g, 11.9 mmol) y EDC (1.85 g, 11.9 mmol) en DMF anhidro (33 ml) bajo N_2 se añadió 5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol (1.97 g, 9.95 mmol) y se agitó

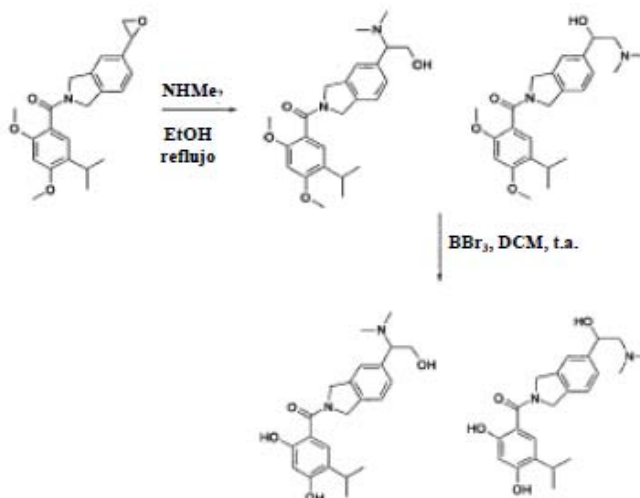
a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se apagó diluyendo con NaOH (1M, ac.) y extrayendo el producto con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El producto se filtró y se evaporó hasta secarse para dejar un aceite marrón. El producto se purificó por cromatografía rápida de columna usando elución en gradiente (éter/petrol) para producir (5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(5-isopropil-2,4-dimetoxifenil)-metanona como un sólido beige (3 g). ¹H NMR (Me-d₃-OD) 7.60–7.13 (3H, m), 7.14 (1H, s), 6.71 (1H, s), 4.89 (2H, d), 4.64 (2H, d), 3.93 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.27 (1H, sept), 1.20 (6H, d). MS: [M+H]⁺ 404/406.

53F. Síntesis de 5-isopropil-2,4-dimetoxi-fenil)-(5-vinil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona

A (5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(5-isopropil-2,4-dimetoxifenil)metanona (2.2 g, 5.44 mmol), y 2-vinil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralano (1.2 ml, 6.53 mmol) en MeOH (25 ml) y tolueno (25 ml) se añadió Na₂CO₃ en agua (25 ml). La reacción se desgasificó, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.38 g, 0.05 mmol), después se calentó a 80 °C toda la noche. La reacción se trató finalmente mediante la adición de agua y extracción con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El producto se filtró y se evaporó hasta secarse, después se purificó por cromatografía rápida de columna, elución en gradiente (éter:petrol) para producir 5-isopropil-2,4-dimetoxi-fenil)-(5-vinil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona como un aceite amarillo (1.6 g). ¹H NMR (Me-d₃-OD) 7.47–7.15 (3H, m), 7.15 (1H, s), 6.82–6.72 (1H, m), 6.71 (1H, s), 5.79 (1H, dd), 5.24 (1H, dd), 4.90 (2H, d), 4.64 (2H, d), 3.93 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.27 (1H, sept), 1.23 (6H, d). MS: [M+H]⁺ 352.

53G. Síntesis de (5-isopropil-2,4-dimetoxi-fenil)-(5-oxiranil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona

A (5-isopropil-2,4-dimetoxi-fenil)-(5-vinil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona (0.80 g, 2.28 mmol) en DCM (22 ml) se añadió mCPBA (0.61 g, 2.73 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente por una hora. La reacción se diluyó con NaOH (1M, ac.) y se extrajo el producto con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con NaOH nuevamente. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El producto se filtró y se evaporó hasta secarse para producir (5-isopropil-2,4-dimetoxi-fenil)-(5-oxiranil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona cruda como un aceite amarillo muy pálido. MS: [M+H]⁺ 368.



53H. Síntesis de (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(1-dimetilamino-2-hidroxi-etil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona (Compuesto 121H-i) y (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-dimetilamino-1-hidroxi-etil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona (Compuesto 121H-ii)

(5-Isopropil-2,4-dimetoxi-fenil)-(5-oxiranil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona (~120 mg, crude) se disolvió en dimetilamina in EtOH (20 ml, ~33%, 5.6 M) y se calentó a 60 °C toda la noche. La reacción se evaporó hasta secarse y el producto se purificó en forma cruda por cromatografía rápida de columna MeOH:DCM (1:5) para producir el material impuro el cual se usó sin purificación adicional. A una mezcla de [5-(1-dimetilamino-2-hidroxi-etil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-isopropil-2,4-dimetoxi-fenil)-metanona y [5-(2-dimetilamino-1-hidroxi-etil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-isopropil-2,4-dimetoxi-fenil)-metanona (~100 mg) se añadió DCM (5 ml) y después tribromuro de boro (3 eq.) bajo N₂. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente hasta el completamiento. La reacción se apagó con hielo y se diluyó con agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, después se filtraron y se evaporaron hasta secarse, para dejar un residuo amarillo el cual se purificó por HPLC preparativa para producir los dos isómeros de resorcinol.

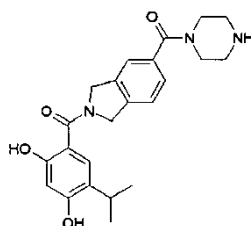
(2,4-Dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(1-dimetilamino-2-hidroxi-etil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona, (Compuesto

121H-i) ^1H NMR ($\text{Me-d}_3\text{-OD}$) 7.42–7.30 (3H, m), 7.19 (1H, s), 6.39 (1H, s), 4.98–4.87 (4H, m), 4.03–3.97 (1H, m), 3.94–3.86 (1H, m), 3.68 (1H, br s), 3.22 (1H, sept), 2.40 (6H, s), 1.23 (6H, d). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384.

5 (2,4-Dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-dimetilamino-1-hidroxi-etil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona, (Compuesto 121H-ii) ^1H NMR ($\text{Me-d}_3\text{-OD}$) 7.39–7.25 (3H, m), 7.18 (1H, s), 6.38 (1H, s), 6.94–6.88 (5H, m), 3.22 (1H, sept), 2.77–2.68 (1H, m), 2.61–2.51 (1H, m), 2.42 (6H, s), 1.23 (6H, d). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384.

EJEMPLO 54

10 Síntesis de (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(piperazina-1-carbonil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona hidrocloreto



15

54A. Síntesis de terc-butil éster del ácido 4-[2-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

20 Una solución de ácido 2-(2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico (Preparación D6) (0.5 g, 0.96 mmol), EDC (0.22 g, 1.15 mmol), HOBT (0.196 g, 1.15 mmol) y BOC piperazina (0.117 ml, 1.06 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente por 48 horas, después se evaporó al vacío. El material crudo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo dos veces con NaHCO_3 saturado, los productos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron, después se evaporaron al vacío y se purificaron por cromatografía rápida de columna (80% EtOAc- E. P. como eluyente) para dar 0.5 g de terc-butil éster del ácido 4-[2-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonil]-piperazina-1-carboxílico. MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 688.

25

54B. Síntesis de (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(piperazina-1-carbonil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona hidrocloreto

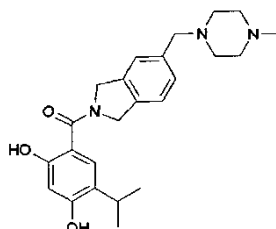
30

Hidrogenación como en el Método A5 para dar (0.2 g, 0.30 mmol) terc-butil éster del ácido 4-[2-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonil]-piperazina-1-carboxílico [usado crudo] disuelto en EtOAc, después se trató con EtOAc/HCl saturado, se agitó a temperatura ambiente por 3 horas, la reacción se diluyó con éter, el sólido se filtró para dar 0.19 g de (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(piperazina-1-carbonil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona hidrocloreto. ^1H NMR ($\text{Me-d}_3\text{-OD}$) 7.50–7.42 (3H, m), 7.18 (1H, s), 6.39 (1H, s), 5.00–4.95 (4H, br s), 3.92–3.79 (4H, br s), 3.35–3.28 (4H, br s), 3.26–3.15 (1H, m), 1.23 (6H, d). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410.

35

EJEMPLO 55

40 Síntesis de (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona



45

55A. Síntesis de metoxi-metil-amida del ácido 2-(2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico

50 Una solución de ácido 2-(2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico (Preparación D6) (1.76 g, 3.39 mmol), EDC (0.78 g, 4.06 mmol), HOBT (0.55 g, 4.06 mmol), Et_3N (1ml, 6.78mmol) y N,O-

dimetilhidroxilamina hidrocioruro (0.36 g, 3.72 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente por 48 horas, después se evaporó al vacío. El material crudo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo dos veces con NaHCO₃ saturado, los productos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, después se evaporaron para dar 1.84 g de metoxi-metil-amida del ácido 2-(2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico. MS: [M+H]⁺ 563.

55B. Síntesis de 2-(2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbaldehído

Una solución de metoxi-metil-amida del ácido 2-(2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico (0.226g, 0.4mmol) en THF (5ml) se enfrió hasta 0°C, se trató con 1M LiAlH₄/THF (0.3ml, 0.3mmol), se agitó 1 hora, se añadió adicionalmente LiAlH₄ (0.05ml), después se agitó por 30 minutos. La reacción se apagó con solución de KHSO₄ saturado, se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar 0.2g de 2-(2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbaldehído. MS: [M+H]⁺ 504.

55C. Síntesis de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona

A una solución de 2-(2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbaldehído (0.316 g, 0.63 mmol) y n-metil piperazina (63 mg, 0.63 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió AcOH (38 mg 0.63 mmol) y NaBH(OAc)₃ (0.28 g, 1.33 mmol), después se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. La reacción se apagó con agua, las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con CH₂Cl₂. Los productos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar 0.32 g de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona. MS: [M+H]⁺ 588.

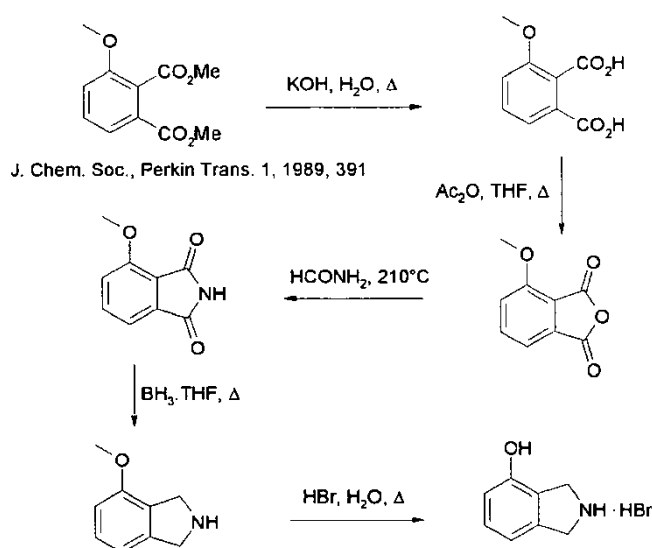
55D. Síntesis de (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona

La hidrogenación se llevó a cabo usando el Método A5 pero con la adición de K₂CO₃ (2 equiv.) en MeOH/H₂O [9.1]. Después de la evaporación del metanol, la reacción se diluyó con agua, se neutralizó usando 1M HCl y se extrajo con CH₂Cl₂ (x2). Los productos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío, después se purificaron por HPLC preparativa para dar 21 mg de (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona. MS: [M+H]⁺ 410. ¹H NMR (Me-d₃-OD) 7.37-7.23 (3H, br s), 7.19 (1H, s), 6.39 (1H, s), 4.94-4.87 (4H, br s), 3.57 (2H, s), 3.27-3.16 (1H, m), 2.67-2.39 (8H, m), 2.31 (3H, s), 1.23 (6H, d).

EJEMPLO 56

Síntesis de (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]metanona

56A. Síntesis de 4-hidroxiisoindolina hidrobromuro



Una suspensión de dimetil 3-metoxifalato (69.45 g, 0.3,1 mol) [preparada de acuerdo con J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1989, 391] en agua (300 ml) se trató con hidróxido de potasio (43.7 g, 0.78 mol) y la mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo por 4 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente el metanol liberado durante el curso de la reacción se eliminó *al vacío*, la mezcla se acidificó hasta pH 2 o por debajo por la adición de 5M ácido clorhídrico y se

evaporó gradualmente *al vacío* para inducir la cristalización. El material sólido se filtró, se lavó con un poco de agua enfriada con hielo, se succionó seco a presión reducida y se secó en un horno de vacío a 50°C toda la noche para proporcionar ácido 3-metoxiftálico (51.0 g, 84%) como un sólido incoloro. ¹H NMR (DMSO-d₆) 13.05 (2H, br s), 7.48 (2H, m), 7.33 (1H, m), 3.82 (3H, s). MS: [M+H]⁺ 197.

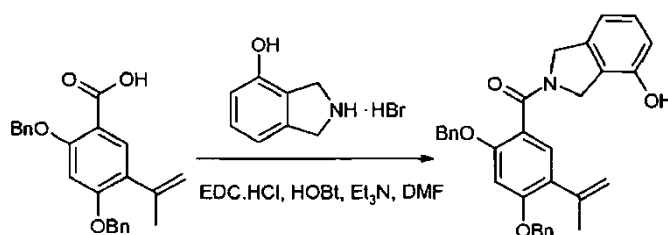
Anhídrido acético (70 ml) se añadió a una mezcla de ácido 3-metoxiftálico (51.0 g, 0.26 mol) en tetrahidrofurano anhidro (250 ml) y la mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo por 4 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente el solvente se eliminó *al vacío* y el material sólido resultante se secó en un horno de vacío a 50°C toda la noche para proporcionar 3-metoxiftálico anhídrido (45.9 g, 99%) como un sólido incoloro. ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.97 (1H, dd), 7.63 (1H, d), 7.60 (1H, d), 4.02 (3H, s). MS: [M+H]⁺ 179.

Una mezcla de anhídrido 3-metoxiftálico (24.0 g, 134.8 mmol) y formamida (120 ml) se agitó y se mantuvo a 210°C por 5 horas y se dejó enfriar después hasta la temperatura ambiente toda la noche. Se añadió agua (100 ml) y el material sólido se filtró a presión reducida. El producto crudo se lavó secuencialmente con 50% acetona acuosa (50 ml) y éter de dietilo (200 ml) y se succionó seco a presión reducida para proporcionar 3-metoxiftalimida (8.95 g, 37%) como un sólido blanco hueso. ¹H NMR (DMSO-d₆) 11.08 (1H, br s), 7.78 (1H, dd), 7.45 (1H, d), 7.36 (1H, d), 3.93 (3H, s). MS: [M+H]⁺ 178.

Una solución agitada de 3-metoxiftalimida (8.95 g, 50.56 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (200 ml) a 0°C se trató en forma de gotas con una solución de borano en tetrahidrofurano (1M, 150 ml, 0.15 mol) y la mezcla resultante se agitó y se mantuvo a reflujo por 16 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C, metanol (60 ml) se añadió en forma de gotas seguido por 5M ácido clorhídrico (60 ml) y la mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo por 4 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente el solvente orgánico se eliminó *al vacío* y la mezcla se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 250 ml). La capa acuosa se basificó hasta pH 12 o por encima por la adición de 5M hidróxido de sodio, se extrajo con diclorometano (3 x 250 ml) y los extractos combinados se evaporaron hasta secarse *al vacío* para proporcionar 4-metoxiisindolina (4.44 g, 59%) como un aceite verde el cual se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.18 (1H, t), 6.83 (1H, d), 6.78 (1H, d), 4.07 (2H, s), 4.02 (2H, s), 3.78 (3H, s). MS: [M+H]⁺ 150.

4-Metoxiisindolina (4.4 g, 29.53 mmol) en 48% ácido bromhídrico acuoso (50 ml) se agitó y se mantuvo a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente el solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar 4-hidroxiisindolina hidrobromuro (5.0 g, 78%) como un sólido color naranja pálido. ¹H NMR (DMSO-d₆) 9.95 (1H, br s), 9.37 (2H, br s), 7.19 (1H, t), 6.84 (1H, d), 6.80 (1H, d), 4.48 (2H, t), 4.40 (2H, t). MS: [M+H]⁺ 136.

56B. Síntesis de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-(4-hidroxi-1,3-dihidro-isindol-2-il)-metanona



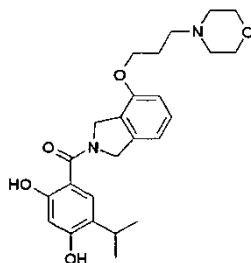
Una mezcla de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoico (8.1 g, 21.65 mmol), 4-hidroxiisindolina hidrobromuro (4.91 g, 22.73 mmol), N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida hidrocloreto (5.0 g, 25.98 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (3.5 g, 25.98 mmol) y trietilamina (6 ml, 43.3 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. El solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se trató con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (200 ml). La mezcla se filtró, el material sólido se lavó copiosamente con agua, se succionó seco a presión reducida y se secó en un horno de vacío a 50°C toda la noche para proporcionar (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-(4-hidroxi-1,3-dihidro-isindol-2-il)-metanona (10.25 g, 96%) como un sólido color canela pálido. ¹H NMR (DMSO-d₆) (mezcla de rotámeros de amida) 9.68 y 9.60 (1H, 2 x br s), 7.45–7.25 (10H, m), 7.20–7.00 (3H, m), 6.82 y 6.72 (1H, 2 x d), 6.68 (1H, m), 5.23 y 5.22 (2H, 2 x s), 5.18 (2H, s), 5.11 (1H, s), 5.09 (1H, s), 4.77 y 6.67 (2H, 2 x s), 4.53 y 4.44 (2H, 2 x s), 2.04 (3H, s). MS: [M+H]⁺ 492.

56C. Síntesis de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-1,3-dihidro-isindol-2-il]-metanona

Una mezcla de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-(4-hidroxi-1,3-dihidro-isindol-2-il)-metanona (2g; 4.07 mmol), 4-(3-cloropropil)morfolina (1.66 g; 2.5 equiv.) y carbonato de cesio (8.3 g; 6.25 equiv) en DMF se calentó a 90°C toda la noche, después se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación del material crudo usando una Biotage SP4 (40S, 40 ml/min), usando elución en gradiente de

0% a 10% MeOH / EtOAc dio 1.8 g de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona como una goma color amarillo pálido. MS: $[M+H]^+$ 619.

56D. Síntesis de (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]metanona

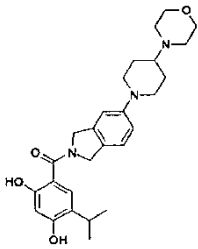
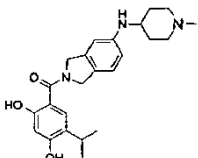
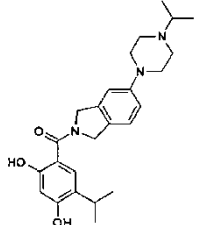
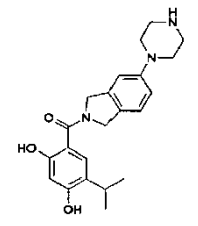
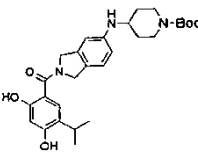


La hidrogenación de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona (como se describió en el Método A5) seguido por el tratamiento con EtOAc/HCl saturado y trituración con acetona caliente proporcionó 890 mg del compuesto del título (sal de hidrocloreto) como un sólido color crema. ^1H NMR (DMSO- d_6) 10.78 (1H, br s), 10.05 (1H, br s), 9.55 (1H, br s), 7.30 (1H, t), 7.08 (1H, s), 6.98–6.90 (2H, m), 6.45 (1H, s), 4.80 (2H, s), 4.75 (2H, s), 4.15 (2H, t), 3.95 (2H, br m), 2.80 (2H, br m), 3.50–3.35 (2H, br m), 3.25 (2H, br m), 3.18–3.02 (3H, br m), 2.20 (2H, br m), 1.15 (6H, d). MS: $[M+H]^+$ 441.

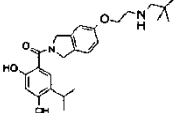
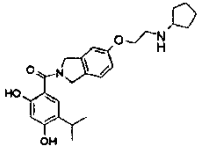
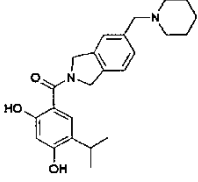
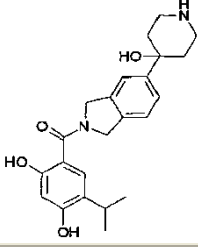
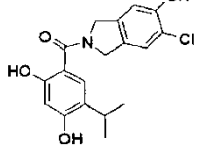
EJEMPLOS 57 A 74

Siguiendo los métodos descritos anteriormente, se prepararon los siguientes compuestos.

Número del Ejemplo	Compuesto	Nombre Químico	Método	Datos de la RMN	M.S.
57		[5-(2-Amino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-metanona	Como para el Ejemplo 34, A2 (a partir del ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenilbenzoico (Preparación B5) y 5-hidroxiisoindolina), alquilación usando 3-(BOC-amino)etil tosilato, después A5. Desprotección BOC final usando EtOAc / HCl saturado (Ejemplo 18).	^1H NMR (Me- d_3 -OD) 8.55 (1H, s), 7.30–7.20 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.05–6.95 (2H, m), 6.40 (1H, s), 4.95–4.80 (4H, m), 4.25 (2H, t), 3.35 (2H, t), 3.25–3.15 (1H, m), 1.25 (6H, d)	MS: $[M+H]^+$ 357
58		(2,4-Dihidroxi-5-isopropilfenil)-(5-hidroxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	Aislado como un subproducto a partir de la síntesis del Ejemplo 57.	^1H NMR (Me- d_3 -OD) 7.20 (1H, s), 7.15–7.05 (1H, m), 6.80–6.70 (2H, m), 6.40 (1H, s), 4.95–4.80 (4H, m), 3.25–3.15 (1H, m), 1.25 (6H, d)	MS: $[M+H]^+$ 314
59		(2,4-Dihidroxi-5-isopropilfenil)-[5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	Como para el Ejemplo 51, usando N-(2-hidroxi-etil)-piperazina en la reacción de Buchwald.	^1H NMR (DMSO- d_6) 10.40 (1H, br s), 9.65 (1H, br s), 7.40–7.15 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.05–6.90 (2H, m), 6.45 (1H, s), 4.80–4.60 (4H, m), 3.85–3.70 (4H, m), 3.65–3.55 (2H, m), 3.25–3.05 (7H, m), 1.15 (6H, d)	MS: $[M+H]^+$ 426
60		(2,4-Dihidroxi-5-	Como para el Ejemplo 51,	^1H NMR (DMSO- d_6)	MS:

Número del Ejemplo	Compuesto	Nombre Químico	Método	Datos de la RMN	M.S.
		isopropilfenil)-[5-(4-morfolino-4-il-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	usando 4-morfolino-piperidina en la reacción de Buchwald.	11.10 (1H, br s), 9.65 (1H, br s), 7.30–7.05 (3H, m), 7.03 (1H, s), 6.45 (1H, s), 4.80–4.65 (4H, m), 4.0–3.95 (2H, m), 3.90–3.75 (4H, m), 3.50–3.40 (2H, m), 3.40–3.30 (1H, m), 3.15–3.03 (3H, m), 2.90–2.75 (2H, m), 2.25–2.15 (2H, m), 1.95–1.80 (2H, m), 1.15 (6H, d)	[M+H] ⁺ 466
61		(2,4-Dihidroxi-5-isopropilfenil)-[5-(1-metil-piperidin-4-il-amino)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	Como para el Ejemplo 51, usando 4-amino-1-metilpiperidina en la reacción de Buchwald.	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 10.60 (1H, br s), 9.65 (1H, br s), 7.20 (1H, m), 7.03 (1H, s), 6.95–6.80 (2H, m), 6.45 (1H, s), 4.80–4.65 (4H, m), 3.45 (2H, m), 3.25 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.00 (2H, m), 2.70 (3H, d), 2.15–2.05 (2H, m), 1.90–1.75 (2H, m), 1.15 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 410
62		(2,4-Dihidroxi-5-isopropilfenil)-[5-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	Como para el Ejemplo 51, usando i-propilpiperazina en la reacción de Buchwald.	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 10.70 (1H, br s), 9.65 (1H, br s), 7.25–7.10 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.00–6.90 (2H, m), 6.45 (1H, s), 4.80–4.60 (4H, m), 3.80 (2H, m), 3.55–3.40 (3H, m), 3.23–3.05 (5H, m), 1.33 (6H, d), 1.15 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 424
63		(2,4-Dihidroxi-5-isopropilfenil)-[5-(piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	Como para el Ejemplo 51, usando Boc-piperazina en la reacción de Buchwald. Desprotección BOC usando dioxano / HCl saturado (Ejemplo 18).	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 9.70 (1H, br s), 9.25 (2H, br s), 7.23 (1H, br m), 7.05 (1H, s), 7.00–6.90 (2H, m), 6.45 (1H, s), 4.80–4.60 (4H, m), 3.35 (4H, m), 3.20 (4H, m), 3.10 (1H, m), 1.15 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 382
64		terc-Butil éster del ácido 4-[2-(2,4-dihidroxi-5-isopropilbenzoyl)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il-amino]-piperidina-1-carboxílico	Como para el Ejemplo 51, usando 1-Boc-4-amino-piperidina en la reacción de Buchwald.	¹ H NMR (Me-d ₃ -OD) 7.20 (1H, s), 7.05 (1H, m), 6.65–6.55 (2H, m), 6.35 (1H, s), 4.85–4.75 (4H, m), 4.05 (2H, m), 3.50 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.00 (2H, m), 2.00 (2H, m), 1.5 (9H, s), 1.30 (2H, m),	MS: [M+H] ⁺ 496

Número del Ejemplo	Compuesto	Nombre Químico	Método	Datos de la RMN	M.S.
				1.15 (6H, d)	
65		(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-[5-(piperidin-4-ilamino)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	Desprotección BOC usando EtOAc / HCl saturado (Ejemplo 18).	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 7.05 (1H, s), 7.00 (1H, m), 6.55–6.45 (2H, m), 6.40 (1H, s), 4.70–4.60 (4H, m), 3.25 (1H, m), 3.10 (1H, m), 2.95 (2H, m), 2.45 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.75 (3H, s), 1.20 (2H, m), 1.15 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 396
66		(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	Como para el Ejemplo 51, usando (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-(4-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona (Prep: A2 entre ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenilbenzoico y 4-bromo-1,3-dihidro-1H-isoindolina) y N-metil-piperazina en la reacción de Buchwald.	¹ H NMR (Me-d ₃ -OD) 7.35–7.18 (2H, m), 7.10–6.95 (2H, m), 6.95–6.85 (2H, m), 6.40 (1H, s), 4.95–4.85 (4H, m), 3.25 (1H, m), 3.20–3.05 (4H, m), 3.05–2.80 (4H, m), 2.60 (3H, m), 2.00 (3H, s), 1.25 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 396
67		(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-[4-(piperidin-4-ilamino)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	Como para el Ejemplo 65, usando 1-Boc-4-amino-piperidina en la reacción de Buchwald, seguido por desprotección BOC usando EtOAc / HCl saturad (Ejemplo 18).	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 7.05 (1H, s), 7.00 (1H, m), 6.55–6.45 (2H, m), 6.40 (1H, s), 4.70–4.60 (4H, m), 3.25 (1H, m), 3.10 (1H, m), 2.95 (2H, m), 2.45 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.75 (3H, s), 1.20 (2H, m), 1.15 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 396
68		(2,4-Dihidroxi-5-isopropilfenil)-(5-dimetilaminom etil-1,3dihidro-isoindol-2-il)-metanona	A2 y A5. A partir del ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenilbenzoico (B5, y (2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil)-dimetil-amina (Preparación A1)	¹ H NMR (Me-d ₃ -OD) 7.26–7.12 (3H, m), 7.07 (1H, s), 6.27 (1H, s), 4.85–4.77 (4H, br s), 3.40 (2H, s), 3.15–3.05 (1H, m), 2.15 (6H, s), 1.11 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 355
69		(2,4-Dihidroxi-5-isopropilfenil)-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	A2 y A5. A partir del ácido 2-(2,4-bis-benciloxi-5-isopropilbenzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico (D6) y N-metil piperazina	¹ H NMR (Me-d ₃ -OD) 7.60–7.38 (3H, m), 7.19 (1H, s), 6.39 (1H, s), 4.96 (4H, m), 3.85–3.71 (2H, br s), 3.54–3.4 (2H, br s), 3.26–3.15 (1H, m), 2.59–2.39 (4H, br d), 2.34 (3H, s), 1.23 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 424
70		(2,4-Dihidroxi-5-isopropilfenil)-[5-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-metoxi]-	Como para la síntesis de (2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-[5-(2-isopropilamino -etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-	¹ H NMR (Me-d ₃ -OD) 7.28 (1H, br s); 7.20 (1H, s); 7.00 (2H, br m); 6.40 (1H, s); 4.35	MS: [M+H] ⁺ 427

Número del Ejemplo	Compuesto	Nombre Químico	Método	Datos de la RMN	M.S.
		1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	metanona excepto que se usa trimetil acetaldehído en lugar de acetona. Se purificó por HPLC preparativa.	(2H, t); 3.50 (2H, t); 3.20 (1H, m); 3.00 (2H, s); 1.23 (6H, d); 1.10 (9H, s)	
71		[5-(2-Ciclopentilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-metanona	Como para la síntesis de (2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-[5-(2-isopropilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona excepto que se usa ciclopentanona en lugar de acetona. Se purificó por HPLC preparativa.	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 10.05 (1H, br s); 9.60 (1H, br s); 7.23 (1H, br s); 7.05 (1H, s); 6.95 (1H, br s); 6.88 (1H, br d); 6.40 (1H, s); 4.72 (4H, br m); 4.02 (2H, t); 3.10 (2H, m); 2.93 (2H, t); 1.78 (2H, m); 1.63 (2H, m); 1.48 (2H, m); 1.35 (2H, m); 1.15 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 425
Número del Ejemplo	Compuesto	Nombre Químico	MÉTODO	Datos de la RMN	M.S.
72		(2,4-Dihidroxi-5-isopropilfenil)-[5-(piperidin-1-ilmetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	Como para la síntesis de (2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona (Ejemplo 56) excepto que se usa piperidina en lugar de N-metil-piperazina.	¹ H NMR (Me-d ₃ -OD) 7.35-7.24 (3H, m), 7.1 (1H, s), 6.39 (1H, s), 4.94-4.49 (4H, br s), 3.54 (2H, s), 3.27-3.18 (1H, m), 2.51-2.41 (4H, br s), 1.66-1.58 (4h br m), 1.53-1.42 (2H, br s), 1.23 (6H, d).	MS: [M+H] ⁺ 395.
73		(2,4-Dihidroxi-5-isopropilfenil)-[5-(4-hidroxipiperidin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	Como para la síntesis de (2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-[5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona (Ejemplo 50) excepto que se usa N-benciloxycarbonil-piperidin-4-ona en la Etapa 2.	¹ H NMR (Me-d ₃ -OD) 7.47 (2H, m), 7.30 (1H, br m) 7.20 (1H, s), 6.40 (1H, s), 4.90 (4H, d), 3.22 (1H, m), 3.15 (2H, m), 2.95 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.25 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 397
74		(5-cloro-6-hidroxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-metanona	Aislado como un subproducto durante la preparación del Ejemplo 33.	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 10.00 (1H, s), 9.58 (1H, s), 7.48-7.38 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.97-6.85 (1H, m), 6.40 (1H, s), 4.68 (4H, br s), 3.10 (1H, m), 1.15 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 348

EJEMPLO 75*

(5-Cloro-2,4-dihidroxi-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona 75A. terc-Butil éster del ácido 5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico



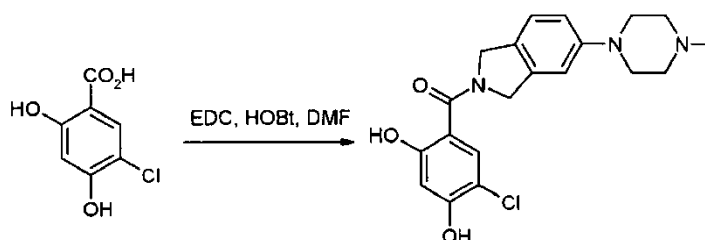
5-terc-Butil éster del ácido bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (2.97 g, 10 mmol) se secó azeotrópicamente por evaporación a partir de tolueno. Se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (228 mg, 0.25 mmol), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenil (149 mg, 0.50 mmol) y terc-butoxido de sodio (1.34 g, 13.9 mmol) y el matraz se purgó con nitrógeno. Se añadieron tolueno (25 ml), después N-metilpiperazina (1.33 ml, 12 mmol) y la mezcla se calentó hasta 80°C por 2 horas. Después de dejar enfriar hasta la t.a., la mezcla se diluyó con éter, se filtró a través de Celite y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía rápida en sílice (2M amoniaco metanólico/diclorometano, gradiente 1% a 3%). Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón (1.45g, 46%). ¹H NMR (MeOH-d₄) 7.15 (1H, m), 6.94–6.88 (2H, m), 4.60–4.54 (4H, m), 3.20–3.17 (4H, m), 2.63–2.60 (4H, m), 2.34 (3H, s), 1.52 (9H, s). MS: [M+H]⁺ 318.

75B. 5-(4-Metil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol dihidrocloruro



terc-Butil éster del ácido 5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (247 mg, 0.78 mmol) se trató con 4M HCl en dioxano (4 ml, 4 mmol) por 24 horas. La concentración *al vacío* proporcionó el compuesto del título cuantitativamente, el cual se usó directamente en la reacción de acoplamiento. ¹H NMR (DMSO-d₆) 11.13 (1H, br.s), 9.99 (2H, br.s), 7.27 (1H, d), 7.02–7.00 (2H, m), 4.43–4.37 (4H, m), 3.82–3.75 (2H, m), 3.49–3.43 (2H, m), 3.15–3.10 (4H, m), 2.79–2.78 (3H, s), 1.52 (9H, s). MS: [M+H]⁺ 218.

75C. (5-Cloro-2,4-dihidroxi-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona



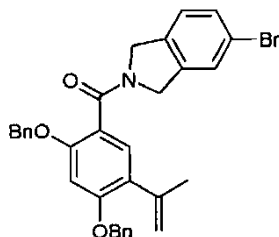
Una solución de ácido 5-cloro-2,4-dihidroxi-benzoico (176 mg, 0.93 mmol) en DMF (5 ml) se trató con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreto (179 mg, 0.93 mmol), después HOBt (126 mg, 0.93 mmol). Después de 45 min, la solución del ácido activado se añadió a una mezcla de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol dihidrocloruro (290 mg, 0.78 mmol) y trietilamina (0.28 ml, 2 mmol), después la mezcla se agitó a t.a. por 3 h. El solvente se eliminó *al vacío*, después el residuo se particionó entre acetato de etilo y agua (×3). Cada extracto se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado y salmuera, después se secó (MgSO₄), se combinó y se concentró. Quedó algún material insoluble y este se disolvió en ácido clorhídrico 1N y metanol, después se combinó con los extractos orgánicos. El pH se ajustó hasta 14 con hidróxido de sodio sólido y la mezcla se dejó reposar toda la noche. El pH se ajustó hasta 7 con ácido clorhídrico 1N y el precipitado resultante se filtró, después se sometió a purificación por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido rojo. Este se convirtió a su sal de hidrocloreto mediante tratamiento con 4M HCl en dioxano, concentración *al vacío* y trituración con éter lo cual dio un sólido marrón (91 mg, 27%). ¹H NMR (DMSO-d₆) 11.10 (1H, br.s), 10.50 (1H, br.s), 7.26–7.15 (2H, m), 7.02–6.93 (2H,

m), 6.69 (1H, s), 4.72–4.61 (4H, m), 3.78–3.72 (2H, m), 3.45 (2H, br.s), 3.12 (4H, br.s), 2.78 (3H, s). MS: $[M+H]^+$ 386/388.

EJEMPLO 76

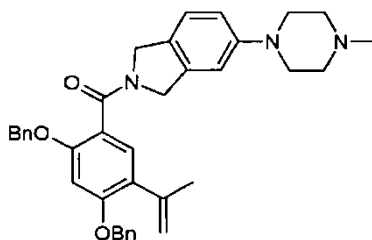
(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-di-hidro-isoindol-2-il]-metanona

76A. Síntesis de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-(5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona



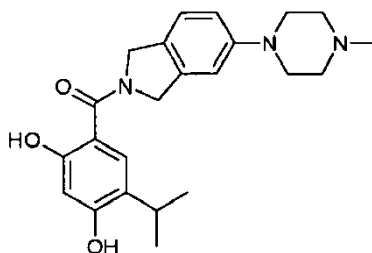
El acoplamiento de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoico (5.0 g, 13.4 mmol) (Preparación B9) y 5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol (Preparación C20) se completó de acuerdo con el Método A4, usando CH_2Cl_2 como el solvente de reacción para dar el compuesto del título (8.34 g) como un sólido beige.

76B. Síntesis de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona



A una mezcla de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-(5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona (8.30 g, 15.0 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenil (223 mg, 0.75 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (344 mg, 0.38 mmol), terc-butoxido de sodio (2.17 g, 22.5 mmol) y 1-metil-piperazina (2.16 ml, 19.5 mmol) bajo una atmósfera de N_2 se añadió tolueno anhidro (100 ml). La mezcla se llevó hasta 80 °C y se calentó a esta temperatura por 16 h. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se diluyó con éter (150 ml) y se filtró a través de un tapón de celita, lavando con éter. El filtrado se redujo *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía de columna usando un eluyente de CH_2Cl_2 -DMAW 120 (1:0 – 0:1) para dar el compuesto del título (9.39 g) como una goma de color rojo.

76C. (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-di-hidro-isoindol-2-il]-metanona

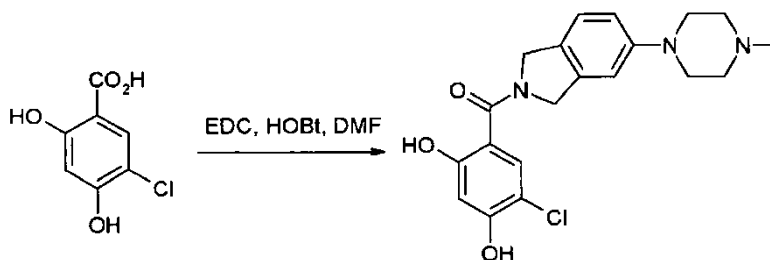


Una mezcla de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona (8.61 g, 15.0 mmol) y 10% Pd/C (1.0 g) en metanol (200 ml) se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno (~1 atm) por 18 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un tapón de celita y se redujeron *al vacío* para dar un aceite de color púrpura. Este residuo se purificó por cromatografía de columna usando un eluyente de

DMAW120 para dar el compuesto del título como su sal de acetato. Esta sal se tomó en MeOH (30 ml) y a la solución se añadió HCl saturado en EtOAc (20 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h y el sólido formado se recogió por filtración y se secó *al vacío* para dar el compuesto del título como su sal de hidrocloreuro (2.64 g) como un sólido blanco.

EJEMPLO 77*

(5-Cloro-2,4-dihidroxi-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona



Una solución de ácido 5-cloro-2,4-dihidroxi-benzoico (176 mg, 0.93 mmol) en DMF (5 ml) se trató con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreuro (179 mg, 0.93 mmol), después HOBT (126 mg, 0.93 mmol). Después de 45 minutos, la solución del ácido activado se añadió a una mezcla de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol dihidrocloreuro (290 mg, 0.78 mmol) y trietilamina (0.28 ml, 2 mmol), después la mezcla se agitó a t.a. por 3 h. El solvente se eliminó *al vacío*, después el residuo se particionó entre acetato de etilo y agua (×3). Cada extracto se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado y salmuera, después se secó (MgSO₄), se combinó y se concentró. Quedó algún material insoluble y este se disolvió en ácido clorhídrico 1N y metanol, después se combinó con los extractos orgánicos. El pH se ajustó hasta 14 con hidróxido de sodio sólido y la mezcla se dejó reposar toda la noche. El pH se ajustó hasta 7 con ácido clorhídrico 1N y el precipitado resultante se filtró, después se sometió a purificación por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido rojo. Este se convirtió a su sal de hidrocloreuro mediante tratamiento con 4M HCl en dioxano, concentración *al vacío* y trituración con éter lo cual dio un sólido marrón (91 mg, 27%). ¹H NMR (DMSO-d₆) 11.10 (1H, br.s), 10.50 (1H, br.s), 7.26–7.15 (2H, m), 7.02–6.93 (2H, m), 6.69 (1H, s), 4.72–4.61 (4H, m), 3.78–3.72 (2H, m), 3.45 (2H, br.s), 3.12 (4H, br.s), 2.78 (3H, s). MS: [M+H]⁺ 386/388.

EJEMPLO 78

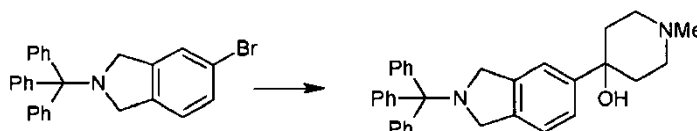
Síntesis alternativa de (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona

78A. 5-bromo-2-tritil-2,3-dihidro-1H-isoindol



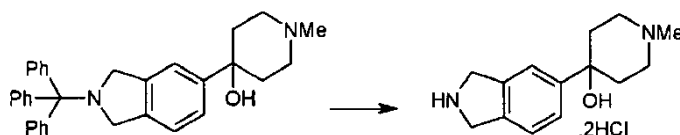
Cloruro de tritilo (2.30 g, 8.23 mmol) se añadió a una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol (1.64 g, 8.23 mmol) y trietilamina (1.4 ml, 9.9 mmol) en diclorometano (20 ml). Después de 18 horas el solvente se eliminó *al vacío*, el residuo se tomó en acetato de etilo y se lavó con agua (×2) y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía rápida en sílice eluyendo con 1% trietilamina/10% acetato de etilo/petrol para dar 5-bromo-2-tritil-2,3-dihidro-1H-isoindol como un sólido marrón-rojizo (3.10 g, 85%). ¹H NMR (CDCl₃) 7.91–7.84 (1H, m), 7.57 (6H, d), 7.45–7.41 (1H, m), 7.33–7.14 (9H, m), 6.95 (1H, d), 3.90 (2H, s), 3.86 (2H, s). MS: Ph₃C⁺ 243.

78B. 1-metil-4-(2-tritil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-piperidin-4-ol



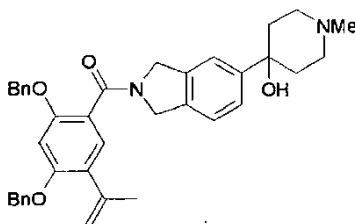
Bajo nitrógeno, una solución de 5-bromo-2-tritil-2,3-dihidro-1H-isoindol (2.03 g, 4.6 mmol) en THF (20 ml) se enfrió hasta -78°C . Se añadió solución de n-butilitio (2.5M en hexanos, 2.0 ml, 5 mmol) durante 5 minutos, luego, después de 10 minutos, se añadió 1-metil-4-piperidona en forma de gotas. Después de una hora adicional, el baño de enfriamiento se eliminó y la reacción se apagó con solución de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, después la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en sílice (elución en gradiente con 2M amoníaco metanólico/diclorometano, 0% a 5%) para proporcionar 1-metil-4-(2-tritil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-piperidin-4-ol como una espuma rosa (1.25 g, 57%). ^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$) 7.56 (6H, dd), 7.28 (6H, t), 7.25–7.21 (2H, m), 7.15 (3H, t), 7.03 (1H, d), 3.92 (2H, s), 3.91 (2H, s), 2.70 (2H, d), 2.53 (2H, td), 2.33 (3H, s), 2.06 (2H, td), 1.70 (2H, d). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475.

78C. 4-(2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-il)-1-metil-piperidin-4-ol dihidrocloruro



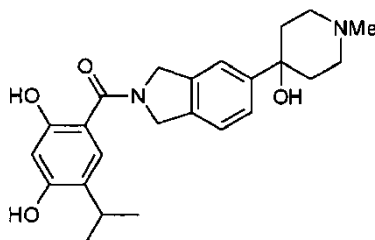
Una mezcla de 1-metil-4-(2-tritil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-piperidin-4-ol (1.42 g, 3.0 mmol), 5N ácido clorhídrico (5 ml) y metanol (10 ml) se colocó bajo nitrógeno, después se calentó hasta reflujo por 80 minutos. Después de enfriar, la mezcla se concentró *al vacío* para eliminar el metanol, se diluyó con agua y se lavó con acetato de etilo ($\times 2$). La fase acuosa se concentró hasta secarse para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento cuantitativo como un sólido negro. ^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$) 7.62 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.45 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.63 (2H, s), 3.49–3.46 (4H, m), 2.95 (3H, s), 2.40–2.32 (2H, m), 1.97 (2H, dd).

78D. (2,4-Bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-[5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona



Ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoico (1.65 g, 4.4 mmol), 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida hidrocloreto (843 mg, 4.4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (595 mg, 4.4 mmol) se disolvieron en DMF (20 ml). Después de 35 minutos, la solución se añadió a una suspensión de 4-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-1-metil-piperidin-4-ol dihidrocloruro (1.22 g, 4.0 mmol) en DMF (5 ml) y trietilamina (1.4 ml, 10 mmol). La mezcla se agitó por 3 horas, después se concentró *al vacío* el residuo se tomó en acetato de etilo y se lavó con una mezcla de agua (se ajustó a pH 14 con solución de hidróxido de sodio 2N) y salmuera. La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo, después los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de bicarbonato de sodio y salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (elución en gradiente con 2M amoníaco metanólico/diclorometano, 2% a 10%) para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color marrón (1.62 g, 69%). ^1H NMR (metanol- d_4) 7.511–7.14 (14H, m), 6.85 (0.5H, s), 6.84 (0.5H, s), 5.16 (2H, s), 5.15 (2H, s), 10–5.08 (1H, m), 5.07–5.05 (1H, m), 4.87 (1H, s), 4.86 (1H, s), 4.61 (2H, br.s), 2.78–2.70 (2H, m), 2.57 (1H, td), 2.54 (1H, td), 2.36 (1.5H, s), 2.34 (1.5H, s), 2.16–2.05 (5H, m incluyendo 2.09 (3H, s)), 1.78–1.70 (2H, m). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 589.

78E. (2,4-Dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona



(2,4-Bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-[5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona (Ejemplo 50F) (1.62 g, 2.75 mmol) se disolvió en metanol (50 ml) y se hidrogenó a 50°C sobre 10% paladio sobre carbón usando un aparato de hidrogenación H-cube, bajo condiciones libre de hidrógeno. La concentración proporcionó el compuesto del título (1.14 g, 100%) como un sólido amarillo, los datos de RMN y espectrométricos de masa fueron como se disponen en el Ejemplo 50E.

EJEMPLO 79

(2,4-Dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-dimetilamino-etoksi)-7-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona

79A. 7-Metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ol hidrobromuro



Usando el método de preparación C2, dimetil éster del ácido 5-metoxi-3-metil-ftálico (preparado de acuerdo con Tam y Coles, Synthesis 1988, 383) se hidrolizó hasta el ácido 5-metoxi-3-metil-ftálico. ^1H NMR (DMSO- d_6) 12.95 (2H, br.s), 7.15 (1H, d), 7.04 (1H, d), 3.80 (3H, s), 2.29 (3H, s). MS: $[\text{M}-\text{H}]^+$ 209.

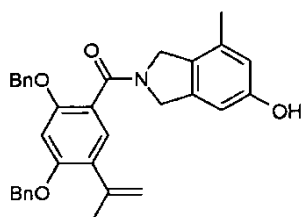
Ácido 5-metoxi-3-metil-ftálico se convirtió a 5-metoxi-3-metil-ftálico anhídrido. ^1H NMR (DMSO- d_6) 7.40 (1H, d), 7.34–7.33 (1H, m), 3.94 (3H, s), 2.58 (3H, s).

5-Metoxi-3-metil-ftálico anhídrido se usó para preparar 6-metoxi-4-metil-isoindol-1,3-diona. ¹H NMR (DMSO-d₆) 11.05 (1H, br.s), 7.13 (1H, d), 7.10 (1H, d), 3.88 (3H, s), 2.55 (3H, s).

La reducción de 6-metoxi-4-metil-isoindol-1,3-diona de acuerdo con el método de preparación C2 proporcionó 6-metoxi-4-metil-isoindol. ¹H NMR (DMSO-d₆) 6.64 (1H, s), 6.57 (1H, s), 4.05 (2H, s), 3.96 (2H, s), 3.70 (3H, s), 2.16 (3H, s). MS: [M+H]⁺ 164.

6-Metoxi-4-metil-isoindol se desmetiló para dar el compuesto del título como su sal de hidrobromuro. ^1H NMR (DMSO- d_6) 9.52 (1H, br.s), 9.29 (2H, br.s), 6.59 (1H, s), 6.56 (1H, s), 4.41 (2H, t), 4.34 (2H, t), 2.17 (3H, s).

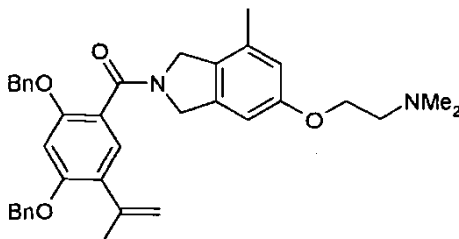
79B. (2,4-Bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-(5-hidroxi-7-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona



Ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoico (248 mg, 0.66 mmol), 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida hidrocioruro (127 mg, 0.66 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (89 mg, 0.66 mmol) se disolvieron en DMF (5 ml). Después de

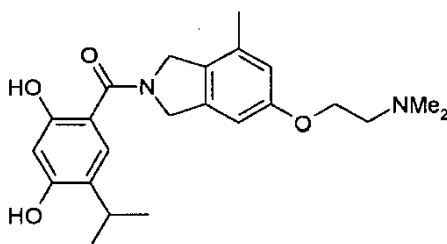
20 minutos, se añadieron 7-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ol hidrobromuro (152 mg, 0.66 mmol) y trietilamina (0.14 ml, 0.99 mmol). Después de unas 3.5 horas adicionales la mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se trató con ácido clorhídrico 1N y acetato de etilo. La fase acuosa se eliminó, se añadió salmuera y el compuesto del título se recogió por filtración como un sólido gris (168 mg, 57%). ¹H NMR (DMSO-d₆) 9.30 (0.47H, s), 9.24 (0.53H, s), 7.48–7.25 (10H, m), 7.09 (0.47H, s), 7.08 (0.53H, s), 6.99 (0.47H, s), 6.98 (0.53H, s), 6.56 (0.47H, s), 6.50 (0.53H, s), 6.48 (0.47H, s), 6.44 (0.53H, s), 5.24 (0.47H, s), 5.22 (0.53H, s), 5.18 (2H, s), 5.10–5.07 (2H, m), 4.70 (0.47H, s), 4.61 (0.53H, s), 4.46 (0.47H, s), 4.36 (0.53H, s), 2.17 (1.41H, s), 2.04 (3H, s), 1.99 (1.59H, s). MS: [M+H]⁺ 506.

79B. (2,4-Bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-7-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona



Una mezcla de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-(5-hidroxi-7-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona (164 mg, 0.32 mmol), carbonato de potasio (112 mg, 0.81 mmol) y 2-(dimetilamino)etil cloruro hidrocioruro (93 mg, 0.64 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 60°C por 17 horas, después 90°C por 6 horas. Porciones adicionales de carbonato de potasio (112 mg, 0.81 mmol) y 2-(dimetilamino)etil cloruro hidrocioruro (93 mg, 0.64 mmol) se añadieron y la mezcla se mantuvo a 60°C por 72 horas y finalmente, unas 24 horas adicionales a 90°C. La mezcla se concentró *al vacío*, después el residuo se particionó entre acetato de etilo y 0.5N hidróxido de sodio acuoso. La fase orgánica se lavó con salmuera (x2), se secó (MgSO₄) y se concentró para dar un residuo el cual se purificó por HPLC preparativa (método ácido) para proporcionar el compuesto del título como una sal de formato (37 mg, 20%). ¹H NMR (MeOH-d₄) 8.51 (1H, br.s), 7.43–7.27 (7H, m), 7.24–7.20 (3H, m), 7.17 (0.5H, s), 7.16 (0.5H, s), 6.85 (0.5H, s), 6.84 (0.5H, s), 6.81 (0.5H, s), 6.77 (0.5H, s), 6.74 (0.5H, s), 6.62 (0.5H, s), 5.16 (1H, s), 5.14 (3H, s), 5.09 (1H, m), 5.06 (1H, m), 4.83 (1H, s), 4.74 (1H, s), 4.60 (1H, s), 4.48 (1H, s), 4.28 (1H, t), 4.23 (1H, t), 3.41 (1H, t), 3.37 (1H, t), 2.84 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.27 (1.5H, s), 2.09 (3H, s), 2.07 (1.5H, s). MS: [M+H]⁺ 577.

79C. (2,4-Dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-7-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona



(2,4-Bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona (37 mg, 0.06 mmol) se hidrogenó en metanol a 50°C sobre 10% paladio sobre carbón usando un aparato de hidrogenación H-cube, bajo condiciones libre de hidrógeno. El producto se purificó por HPLC preparativa (método básico) para dar el compuesto del título como un sólido blanco hueso (9 mg, 35%). ¹H NMR (MeOH-d₄) 7.18 (1H, s), 6.77–6.65 (2H, br.m), 6.37 (1H, s), 4.85 (oscurecimiento del agua CH₂), 4.77 (2H, s), 4.08 (2H, t), 3.20 (1H, sept), 2.81 (2H, t), 2.39 (6H, s), 2.22 (3H, br.s), 1.21 (6H, d). MS: [M+H]⁺ 399.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

EJEMPLO 80

Calorimetría de valoración isotérmica

La capacidad de los compuestos de la invención de unirse a las proteínas Hsp90 humanas se determinó usando calorimetría de valoración isotérmica.

Los experimentos de calorimetría de valoración isotérmica (ITC) se realizaron con un calorímetro de valoración VP-ITC

(Microcal Inc., Northampton, MA, Estados Unidos). La clonación, expresión, y purificación del dominio N-terminal de la Hsp90 α humana se realizaron de acuerdo con los métodos publicados (Jez, J.M. y otros, Chem Biol. abril 2003;10(4):361–8.) Las soluciones del dominio N-terminal de la Hsp90 α y el compuesto se prepararon en un tampón que comprende 25 mM Tris, 100 mM NaCl, 1 mM MgCl₂, 1 mM TCEP, 5% DMSO, pH 7.4. Todas las soluciones se filtraron y desgasificaron antes de que se llevara a cabo una valoración. El cambio de entalpía resultante de cada inyección de ligando se obtuvo a través de la integración de la señal calorimétrica. Los datos se analizaron usando Origin 7.0 (Microcal Software Inc., Northampton, MA). Los calores de la dilución se estimaron usando las inyecciones finales de cada valoración individual y se sustrajeron antes de ajustar los datos. Los diferentes formatos experimentales ITC se emplearon para obtener las constantes de disociación del compuesto (K_d) durante un amplio intervalo de afinidades. Para los compuestos de unión más débil se usó un método ITC de valor c inferior (Turnbull W.B. & Daranas A.H. J. Am. Chem. Soc. 2003 dic 3;125(48):14859–66) en el cual la proteína esta presente a 10–20 μ M en la celda calorimétrica y la concentración del compuesto era 1–20 mM en la jeringa de inyección. En este tipo de experimento el parámetro estequiométrico (N) se fijó en 1 para el ajuste de datos. Para K_d en el intervalo de 20–0.004 μ M el experimento se configuró de manera que la concentración del sitio de unión dividida por K_d (valor c) estuviera entre 5 y 1000. Para la mayoría de estos experimentos la concentración de proteína en la celda calorimétrica estaba en el intervalo de 4–100 μ M y la concentración del ligando en la jeringa de inyección estaba en el intervalo de 50–1500 μ M. En raros casos donde la solubilidad del compuesto estaba limitada, la solución del compuesto se colocó en la celda calorimétrica y se valoró con la proteína de la jeringa de inyección, manteniendo un valor c entre 5 y 1000. Los experimentos de ITC de competencia se usaron para acceder a $K_d < 4$ nM realizando la valoración en presencia de un competidor de unión más débil de acuerdo con el método descrito en Sigurskjold B.W. Anal Biochem. enero 15, 2000; 277(2):260–6.

Los compuestos de los ejemplos 5, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 59, 60, 61, 62, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74 y 75 se probaron y se encontró que tenían valores de K_d de menos de 1 micromolar.

Los compuestos de los ejemplos 5, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 48, 49, 50, 51, 53, 54, 55, 59, 60, 61, 62, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74 y 75 tienen valores de K_d de menos de 0.1 micromolar y la mayoría de estos compuestos tienen valores de K_d de menos de 0.01 micromolar.

EJEMPLO 81

Actividad anti-proliferativa

Las actividades anti-proliferativas de los compuestos de la invención pueden determinarse midiendo la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento celular en un número de líneas celulares tal como la línea celular HCT116 de cáncer de colon humano. La inhibición del crecimiento celular se midió usando el ensayo Alamar Blue (Nociari, M. M, Shalev, A., Benias, P., Russo, C. Journal of Immunological Methods 1998, 213, 157–167). El método se basa en la capacidad de las células viables para reducir la resazurina a su producto fluorescente resorufina. Para cada ensayo de proliferación, las células se colocaron en placas de 96 pocillos y se dejaron recuperar por 16 horas antes de la adición de los compuestos inhibidores por otras 72 horas. Al final del período de incubación se añadió 10% (v/v) de Alamar Blue y se incubó por otras 6 horas antes de la determinación del producto fluorescente a 535nm ex / 590nm em. En el caso del ensayo celular no proliferativo, las células se mantuvieron en confluencia por 96 horas antes de la adición de los compuestos inhibidores por otras 72 horas. El número de células viables se determinó por el ensayo Alamar Blue como antes. Las líneas celulares pueden obtenerse a partir de la ECACC (Colección Europea de Cultivos célula).

Los compuestos de los ejemplos 5, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 25, 28, 29, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 59, 60, 61, 62, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 74 y 75 se probaron y se encontró que tenían valores IC_{50} de menos de 1 micromolar contra la línea celular HCT116.

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

EJEMPLO 82

(i) Formulación de tabletas

Una composición de tableta que contiene un compuesto de la Fórmula (VI) se prepara mezclando 50 mg del compuesto con 197 mg de lactosa (BP) como diluyente, y 3 mg de estearato magnésico como un lubricante y comprimiéndola para formar una tableta de manera conocida.

(ii) Formulación de cápsulas

Una formulación de cápsula se prepara mezclando 100 mg de un compuesto de la Fórmula (VI) con 100 mg de lactosa y rellenando la mezcla resultante en cápsulas de gelatina dura estándar opacas.

(iii) Formulación inyectable I

Una composición parenteral para la administración por inyección puede prepararse disolviendo un compuesto de la Fórmula (VI) (por ejemplo, en forma de sal) en agua que contiene 10% propilenglicol para dar una concentración del compuesto activo de 1.5 % en peso. La solución se esteriliza después por filtración, se rellena en un ampolleta y se sella.

iv) Formulación inyectable II

Una composición parenteral para inyección se prepara disolviendo en agua un compuesto de la Fórmula (VI) (por ejemplo en forma de sal) (2 mg/ml) y manitol (50 mg/ml), filtrado estéril de la solución y rellenado en viales o ampolletas sellables de 1ml.

(v) Formulación inyectable III

Una formulación para administración i.v. por inyección o infusión puede prepararse disolviendo el compuesto de la Fórmula (VI) (por ejemplo en forma de sal) en agua a 20 mg/ml. El recipiente después se sella y esteriliza en autoclave.

(vi) Formulación inyectable IV

Una formulación para administración i.v. por inyección o infusión puede prepararse disolviendo el compuesto de la Fórmula (VI) (por ejemplo en forma de sal) en agua que contiene un tampón (por ejemplo 0.2 M acetato pH 4.6) a 20mg/ml. El recipiente después se sella y esteriliza en autoclave.

(vii) Formulación de inyección subcutánea

Una composición para administración subcutánea se prepara mezclando un compuesto de la Fórmula (VI) con aceite de maíz de grado farmacéutico para dar una concentración de 5 mg/ml. La composición se esteriliza y rellena en un contenedor adecuado.

(viii) Formulación liofilizada

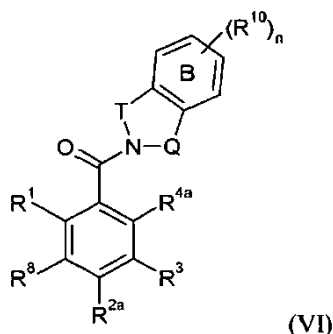
Alícuotas del compuesto de la fórmula (VI) formulado se colocan en viales de 50 ml y se liofilizan. Durante la liofilización, las composiciones se congelan usando un protocolo de congelación de una etapa a (−45 °C). La temperatura se elevó a −10 °C para la hibridación, y después disminuyó a la congelación a −45 °C, seguido por secado primario a +25 °C por aproximadamente 3400 minutos, seguido por un secado secundario con etapas de incremento si la temperatura está a 50°C. La presión durante el secado primario y secundario se regula a 80 millitor.

Equivalentes

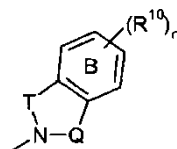
Los ejemplos anteriores se presentan para el propósito de ilustrar la invención y no se deben interpretar que imponen alguna limitación al alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

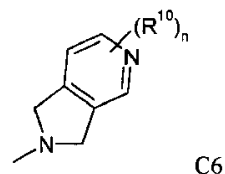
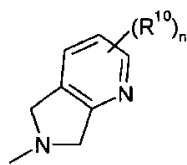
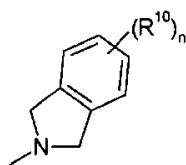
1. Un compuesto de la Fórmula (VI):



o una sal, solvato, tautómero o N-óxido del mismo; en donde el grupo bicíclico:



es seleccionado de las estructuras C1, C5 y C6:



en donde n es 0, 1, 2 ó 3;

R¹ y R²ᵃ son ambos hidroxí;

R³ es seleccionado de isopropilo, sec-butilo, terc-butilo, 1,2-dimetilalilo, 1,2-dimetilpropilo y ciclopropilo;

R⁴ᵃ es seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro y metoxi; R⁸ es seleccionado de hidrógeno y flúor; y

R¹⁰ es seleccionado de:

halógeno;

hidroxí;

trifluorometilo;

ciano;

nitro;

carboxi;

amino;

mono- o di-C₁-₄ hidrocarbílamo;

grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros anulares; y

un grupo Rᵃ-Rᵇ; en donde:

Rᵃ es un enlace, O, CO, X¹C(X²), C(X²)X¹, X¹C(X²)X¹, S, SO, SO₂, NRᶜ, SO₂NRᶜ o NRᶜSO₂; y

Rᵇ es seleccionado de hidrógeno; grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros

anulares; y C₁-₁₂ hidrocarbilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de

hidroxí, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-C₁-₈ hidrocarbílamo no aromático, y

grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros anulares y en donde uno o más

átomos de carbono del grupo C₁-₁₂ hidrocarbilo puede ser opcionalmente reemplazado por O, S, SO,

SO₂, NRᶜ, X¹C(X²), C(X²)X¹ o X¹C(X²)X¹;

Rᶜ es seleccionado de Rᵇ, hidrógeno y C₁-₄ hidrocarbilo; y

X¹ es O, S o NRᶜ y X² es =O, =S o =NRᶜ.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R¹⁰ es seleccionado de un grupo R¹⁰ᵃ que consiste de halógeno, hidroxí, amino y un grupo Rᵃ-Rᵇ donde Rᵃ es seleccionado de un enlace, O, CO, C(O)O, C(O)NRᶜ, NRᶜC(O), NRᶜC(O)O, NRᶜ, SO, SO₂, SONRᶜ, y SO₂NRᶜ; y Rᵇ es seleccionado de hidrógeno; grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen 5 ó 6 miembros anulares; y C₁-₁₀ hidrocarbilo opcionalmente sustituido

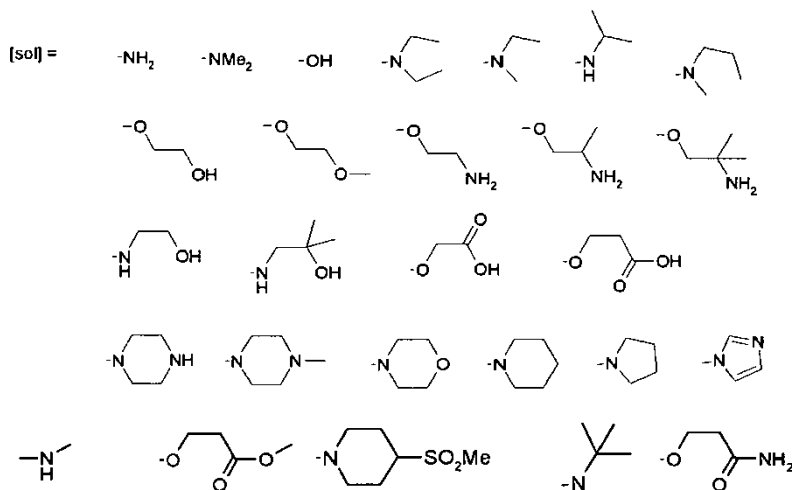
por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, oxo, amino, mono- o di- C_{1-8} hidrocarbamilamino no aromático, carboxi, y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros anulares, y en donde uno o más de los átomos de carbono del grupo C_{1-8} hidrocarbilo puede ser opcionalmente reemplazado por O, S, $C(O)O$, $C(O)NR^c$ o NR^c .

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde n es 0, 1 ó 2 y R^{10} es seleccionado de un grupo R^{10aa} que consiste de flúor, cloro, hidroxilo, amino y un grupo R^a-R^b ; R^a es seleccionado de un enlace, O, CO, $C(O)NR^c$, $NR^cC(O)$, $NR^cC(O)O$ y NR^c ; R^b es seleccionado de:

- hidrógeno;
- grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen 5 ó 6 miembros anulares y que contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S; y
- C_{1-10} hidrocarbilo no-aromático opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, oxo, amino, mono- o di- C_{1-8} hidrocarbamilamino no aromático, carboxi, y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros anulares y que contienen 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S; y en donde uno o más de los átomos de carbono del grupo C_{1-8} hidrocarbilo puede ser opcionalmente reemplazado por O, S, $C(O)O$, $NR^cC(O)$, $C(O)NR^c$ o NR^c .

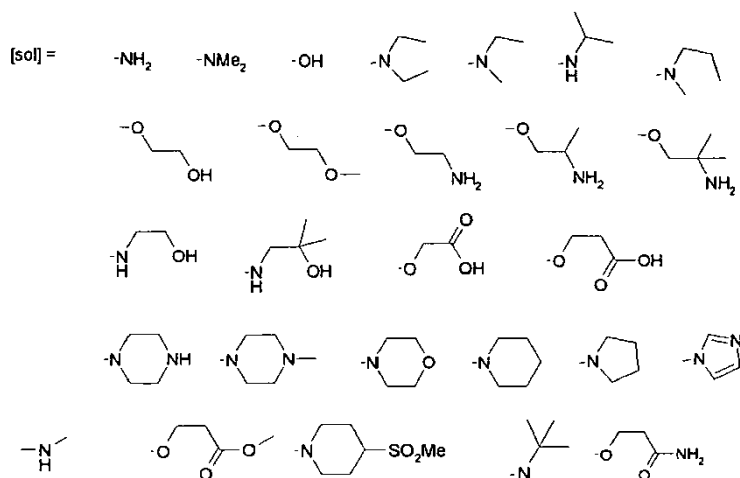
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde R^b es un grupo carbocíclico y heterocíclico no-aromático opcionalmente sustituido que tiene 5 ó 6 miembros anulares y que contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^{10} es seleccionado de un grupo R^{10b} que consiste de halógeno, OH, NH_2 , CH_2OH , CH_2NH_2 , $O-C_{1-6}$ alquilo, $NH-C_{1-6}$ alquilo, arilo, heteroarilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterociclilo, O -heteroarilo, $O-C_{3-7}$ cicloalquilo, O -heterocicloalquilo, $C(=O)C_{1-6}$ alquilo, $C(=O)OC_{1-6}$ alquilo, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NHC_{1-6}$ alquilo, $C(=O)N(C_{1-6}$ alquilo) $_2$, $NH(C_{1-6}$ alquilo), $N(C_{1-6}$ alquilo) $_2$, $NC(=O)C_{1-6}$ alquilo, C_6 arilo, OC_6 arilo, $C(=O)C_6$ arilo, $C(=O)OC_6$ arilo, $C(=O)NHC_6$ arilo, $C(=O)N(C_6$ arilo) $_2$, $NH(C_6$ arilo), $N(C_6$ arilo) $_2$, $NC(=O)C_6$ arilo, C_{5-6} heterociclilo, OC_{5-6} heterociclilo, $C(=O)C_{5-6}$ heterociclilo, $C(=O)OC_{5-6}$ heterociclilo, $C(=O)NHC_{5-6}$ heterociclilo, $C(=O)N(C_{5-6}$ heterociclilo) $_2$, $NH(C_{5-6}$ heterociclilo), $N(C_{5-6}$ heterociclilo) $_2$, $NC(=O)C_{5-6}$ heterociclilo, C_{5-6} arilo, $S(=O)C_{1-6}$ alquilo, $S(=O)N-C_{1-6}$ alquilo y SO_2N-C_{1-6} alquilo; y un grupo [sol], $CH_2[sol]$ o $OCH_2CH_2[sol]$ donde [sol] es seleccionado de los siguientes grupos

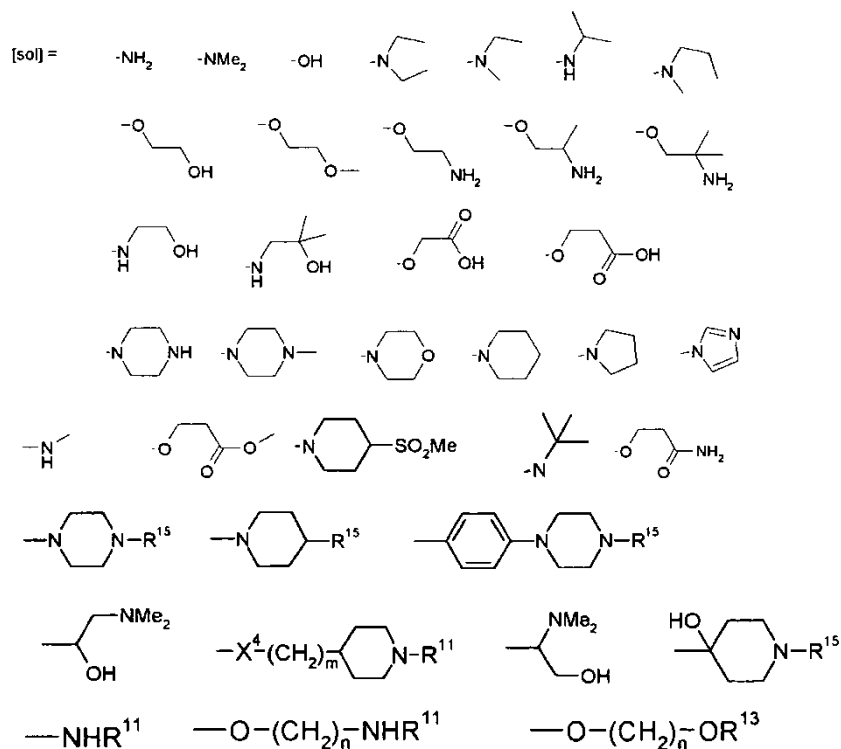


y en donde (i) R^{10b} es opcionalmente seleccionado además de un grupo $OCH_2CH_2CH_2[sol]$ y/o (ii) [sol] es seleccionado adicionalmente de NHR^{11} en donde R^{11} es COR^{12} o R^{12} y R^{12} es C_{1-4} alquilo, arilo o aril- C_{1-4} alquilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^{10} es seleccionado de un grupo R^{10c} donde R^{10c} es un grupo [sol], $CH_2[sol]$ o $OCH_2CH_2[sol]$ donde [sol] es seleccionado de los siguientes grupos



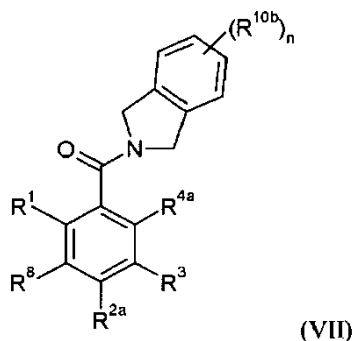
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^{10} es seleccionado de un grupo R^{10cc} que consiste de:
 halógeno;
 CO_2R^{14} en donde R^{14} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;
 C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o C_{1-2} alcoxi;
 C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido por hidroxilo o C_{1-2} alcoxi; o
 un grupo [sol], $CH_2[sol]$, $C(O)[sol]$, $OCH_2CH_2[sol]$ o $OCH_2CH_2CH_2[sol]$ donde [sol] es seleccionado de los siguientes grupos



- en donde X^4 es NH o O, m es 0 ó 1, n es 1, 2 ó 3, R^{11} es hidrógeno, COR^{12} , $C(O)OR^{12}$ o R^{12} ; R^{12} es C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, arilo, aril- C_{1-6} alquilo o CH_2R^{15} ; y R^{15} es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, hidroxil- C_{1-6} alquilo, piperidina, N- C_{1-6} alquilpiperazina, piperazina, morfolina, COR^{13} o $C(O)OR^{13}$, y R^{13} es C_{1-6} alquilo.

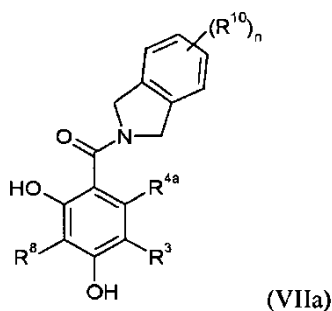
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^3 es seleccionado de isopropilo y *tert*-butilo.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que tiene la Fórmula (VII):



5 en donde R^1 , R^{2a} , R^3 , R^{4a} , R^8 y R^{10b} son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones precedentes y n es 0, 1 2 ó 3.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la Fórmula (VIIa):

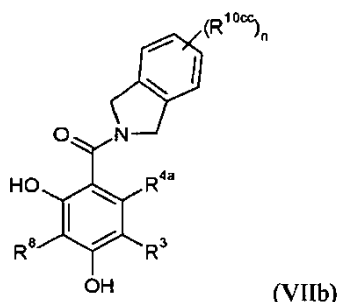


10 en donde R^3 es seleccionado de R^3 es isopropilo o *terc*-butilo; R^{4a} es seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro y metoxi; R^8 es hidrógeno o flúor; n es 0, 1 2 ó 3;

15 R^{10} es seleccionado de halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di- C_{1-4} hidrocarbamilamino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros anulares; un grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c o NR^cSO_2 ; y R^b es seleccionado de hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros anulares, y un grupo C_{1-12} hidrocarbilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di- C_{1-8} no-aromático, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros anulares y en donde uno o más átomos de carbono del grupo C_{1-12} hidrocarbilo puede ser opcionalmente reemplazado por O, S, SO, SO_2 , NR^c , $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$; R^c es seleccionado de R^b , hidrógeno y C_{1-4} hidrocarbilo; y X^1 es O, S o NR^c y X^2 es =O, =S o = NR^c .

- 25 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en donde R^{10} es un grupo R^{10a} o R^{10aa} o R^{10b} o R^{10c} o R^{10cc} como se definió en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 el cual se representa por la Fórmula (VIIb):



30 en donde R^3 es seleccionado de R^3 es isopropilo o *terc*-butilo; R^{4a} es seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro y metoxi; R^8 es hidrógeno o flúor; n es 0, 1 2 ó 3; y R^{10cc} es seleccionado de:

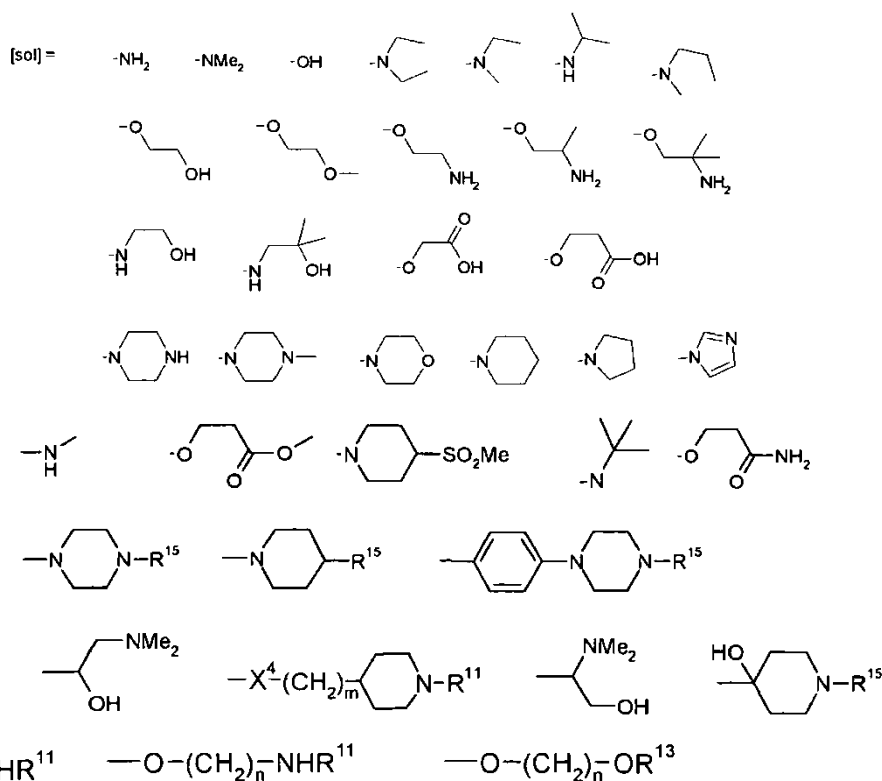
halógeno;

CO_2R^{14} en donde R^{14} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o C_{1-2} alcoxi;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido por hidroxilo o C_{1-2} alcoxi; o

un grupo [sol], $\text{CH}_2[\text{sol}]$, $\text{C}(\text{O})[\text{sol}]$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2[\text{sol}]$ o $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2[\text{sol}]$ donde [sol] es seleccionado de los siguientes grupos



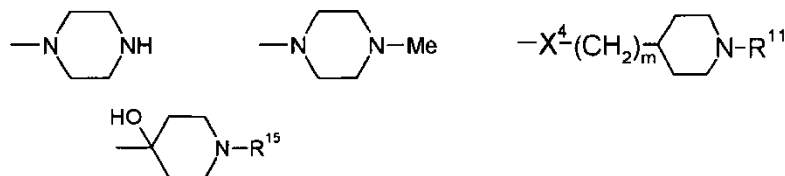
en donde X^4 es NH u O, m es 0 ó 1, n es 1, 2 ó 3, R^{11} es hidrógeno, COR^{12} , $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ o R^{12} ; R^{12} es C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, arilo, aril- C_{1-6} alquilo o CH_2R^{15} ; y R^{15} es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, hidroxil- C_{1-6} alquilo, piperidina, N- C_{1-6} alquilpiperazina, piperazina, morfolina, COR^{13} o $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$; y R^{13} es C_{1-6} alquilo.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en donde R^8 es hidrógeno.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en donde R^{4a} es hidrógeno.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14 en donde R^3 es isopropilo.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde n es 1 ó 2 y R^{10} es seleccionado de un grupo $\text{R}^{10\text{ccc}}$ que consiste de:
un grupo [sol] o $\text{CH}_2[\text{sol}]$ donde [sol] es seleccionado de los siguientes grupos:



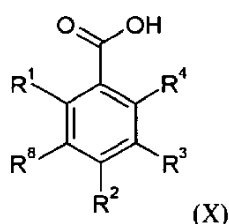
en donde X^4 es NH u O, m es 0 ó 1, n es 1, 2 ó 3, R^{11} es hidrógeno, COR^{12} , $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ o R^{12} ; R^{12} es C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, arilo, aril- C_{1-6} alquilo o CH_2R^{15} ; y R^{15} es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, hidroxil- C_{1-6} alquilo, piperidina, N- C_{1-6} alquilpiperazina, piperazina, morfolina, COR^{13} o $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$; y R^{13} es C_{1-6} alquilo.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde n es 1, 2 ó 3.
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 en donde n es 1.
- 5 19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es:
- 10 (1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona;
 (5-ciclopropil-2,4-dihidroxi-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;
 (5-sec-butil-2,4-dihidroxi-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;
 (5-cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona;
 [5-(3-amino-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 15 (5-terc-butil-2,4-dihidroxi-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;
 (4,7-difluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-(5-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;
 (1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(3-fluoro-2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona;
 (1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-fluoro-4,6-dihidroxi-3-isopropil-fenil)-metanona;
 20 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-(4-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona hidrocloreto;
 (5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-metoxi-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 25 (5-amino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-(5-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-(5-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 metil éster del ácido 2-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico;
 30 ácido 2-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-(5-morfolin-4-il-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;
 {terc-butil éster del ácido 3-[2-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-iloxi]-propil}-
 carbámico;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-(5-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;
 35 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-isopropilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 N-{2-[2,4-dihidroxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-iloxi]-etil}-2-morfolin-4-il-acetamida;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-
 metanona;
 40 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-piperazin-1-il-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(1-dimetilamino-2-hidroxi-etil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-dimetilamino-1-hidroxi-etil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(piperazina-1-carbonil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona hidrocloreto;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 45 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 [5-(2-amino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-(5-hidroxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 50 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(1-metil-piperidin-4-il-amino)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-(5-piperazin-1-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;
 terc-butil éster del ácido 4-[2-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamino]-
 piperidina-1-carboxílico;
 55 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(piperidin-4-il-amino)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[4-(piperidin-4-il-amino)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-(5-dimetilaminometil-1,3-dihidroisoindol-2-il)-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 60 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-etoxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 [5-(2-ciclopentilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-(5-piperidin-1-il-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-hidroxipiperidin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (5-cloro-6-hidroxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona;

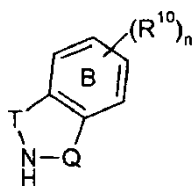
(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona; o
(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-7-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
o sales, solvatos, N-óxidos y tautómeros de los mismos.

- 5 **20.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 el cual es:
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 10 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-piperazin-1-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona; o
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-dimetilaminometil-1,3-dihidroisoindol-2-il]-metanona;
 o sales, solvatos, N-óxidos y tautómeros de los mismos.
- 15 **21.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 el cual es:
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona; o
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
 20 o sales, solvatos o tautómeros de los mismos.
- 22.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 el cual es:
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona; o
 sales, solvatos o tautómeros del mismo.
- 25 **23.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 en forma de una sal, solvato o N-óxido.
- 24.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 en forma de una sal o solvato.
- 30 **25.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para el uso en medicina.
- 26.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para usar como un inhibidor de Hsp90
 o para usar en la profilaxis o tratamiento de un estado de enfermedad o afección mediada por la Hsp90 o para
 usa en aliviar o reducir la incidencia de un estado de enfermedad o afección mediada por la Hsp90
- 35 **27.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para usar en tratar una enfermedad o
 afección que comprende o surge a partir del crecimiento celular anormal en un mamífero, o para usar en aliviar
 o reducir la incidencia de una enfermedad o afección que comprende o surge a partir del crecimiento celular
 anormal en un mamífero.
- 40 **28.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para usar en el tratamiento de un
 trastorno proliferativo seleccionado de un carcinoma de la vejiga, mama, colon, riñón, epidermis, hígado,
 pulmón, esófago, vesícula, ovario, páncreas, estómago, útero, tiroides, próstata, sistema gastrointestinal, o piel;
 un tumor hematopoyético de linaje linfóide; un tumor hematopoyético de linaje mieloide; cáncer folicular de
 45 tiroides; un tumor de origen mesenquimal; un tumor del sistema nervioso central o periférico; melanoma;
 seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; keratoacantoma; cáncer folicular de
 tiroides; o sarcoma de Kaposi.
- 50 **29.** Un compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 28 en donde el cáncer es un cáncer de mama
 humano seleccionado de tumores primarios de mama, cáncer de mama de ganglios negativos,
 adenocarcinomas invasivos de conducto de la mama, cánceres de mama no endometrioides; o un linfoma de
 células del manto.
- 55 **30.** Un compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 28 en donde el cáncer es seleccionado de leucemia,
 leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, linfoma de células B, y es opcionalmente
 seleccionado de leucemia mielógena crónica y mieloma múltiple.
- 60 **31.** Un compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 28 en donde el cáncer es seleccionado de cáncer de
 mama positivo a ErbB2, próstata, pulmón y gástrico; leucemia mieloide crónica; cáncer de próstata
 dependiente de receptor de andrógenos; leucemia mieloide aguda dependiente de Flt3; melanoma asociado
 con la mutación Braf; mieloma múltiple; mieloma múltiple refractario a velcade; y tumores del estroma
 gastrointestinal (GIST).

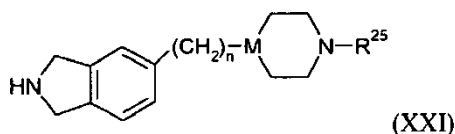
32. Un compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 31 en donde el cáncer es seleccionado de los tipos mielomas múltiples y tumor refractario a velcade.
- 5 33. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para la fabricación de un medicamento, en donde el medicamento es para uno cualquiera o más de los usos definidos en cualquiera de las reivindicaciones 27 a 32.
- 10 34. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 y un portador farmacéuticamente aceptable.
35. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 34 la cual está (a) en una forma adecuada para la administración oral o (b) en una forma adecuada para la administración parenteral, o (c) en una forma adecuada para la administración intravenosa (i.v.) por inyección o infusión.
- 15 36. Un método de preparar un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, cuyo proceso comprende la reacción de un compuesto de la Fórmula (X):



- 20 o una forma activada y/o protegida del mismo, con una amina de la Fórmula:

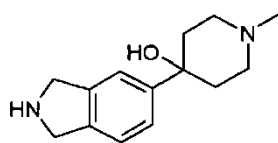


- 25 bajo condiciones adecuadas para formar un enlace amida, y después de eso donde sea necesario eliminar cualquiera de los grupos protectores y opcionalmente convertir un compuesto de la Fórmula (VI) en otro compuesto de la Fórmula (VI).
37. Un compuesto que es ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoico.
- 30 38. Un compuesto de la Fórmula (XXI):

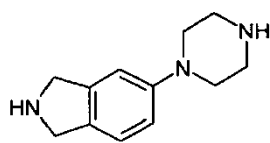


- 35 en donde n es 0 ó 1; M es N o CHOH y R²⁵ es hidrógeno o metilo; siempre que cuando n sea 0 y R²⁵ sea metilo, entonces M es CHOH.

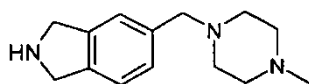
39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 38 el cual es seleccionado de las Fórmulas (XXIII), (XXIII) y (XXIV):



(XXII)



(XXIII)



(XXIV)