

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 565**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2006 E 11158930 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014 EP 2332909**

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:  
**27.11.2014**

73 Titular/es:

**ASTEX THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)**  
**Milton Road**  
**Cambridge, Cambridgeshire CB4 0QA , GB**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 523 565 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 estados o condiciones de enfermedad mediadas por Hsp90, y con compuestos novedosos que tienen actividad inhibitoria o de modulación de Hsp90. También se proveen composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos e intermediarios químicos novedosos.

**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 enlazan 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 bajo condiciones normales. Existen dos isoformas humanas de Hsp90, una forma mayor Hsp90 $\alpha$  y forma menor Hsp90 $\beta$ . La Hsp90 enlaza proteínas en una etapa tardía de plegado y se distingue de otras Hsps en que la mayoría de sus sustratos de proteína se involucran en la transducción de señal. La Hsp90 tiene un sitio enlazante de la ATP distinto, incluyendo un pliegue Bergerat característico de la girasa bacteriana, topoisomerasas e histidina quinasas. Se ha demostrado que la ATP enlazada al bolsillo del terminal N de la Hsp90 es hidrolizada. Esta actividad ATPasa da como resultado un cambio conformacional en la Hsp90 que se requiere para permitir cambios conformacionales en la proteína cliente.

Un dominio de dimerización y un segundo sitio enlazante de la ATP, que pueden regular la actividad ATPasa, se encuentra cerca del terminal C de Hsp90. La dimerización de HSP90 parece ser crítica para la hidrólisis de ATP. La activación de 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 cochaperonas han demostrado además enlazar la HSP90. Ha surgido un modelo simplificado en el cual el enlazamiento 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 enlazada a un complejo Hsp70/Hsp40. Este complejo se asocia entonces con la Hsp90 a través de Hop. Cuando ADP es sustituida por ATP, la conformación de Hsp90 es alterada, Hop y Hsp70 son liberados y un conjunto diferente de cochaperonas es reclutado incluyendo p50cdc37 y p23. La hidrólisis de ATP da como resultado la liberación de estas cochaperonas y la proteína cliente del complejo maduro. Los antibióticos ansamicina herbimicina, geldanamicina (GA) y 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-AAG) son inhibidores del sitio enlazante de ATP que bloquean el enlazamiento 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, la GA tiene una afinidad enlazante superior para Hsp90 derivada de tumor frente a líneas celulares normales (Kamal y otros, Nature 2003; 425: 407-410). La 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). Adicionalmente, la actividad ATP-asa de la Hsp90 es elevada en las células cancerosas y es una indicación del nivel incrementado de estrés en estas células. Se ha reportado además que la amplificación del gen de Hsp90 ocurre en las etapas más avanzadas del cáncer (Jolly y Morimoto JNCI Vol. 92, núm. 19, 1564-1572, 2000).

La inestabilidad genética incrementada asociada con el fenotipo del cáncer conduce a un incremento en la producción de proteínas no nativas o mutantes. La ruta ubiquitina sirve además para proteger a la célula de proteínas no nativas o plegadas erróneamente, 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 incrementada 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 cochaperona cdc37. La Cdc37 enlaza la Hsp90 a la base del sitio de enlazamiento de ATP y podría afectar las tasas de disociación de los inhibidores de enlace a Hsp90 en el estado "activado" (Roe y otros, Cell 116, (2004), págs. 87-98). Se cree que la proteína cliente enlazada 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 han sido identificadas 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

5 El número de proteínas cliente de Hsp90 reportadas ahora superan 100. Ya que muchas de sus proteínas clientes están involucradas en la proliferación y supervivencia de la señalización celular, Hsp90 ha recibido 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 lo siguiente:

c-Src

10 El Src celular (c-Src) es un receptor tirosina quinasa requerido 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 está sobreexpresado y activado además en muchos de los mismos carcinomas humanos que sobreexpresan EGFR y ErbB2. El Src es requerido además para el mantenimiento de la homeostasis normal de los huesos a través de su regulación de la función osteoclastica.

15 p185erbB2

El ErbB2 (Her2/neu) es un receptor tirosina quinasa sobreexpresado en una variedad de enfermedades malignas que incluyen cánceres de seno, ovario, próstata, y gástrico. ErbB2 se identificó originalmente como un oncógeno y la inhibición de Hsp90 da como resultado la poliubiquitinación y degradación de erbB2.

Quinasa mitótica Polo

20 Las quinasas tipo Polo (Plk) son reguladores importantes de la progresión del ciclo celular durante la fase M. Las Plk están involucradas 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)

25 Akt está involucrado en las rutas que regulan el crecimiento celular estimulando la proliferación celular y suprimiendo la apoptosis. La inhibición de Hsp90 por ansamicinas da como resultado una reducción en la vida media de Akt a través de la ubiquitinación y la degradación proteasomal. El enlazamiento de cdc37 a Hsp90 es requerido además para la subregulación 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 proceden en la apoptosis

30

c-Raf, B-RAF, Mek

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

35 EGFR

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

40 Flt3

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

c-Met

5 La c-met es un receptor tirosina quinasa el cual enlaza el factor de crecimiento de hepatocito (HGF) y regula tanto la motilidad celular como el crecimiento celular. La c-met es sobreexpresada en tumores, incluyendo cáncer de tiroides, estómago, páncreas y colon. El HGF es detectado además alrededor de los tumores, incluyendo las metástasis hepáticas. Esto sugiere que la c-met y HGF desempeñan un importante papel en la invasión y la metástasis.

Cdk1, Cdk2, Cdk4 Cdk6

10 Cdk1, Cdk2, Cdk4, y Cdk6 conducen el ciclo celular. La actividad de las CDK es regulada por su enlazamiento a subunidades específicas tales como ciclinas, factores inhibidores y de ensamblaje. La especificidad de sustrato y momento de las actividades de CDK es dictada por su interacción con ciclinas específicas. Cdk4/ciclina D y Cdk6/ciclina D son activas en la fase G1, Cdk2/ciclina E y Cdk2/ciclina A en la fase S, y Cdc2/ciclina A y Cdc2/ciclina B en la fase G2/M.

La quinasa tipo 4 dependiente de ciclina (CDK4), desempeña un papel clave permitiendo a las células atravesar G1 a la fase de transición S del ciclo celular y es activado constitutivamente en muchos cánceres humanos. El activador de CDK4, ciclina D1, es sobreexpresada y un inhibidor de CDK4, p16, es eliminado en una variedad de tumores humanos.

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

Wee-1

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

Los factores de transcripción de Hsp90 implicados en la proliferación y supervivencia celular incluyen lo siguiente:

Mutant p53

25 La P53 es una proteína supresora de tumor que causa la detención del ciclo celular e induce la apoptosis. La P53 se muta en aproximadamente la mitad de todos los cánceres. El mutante p53 se asocia con Hsp90 y se subregula 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

30 En la ausencia de hormonas, los receptores de progesterona y andrógenos se enlazan por Hsp90 en una forma inactiva. Al enlazarse con sus hormonas afines, los receptores sufren cambios conformacionales y la disociación de hsp90. Los receptores enlazantes de ligandos son entonces capaces de la dimerización, fosforilación y translocación nuclear. Los receptores activados se enlazan entonces 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

35 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. El 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.

40 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 ruta 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 subsecuentemente 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* (véase 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 Ikr 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 fármaco nuevo.

Técnica anterior

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

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

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

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

La JP 09194450 (Fujirebio) divulga derivados de orto-hidroxibenzamida como intermediarios farmacéuticos.

La EP 0486386 divulga derivados de benzoil prolina sustituidos.

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

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

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

30 La EP 0347 168 (Ono Pharmaceutical Co.) divulga fenil ésteres para-sustituidos de ácido piválico como inhibidores de elastasa. Un compuesto particular divulgado en este documento es el 3-hidroxi-4-[(N-metil-N-fenil)carbamoil fenil éster de ácido piválico.

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

35 La US 2005/0037922 (Bayer Cropscience) divulga diversas dimetilamidas y dietilamidas del ácido benzoico hidroxiladas como protectores de cultivos.

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

40 La WO 99/29705 (Glycomed et al) divulga una clase de compuestos glicomiméticos que tienen un número de usos posibles que incluyen el tratamiento del cáncer. Un compuesto específico divulgado en la WO 99/29705 es el compuesto ácido 2-(2-hidroxi-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-3-carboxílico.

La WO 2004/072051 (Vernalis) divulga una clase de compuestos de isoxazol como inhibidores de Hsp90.

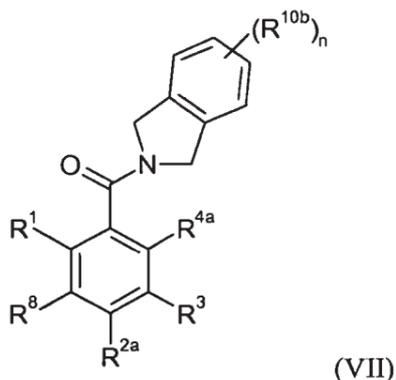
La WO 2006/051808 (Kyowa) divulga una clase de compuestos de benzoilo como inhibidores de Hsp90.

Resumen de la invención

La invención provee compuestos, que tienen actividad inhibidora o de modulación de la Hsp90, y que se prevé serán útiles en la prevención o tratamiento de estados o condiciones de enfermedades mediados por Hsp90.

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

5 En un primer aspecto, la invención provee un compuesto de la Fórmula (VII):



o una sal, solvato, tautómero o N--óxido del mismo;

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

10 R<sup>1</sup> es hidroxilo o hidrógeno;

R<sup>2a</sup> es hidroxilo o metoxi con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2a</sup> es hidroxilo;

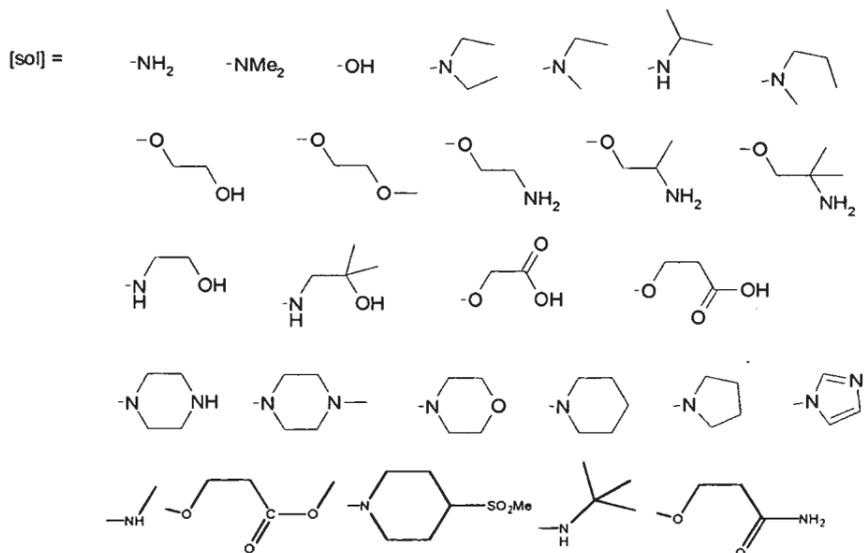
15 R<sup>3</sup> es seleccionado de hidrógeno; halógeno; ciano; C<sub>1-5</sub> hidrocarbilo y C<sub>1-5</sub> hidrocarbiloxi; en donde las unidades estructurales C<sub>1-5</sub> hidrocarbilo y C<sub>1-5</sub> hidrocarbiloxi son cada una opcionalmente sustituidas por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo halógeno C<sub>1-2</sub> alcoxi, amino, mono- y dialquilamino, y grupos arilo y heteroarilo de 5 a 12 miembros de anillo;

R<sup>4a</sup> es seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro y metoxi;

R<sup>8</sup> es seleccionado de hidrógeno y flúor; y

20 R<sup>10b</sup> es seleccionado de un grupo consistente de halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, NH-C<sub>1-6</sub> alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, O-heteroarilo, O-cicloalquilo, O-heterocicloalquilo, C(=O)C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> C<sub>3-7</sub> C(=O)OC<sub>1-6</sub> alquilo, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)NHC<sub>1-6</sub> alquilo, C(=O)N(C<sub>1-6</sub> alquilo)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-6</sub> alquilo), N(C<sub>1-6</sub> alquilo)<sub>2</sub>, NHC(=O)C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>6</sub> arilo, OC<sub>6</sub> arilo, C(=O)C<sub>6</sub>arilo, C(=O)OC<sub>6</sub>arilo, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)NHC<sub>6</sub>arilo, C(=O)N(C<sub>6</sub> arilo)<sub>2</sub>, NH(C<sub>6</sub> arilo), N(C<sub>6</sub> arilo)<sub>2</sub>, NHC(=O)C<sub>6</sub> arilo, C<sub>5-6</sub> heterociclilo, heterociclilo, C(=O)C<sub>5-6</sub> heterociclilo, C(=O)OC<sub>5-6</sub> heterociclilo, OC<sub>5-6</sub> C(=O)NHC<sub>5-6</sub> heterociclilo, C(=O)N(C<sub>5-6</sub> heterociclilo)<sub>2</sub>, NH(C<sub>5-6</sub> heterociclilo), N(C<sub>5-6</sub> heterociclilo)<sub>2</sub>, NHC(=O)C<sub>5-6</sub> heterociclilo, C(=O)NHC<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>5-6</sub>arilo, S(=O)C<sub>1-6</sub>alquilo, S(=O)NH-C<sub>1-6</sub>alquilo y SO<sub>2</sub>NH-C<sub>1-6</sub>alquilo; y un grupo [sol], CH<sub>2</sub>[sol] o OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>[sol] donde [sol] es seleccionado de los siguientes grupos

25



La invención provee además *inter alia*:

Un compuesto de la fórmula (VII), o cualquier subgrupo o ejemplos de los mismos tal como se define aquí para el uso en la profilaxis o tratamiento de una condición o estado de enfermedad mediada por Hsp90.

- 5 El uso de un compuesto de la Fórmula (VII), o cualquier subgrupo o ejemplos de los mismos tal como se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una condición o estado de enfermedad mediada por Hsp90.

Un compuesto de la fórmula (VII) o cualquier subgrupo o ejemplos de los mismos tal como se define aquí para uso en el alivio o la reducción de la incidencia de un estado de enfermedad o condición mediada por Hsp90.

- 10 El uso de un compuesto de la fórmula (VII) o cualquier subgrupo o ejemplos de los mismos tal como se define aquí para la fabricación de un medicamento para aliviar o reducir la incidencia de un estado de enfermedad o condición mediada por Hsp90.

Un compuesto de la fórmula (VII) o cualquier subgrupo o ejemplos de los mismos tal como se define aquí para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición que comprende o surge del crecimiento celular anormal en un mamífero.

- 15 El uso de un compuesto de la fórmula (VII) o cualquier subgrupo o ejemplos de los mismos tal como se define aquí para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o condición que comprende o surge del crecimiento celular anormal en un mamífero.

Un compuesto de la fórmula (VII) o cualquier subgrupo o ejemplos de los mismos tal como se define aquí para uso en el alivio o la reducción de la incidencia de una enfermedad o condición que comprende o surge del crecimiento celular anormal en un mamífero.

20

El uso de un compuesto de la fórmula (VII) o cualquier subgrupo o ejemplos de los mismos tal como se define aquí para la fabricación de un medicamento para aliviar o para reducir la incidencia de una enfermedad o condición que comprende o surge del crecimiento celular anormal en un mamífero.

Un compuesto de la fórmula (VII) o cualquier subgrupo o ejemplos de los mismos tal como se define aquí para uso como un inhibidor de la Hsp90.

25

Un compuesto de la fórmula (VII) o cualquier subgrupo o ejemplos de los mismos tal como se define aquí para uso en la modulación de un proceso celular (por ejemplo la división celular) inhibiendo la actividad de Hsp90.

Un compuesto de la fórmula (VII) o cualquier subgrupo o ejemplos de los mismos tal como se define aquí para uso en la profilaxis o tratamiento de un estado de enfermedad como se describe aquí.

El uso de un compuesto de la fórmula (VII) o cualquier subgrupo o ejemplos de los mismos tal como se define aquí para la fabricación de un medicamento, en donde el medicamento es para uno cualquiera o más de los usos definidos aquí.

Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (VII) o cualquier subgrupo o ejemplos de los mismos tal como se define aquí y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (VII) o cualquier subgrupo o ejemplos de los mismos tal como se define aquí y un vehículo farmacéuticamente aceptable en una forma adecuada para administración oral.

10 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (VII) o cualquier subgrupo o ejemplos de los mismos tal como se define aquí y un vehículo farmacéuticamente aceptable en una forma adecuada para administración parenteral, por ejemplo, por administración intravenosa (iv).

Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (VII) o cualquier subgrupo de los mismos o ejemplos como se define en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable en una forma adecuada para la administración intravenosa (iv) la administración por inyección o infusión.

15 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (VII) o cualquier subgrupo o ejemplos de los mismos tal como se define aquí y un vehículo farmacéuticamente aceptable en una forma adecuada para la administración intravenosa (iv) por inyección o infusión.

Un compuesto de la fórmula (VII) o cualquier subgrupo o ejemplos de los mismos tal como se define aquí para uso en medicina.

20 Un compuesto como se define aquí para cualquiera de los usos y los procedimientos fijados anteriormente, y tal como se describe aquí en diversos lugares.

Un compuesto de la fórmula (VII) o cualquier subgrupo o ejemplos de los mismos tal como se define aquí para uso en el tratamiento o profilaxis de un estado o condición de enfermedad en un paciente que ha sido seleccionado y se ha determinado que sufre de, o está en riesgo de padecer de, una enfermedad o condición que sería susceptible de tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra la Hsp90.

25 El uso de un compuesto de la fórmula (VII) o cualquier subgrupo o ejemplos de los mismos tal como se define aquí para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un estado de enfermedad o condición en un paciente que ha sido seleccionado y se ha determinado que sufre de, o esta en riesgo de padecer de, una enfermedad o condición que sería susceptible de tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra Hsp90.

Preferencias generales y definiciones

30 En esta sección, como en todas las otras secciones de esta solicitud, a menos que el contexto indique otra cosa, las referencias a un compuesto de la fórmula (II) incluye todos los subgrupos de la fórmula (II) como se define aquí, y el término 'subgrupos' incluye todas las preferencias, realizaciones, ejemplos y compuestos particulares definidos aquí.

35 Además, una referencia a un compuesto de fórmula (VII) y los subgrupos de los mismos incluye las formas iónica, sales, solvatos, isómeros, tautómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos y formas protegidas de los mismos, como se discute más abajo: - preferiblemente, las sales o tautómeros o isómeros o N-óxidos o solvatos de los mismos:— y más preferiblemente, las sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de los mismos.

Las siguientes preferencias y definiciones generales se aplicarán a cada uno de R<sup>1</sup> a R<sup>8</sup>, R<sup>10b</sup>, y sus diversos subgrupos, subdefiniciones, ejemplos y realizaciones a menos que el contexto indique otra cosa.

40 Cualquier referencia aquí a la fórmula (II) será tomada además para referirse a cualesquiera y a cualquier subgrupo de compuestos dentro de la fórmula (II) y cualquier preferencia y ejemplos de los mismos a menos que el contexto requiera otra cosa.

45 Las referencias a los grupos "carbocíclicos" y "heterocíclicos" tal como se usa en la presente incluirán, a menos que el contexto indique otra cosa, tanto los sistemas de anillo aromáticos y no aromáticos. Así, por ejemplo, el término "grupos carbocíclicos y heterocíclicos" incluye dentro de su alcance sistemas de anillo carbocíclicos y heterocíclicos, aromático, no aromático, insaturado, parcialmente saturado y completamente saturado. En general, tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener, por ejemplo, 3 a 12 miembros de anillo, más generalmente 5 a 10 miembros de anillo.

Ejemplos de grupos monocíclicos son grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7, y 8 miembros de anillo, más usualmente 3 a 7, por ejemplo 5 a 7, y preferiblemente 5 o 6 miembros de anillo. Ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros de anillo, y más usualmente 9 o 10 miembros de anillo.

5 El término "bicíclico" tal como se usa aquí se refiere a grupos que tienen dos anillos unidos juntos de manera que al menos un miembro de anillo es compartido por ambos anillos. Así, el grupo bicíclico puede ser un anillo fusionado (dos miembros de anillo compartidos por ambos anillos), espirocíclicos (un miembro de anillo compartido por ambos anillos) o un anillo puenteado (tres o más miembros de anillo compartidos por ambos anillos).

10 Los grupos carbocíclicos o heterocíclicos pueden ser grupos arilo o heteroarilo que tienen de 5 a 12 miembros de anillo, más usualmente de 5 a 10 miembros de anillo. El término "arilo" tal como se usa aquí se refiere a un grupo carbocíclico que tiene carácter aromático y el término "heteroarilo" se usa aquí para denotar un grupo heterocíclico que tiene carácter aromático. Los términos "arilo" y "heteroarilo" abarcan sistemas de anillo 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 por el anillo aromático, o por un anillo no aromático. Los grupos arilo o heteroarilo pueden ser grupos monocíclicos o bicíclicos y pueden ser no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, uno o más grupos R<sup>10</sup> como se define aquí.

20 El término "grupo no aromático" abarca los sistemas de anillo insaturado sin carácter aromático, los sistemas de anillo carbocíclicos y heterocíclicos parcialmente saturados y completamente saturados. Los términos "insaturado" y "parcialmente saturado" se refiere a los anillos en donde las estructuras de anillo 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≡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 cicloalqueno como se define más abajo, por ejemplo, ciclopentenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Un ejemplo adicional de un grupo cicloalqueno es ciclohexenilo.

25 Ejemplos de grupos heteroarilo son grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros de anillo, y más usualmente de cinco a diez miembros de anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de 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 usualmente hasta 2, por ejemplo, un solo heteroátomo. En una realización, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno del anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un indol o pirrol nitrógeno. En general el número de átomos de nitrógeno básico presente en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será menor que cinco.

35 Ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen pero no se limitan 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 no se limitan a piridina, pirazina, pirdazina, 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;
- 40 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;
- 45 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;
- 5 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 subgrupo de los grupos heteroarilo bicíclicos consiste de los grupos (a) a (e) y (g) a (o) anteriores.

10 Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros fusionado a otro anillo de cinco miembros incluye pero no se limita a imidazotiazol (por ejemplo, imidazo[2,1-b]tiazol) e imidazoimidazol (por ejemplo imidazo[1,2-a]imidazol).

15 Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen pero no se limitan a los grupos benzfurano, benztiofeno, bencimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, bencisoxazol, benztiazol, 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).

20 Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos de seis miembros fusionados incluyen pero no se limitan a grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromoeno, isocromoeno, cromao, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, ftalazina, naftiridina y pteridina.

25 Un subgrupo 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, benztiazolilo y bencisotiazol, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, indolinilo, isoindolinilo, purinilo (por ejemplo, adenina, guanina), indazolilo, benzodioxolilo, cromenilo, isocromenilo, isocromanilo, benzodioxanilo, quinolizinilo, benzoxazinilo, benzodiazinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

30 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.

Ejemplos de grupos arilo carbocíclicos incluyen grupos fenilo, naftilo, indenilo, y tetrahidronaftilo

35 Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen los grupos heterocíclicos no sustituidos o sustituidos (por uno o más grupos R<sup>10</sup>) que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, típicamente 4 a 12 miembros de anillo, y más generalmente de 5 a 10 miembros de anillo. Tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, y típicamente tienen de 1 a 5 miembros de anillo del heteroátomo (más generalmente 1,2,3 ó 4 miembros de anillo 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)<sub>2</sub>-.

40 Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, unidades estructurales de éter cíclicas (por ejemplo, como en tetrahidrofurano y dioxano), unidades estructurales de tioéter cíclicas (por ejemplo, como en tetrahidrotiofeno y ditiano), unidades estructurales de amina cíclicas (por ejemplo, como en pirrolidina), unidades estructurales de amida cíclicas (por ejemplo, como en pirrolidona), tioamidas cíclicas, tioésteres cíclicos, unidades estructurales de éster cíclicas (por ejemplo, como en butirolactona), 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). Ejemplos  
45 adicionales de grupos heterocíclicos son aquellos que contienen una unidad estructural de urea cíclica (por ejemplo, como en imidazolidin-2-ona),

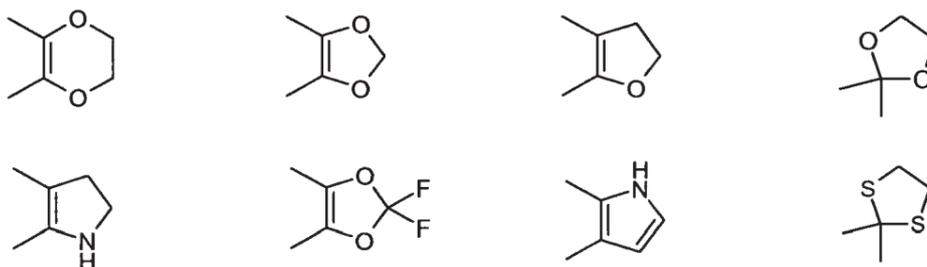
- 5 En un subconjunto de grupos heterocíclicos, los grupos heterocíclicos contienen unidades estructurales de éter cíclicas (por ejemplo, como en tetrahidrofurano y dioxano), unidades estructurales de tioéter cíclicas (por ejemplo, como en tetrahidrotiofeno y ditiano), unidades estructurales de amina 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).
- 10 Ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos no aromáticos incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos de 5-, 6- y 7-miembros. 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, dihidrofurano, dihidrotiazol, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, 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.
- 15 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.
- 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.
- 20 Un subconjunto particular de grupos heterocíclicos consiste de pirrolidina, piperidina, morfolina y N-alquil piperazinas (por ejemplo, N-metil piperazina), y opcionalmente tiomorfolina.
- 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.
- 25 Grupos carbocíclicos no aromáticos preferidos son los anillos monocíclicos y lo más preferiblemente anillos monocíclicos saturados.
- Ejemplos típicos son anillos carbocíclicos saturados de tres, cuatro, cinco y seis miembros, por ejemplo, anillos ciclopentilo y ciclohexilo opcionalmente sustituidos.
- 30 Un subconjunto de grupos carbocíclicos no aromáticos incluye grupos monocíclicos no sustituidos o sustituidos (por uno o más grupos  $R^{10}$ ) y particularmente grupos monocíclicos saturados, por ejemplo, grupo cicloalquilo. Ejemplos de tales grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; más típicamente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, particularmente ciclohexilo.
- 35 Ejemplos adicionales de grupos cíclicos no aromáticos incluyen sistemas de anillo puenteados tales como bicicloalcanos y azabicicloalcanos aunque estos sistemas de anillo puenteados son generalmente menos preferidos. Por "sistemas de anillo puenteados" se entiende los sistemas de anillo en los que dos anillos comparten más de dos átomos, véase por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ta Edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992. Ejemplos de sistemas de anillo 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 de anillo puenteadado es el grupo 1-aza-biciclo[2.2.2]octan-3-ilo.
- 40 Donde aquí se haga referencia a los grupos carbocíclicos y heterocíclicos, el anillo carboxílico o heterocíclico puede, a menos que el contexto indique lo contrario, ser no sustituido o sustituido por uno o más grupos sustituyentes  $R^{10}$  seleccionados de halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di- $C_{1-4}$  hidrocarbamilino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo; 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 de anillo, 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- $C_{1-8}$  hidrocarbamilino no aromático (por ejemplo mono- o di- $C_{1-4}$  hidrocarbamilino), grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo 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
- 45
- 50  $X^1$  es O, S o  $NR^c$  y  $X^2$  es =O, =S o = $NR^c$ .

5 Cuando el grupo sustituyente  $R^{10}$  comprende o incluye un grupo carbocíclico o heterocíclico, el 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 (VII), tales grupos sustituyentes adicionales  $R^{10}$  pueden incluir grupos carbocíclicos o heterocíclicos, que típicamente no están sustituidos en sí mismos. En otro subgrupo de compuestos de la Fórmula (VII), los dichos sustituyentes adicionales no incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos sino que son seleccionados de otra manera de los grupos listados anteriormente en la definición de  $R^{10}$ .

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, u 11, o 10, o 9, u 8, o 7, o 6, o 5 átomos que no sean hidrógeno.

10 Cuando los grupos carbocíclicos y heterocíclicos tienen un par de sustituyentes en el mismo o átomo del anillo o adyacente, los dos sustituyentes pueden ser enlazados 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 carbocíclico o heterocíclico no aromático de 5- o 6-miembros, en donde dichos grupos heteroarilo y heterocíclico contienen hasta 3 miembros de anillo 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 ser enlazados a través de uno o más heteroátomos y opcionalmente grupos alquileo sustituidos para formar un grupo oxa-, dioxa-, aza-, diaza- o oxa-aza-cicloalquilo fusionado.

Ejemplos de tales grupos sustituyentes enlazados incluyen:



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

20 En la definición de los compuestos de la Fórmula (VII) anterior y como se usa de aquí en adelante, 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 otra forma.

En ciertos casos, como se define aquí, uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena principal de carbono pueden ser reemplazados por un átomo grupo especificado de átomos.

25 Ejemplos de grupos hidrocarbilo incluyen grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo carbocíclico, alqueno, alquino, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, y aralquilo carbocíclico, aralqueno y aralquino. Tales grupos pueden ser no sustituidos o, donde se indique, sustituidos por uno o más sustituyentes tal como se define aquí. Los ejemplos y preferencias expresadas más abajo aplican para cada uno de los grupos sustituyentes hidrocarbilo o grupos sustituyentes que contienen hidrocarbilo referidos en las diversas definiciones de sustituyentes por los compuestos de la Fórmula (VII) a menos que el contexto indique otra cosa.

El prefijo " $C_{x-y}$ " (donde x y y son enteros) tal como se usa aquí 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  $C_{3-6}$  cicloalquilo, grupo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, y así sucesivamente.

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

El término "mono- o di- $C_{1-5}$  hidrocarbilamino" tal como se usa aquí 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.

40 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 requiera otra cosa. Dentro del subconjunto de grupos hidrocarbilo

que tienen 1 a 10 átomos de carbono, los ejemplos particulares son C<sub>1-8</sub> grupos hidrocarbilo o grupos C<sub>1-6</sub> hidrocarbilo, tales como los grupos C<sub>1-4</sub> hidrocarbilo (por ejemplo, los grupos C<sub>1-3</sub> hidrocarbilo o grupos C<sub>1-2</sub> hidrocarbilo o grupos C<sub>2-3</sub> hidrocarbilo o grupos C<sub>2-4</sub> hidrocarbilo), ejemplos específicos son cualquier valor individual o combinación de valores seleccionados de los grupos C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> y C<sub>10</sub> hidrocarbilo.

5 El término "alquilo" cubre tanto los grupos alquilo de cadena recta y cadena ramificada. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-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<sub>1-6</sub> alquilo, tales como grupos C<sub>1-4</sub> alquilo (por ejemplo, grupos C<sub>1-3</sub> alquilo o grupos C<sub>1-2</sub> alquilo o grupos C<sub>2-3</sub> alquilo o grupos C<sub>2-4</sub> alquilo).

10 Ejemplos de grupos cicloalquilo son aquellos 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, siendo los ejemplos particulares grupos C<sub>3-6</sub> cicloalquilo.

15 Ejemplos de grupos alquenoil incluyen, pero no se limitan a, etenil (vinil), 1-propenilo, 2-propenilo (alil), isopropenilo, butenilo, buta-1,4-dienilo, pentenilo, y hexenilo. Dentro del subconjunto de grupos alquenoil, el grupo alquenoil tendrá 2 a 10 átomos de carbono, más típicamente 2 a 8 átomos de carbono, siendo ejemplos particulares grupos C<sub>2-6</sub> alquenoil, tales como grupos C<sub>2-4</sub> alquenoil.

Ejemplos de grupos cicloalquenoil incluyen, pero no se limitan a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo y ciclohexenilo. Dentro del subconjunto de grupos cicloalquenoil, los grupos cicloalquenoil tienen de 3 a 10 átomos de carbono, más típicamente 3 a 8 átomos de carbono, y los ejemplos particulares son grupos C<sub>3-6</sub> cicloalquenoil.

20 Ejemplos de grupos alquinoil incluyen, pero no se limitan a, grupos etinilo y 2-propinilo (propargilo). Dentro del subconjunto de grupos alquinoil que tienen 2 a 10 átomos de carbono, más típicamente 2 a 8 átomos de carbono, ejemplos particulares son grupos C<sub>2-6</sub> alquinoil, tales como grupos C<sub>2-4</sub> alquinoil.

Ejemplos de grupos aril carbocíclicos incluyen los grupos fenilo sustituido y no sustituidos.

25 Ejemplos de grupos cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, aralquilo carbocíclicos, aralquenoil y aralquinoil incluyen grupos fenetilo, bencilo, estirilo, feniletinilo, ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo y ciclopentenilmetilo.

30 Los términos C<sub>1-12</sub> hidrocarbilo, C<sub>1-10</sub> hidrocarbilo y C<sub>1-8</sub> hidrocarbilo tal como se usan aquí abarca los grupos alquilo, alquenoil, alquinoil, cicloalquilo, cicloalquenoil, 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 feniletil (por ejemplo, 1-feniletil o 2-feniletil), un subconjunto de grupos hidrocarbilo que consiste de grupos alquilo y cicloalquilo y en particular los grupos C<sub>1-4</sub> alquilo y cicloalquilo tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo y ciclobutilo.

35 El término C<sub>1-4</sub> hidrocarbilo tal como se usa aquí abarca los grupos alquilo, alquenoil, alquinoil, cicloalquilo y cicloalquenoil 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<sub>1-4</sub> hidrocarbilo particulares son los grupos alquilo y cicloalquilo, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo y ciclobutilo.

40 Cuando está presente, y donde se indique, un grupo hidrocarbilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, oxo, alcoxi, carboxilo, halógeno, ciano, nitro, amino, mono- o di-C<sub>1-4</sub> hidrocarbiloamino, 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 de anillo. Sustituyentes preferidos incluyen halógeno tal como flúor. Así, por ejemplo, el grupo hidrocarbilo sustituido puede ser un grupo parcialmente fluorado o perfluorado tales como difluorometilo o trifluorometilo. En una realización, los sustituyentes preferidos incluyen grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen 3-7 miembros de anillo, más usualmente 3, 4, 5 o 6 miembros de anillo.

45 Donde se indique, uno o más átomos de carbono de un grupo hidrocarbilo puede ser opcionalmente reemplazado por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>c</sup>, X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>), C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup> o X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup> (o un subgrupo del mismo) en donde X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> 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 pueden reemplazarse por uno de los átomos o grupos listados, y los átomos o grupos de reemplazo pueden ser iguales o diferentes. En general, 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. 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  $X^1C(X^2)$  o  $C(X^2)X^1$ ), sulfonas y sulfóxidos (C reemplazado por SO o SO<sub>2</sub>), aminas (C reemplazado por NR<sup>c</sup>). Otros ejemplos incluyen ureas, carbonatos y carbamatos (C–C–C reemplazado por  $X^1C(X^2)X^1$ ).

5 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, enlazarse para formar una estructura de anillo de 4 a 7 miembros de anillo, más usualmente 5 a 6 miembros de anillo.

10 El término "aza-cicloalquilo" tal como se usa aquí se refiere a un grupo cicloalquilo en el cual uno de los miembros e anillo del carbono ha sido reemplazado por un átomo de nitrógeno. Así, ejemplos de grupos aza-cicloalquilo incluyen piperidina y pirrolidina. El término "oxa-cicloalquilo" tal como se usa aquí se refiere a un grupo cicloalquilo en el cual uno de los miembros de anillo del carbono ha sido reemplazado por un átomo de oxígeno. Así, ejemplos de grupos oxa-cicloalquilo incluyen tetrahidrofurano y tetrahidropirano. De manera análoga, los términos "diza-cicloalquilo", "dioxo-cicloalquilo" y "aza-oxa-cicloalquilo" se refieren respectivamente a grupos cicloalquilo en los que dos miembros de anillo del carbono han sido reemplazados 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-C<sub>4-6</sub> cicloalquilo, habrá de 3 a 5 miembros de anillo de carbono y un miembro de anillo de oxígeno. Por ejemplo, un grupo oxa-ciclohexilo es un grupo tetrahidropiraniolo.

15 La definición "R<sup>a</sup>–R<sup>b</sup>" como se usa aquí, bien sea con relación a los sustituyentes presentes en una unidad estructural carbocíclica o heterocíclica, o con relación a otros sustituyentes presentes en otras localizaciones en los compuestos de la Fórmula (VII), incluye *inter alia* los compuestos en donde R<sup>a</sup> es seleccionado de un enlace, O, CO, OC(O), SC(O), NR<sup>c</sup>C(O), OC(S), SC(S), NR<sup>c</sup>C(S), OC(NR<sup>c</sup>), SC(NR<sup>c</sup>), NR<sup>c</sup>C(NR<sup>c</sup>), C(O)O, C(O)S, C(O)NR<sup>c</sup>, C(S)O, C(S)S, C(S) NR<sup>c</sup>, C(NR<sup>c</sup>)O, C(NR<sup>c</sup>)S, C(NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>, OC(O)O, SC(O)O, NR<sup>c</sup>C(O)O, OC(S)O, SC(S)O, NR<sup>c</sup>C(S)O, OC(NR<sup>c</sup>)O, SC(NR<sup>c</sup>)O, NR<sup>c</sup>C(NR<sup>c</sup>)O, OC(O)S, SC(O)S, NR<sup>c</sup>C(O)S, OC(S)S, SC(S)S, NR<sup>c</sup>C(S)S, OC(NR<sup>c</sup>)S, SC(NR<sup>c</sup>)S, NR<sup>c</sup>C(NR<sup>c</sup>)S, OC(O)NR<sup>c</sup>, SC(O)NR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O) NR<sup>c</sup>, OC(S)NR<sup>c</sup>, SC(S) NR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(S)NR<sup>c</sup>, OC(NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>, SC(NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>c</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup> y NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub> en donde R<sup>c</sup> es como se definió anteriormente.

20 La unidad estructural R<sup>b</sup> puede ser hidrógeno o puede ser un grupo seleccionado de grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo (típicamente 3 a 10 y más usualmente de 5 a 10), y un grupo C<sub>1-8</sub> hidrocarbilo opcionalmente sustituido como se definió aquí anteriormente. Ejemplos de los grupos hidrocarbilo, carbocíclicos y heterocíclicos son como se expusieron anteriormente.

30 Cuando R<sup>a</sup> es O y R<sup>b</sup> es un grupo C<sub>1-10</sub> hidrocarbilo, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> juntos forman un grupo hidrocarbilo. Los grupos hidrocarbilo preferidos incluyen hidrocarbilo saturado tal como alcoxi (por ejemplo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, más generalmente C<sub>1-4</sub> alcoxi tal como etoxi y metoxi, particularmente metoxi), cicloalcoxi (por ejemplo, C<sub>3-6</sub> cicloalcoxi tal como ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi) y cicloalquilalcoxi (por ejemplo, C<sub>3-6</sub> cicloalquil–C<sub>1-2</sub> alcoxi tal como ciclopropilmetoxi).

35 Los grupos hidrocarbilo pueden ser sustituidos por varios sustituyentes como se define aquí. Por ejemplo, los grupos alcoxi pueden ser sustituidos por halógeno (por ejemplo, como en difluorometoxi y trifluorometoxi), hidroxilo (por ejemplo, como en hidroxietoxi), C<sub>1-2</sub> alcoxi (por ejemplo, como en metoxietoxi), hidroxil–C<sub>1-2</sub> alquilo (como en hidroxietoxietoxi) o un grupo cíclico (por ejemplo, un grupo cicloalquilo o grupo heterocíclico no aromático como se definió anteriormente). 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, C<sub>1-4</sub>–alquil–piperazinas, C<sub>3-7</sub>–cicloalquil–piperazinas, tetrahidropirano o tetrahidrofurano y el grupo alcoxi es un grupo C<sub>1-4</sub> alcoxi, más típicamente un grupo C<sub>1-3</sub>alcoxi tal como metoxi, etoxi o n–propoxi.

40 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–C<sub>1-4</sub> acilo y N–C<sub>1-4</sub> alcocarbonilo. Los ejemplos particulares incluyen pirrolidinoetoxi, piperidinoetoxi y piperazinoetoxi.

45 Cuando R<sup>a</sup> es un enlace y R<sup>b</sup> es un grupo C<sub>1-10</sub> hidrocarbilo, los ejemplos de grupos hidrocarbilo R<sup>a</sup>–R<sup>b</sup> son como se definieron aquí anteriormente. Los grupos hidrocarbilo pueden ser grupos saturados tales como cicloalquilo y alquilo y los ejemplos particulares de tales grupos incluyen metilo, etilo y ciclopropilo. Los grupos hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo) pueden ser sustituidos por varios grupos y átomos como se define aquí. Ejemplos de grupos alquilo sustituidos incluyen grupos alquilo sustituidos por uno o más átomos de halógeno tales como flúor y cloro (ejemplos particulares incluyen bromoetilo, cloroetil y trifluorometilo), o hidroxilo (por ejemplo, hidroximetilo e hidroxietilo), C<sub>1-10</sub> aciloxi (por ejemplo, acetoximetilo y benciloximetilo), amino y mono– y dialquilamino (por ejemplo, aminoetilo, metilaminoetilo, dimetilaminometilo, dimetilaminoetil y terc–butilaminometil), alcoxi (por ejemplo, C<sub>1-2</sub>alcoxi 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 aquí anteriormente).

5 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, C<sub>1-4</sub>-alquil-piperazinas, C<sub>3-7</sub>-cicloalquil-piperazinas, tetrahidropirano o tetrahidrofurano y el grupo alquilo es un grupo C<sub>1-4</sub> alquilo, más típicamente un grupo C<sub>1-3</sub> alquilo tal como metilo, etilo o n-propilo. Ejemplos específicos de grupos alquilo sustituidos por un grupo cíclico incluyen pirrolidinometilo, pirrolidinopropilo, morfolinometilo, morfolinoetilo, morfolinopropilo, piperidinilmetilo, piperazinometil y formas N-sustituidas de los mismos como se define aquí.

Ejemplos particulares de grupos alquilo sustituidos por grupos arilo y grupos heteroarilo incluyen grupos bencilo y piridilmetilo.

10 Cuando R<sup>a</sup> es SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>, R<sup>b</sup> puede ser, por ejemplo, hidrógeno o un grupo C<sub>1-8</sub> hidrocarbilo opcionalmente sustituido, o un grupo carbocíclico o heterocíclico. Ejemplos de R<sup>a</sup>-R<sup>b</sup> donde R<sup>a</sup> es SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup> incluyen grupos aminosulfonilo, C<sub>1-4</sub> alquilaminosulfonilo y di-C<sub>1-4</sub> 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.

Ejemplos de grupos R<sup>a</sup>-R<sup>b</sup> donde R<sup>a</sup> es SO<sub>2</sub> incluyen alquilsulfonilo, heteroarilsulfonilo y arilsulfonilo, particularmente grupos arilo y heteroaril sulfonilo monocíclicos. Ejemplos particulares incluyen metilsulfonilo, fenilsulfonilo y toluenosulfonilo.

15 Cuando R<sup>a</sup> es NR<sup>c</sup>, R<sup>b</sup> puede ser, por ejemplo, hidrógeno o un grupo C<sub>1-10</sub> hidrocarbilo opcionalmente sustituido, o un grupo carbocíclico o heterocíclico. Ejemplos de R<sup>a</sup>-R<sup>b</sup> donde R<sup>a</sup> es NR<sup>c</sup> incluyen amino, C<sub>1-4</sub> alquilamino (por ejemplo metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, *tert*-butilamino), di-C<sub>1-4</sub> alquilamino (por ejemplo dimetilamino y dietilamino) y cicloalquilamino (por ejemplo ciclopropilamino, ciclopentilamino y ciclohexilamino).

#### Realizaciones específicas de y Preferencias para R<sup>1</sup> a R<sup>10</sup>

#### 20 **R<sup>1</sup> & R<sup>2a</sup>**

R<sup>1</sup> es hidroxilo o hidrógeno; y R<sup>2a</sup> es hidroxilo o metoxi; con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es hidroxilo.

R<sup>2a</sup> es seleccionado de hidroxilo y metoxi.

Preferiblemente R<sup>2a</sup> es hidroxilo.

En una realización, R<sup>1</sup> es hidroxilo y R<sup>2</sup> es hidrógeno o metoxi, preferiblemente hidrógeno.

25 En otra realización, R<sup>1</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup> es hidroxilo.

En una realización adicional, R<sup>1</sup> es hidroxilo y R<sup>2</sup> es hidroxilo o metoxi.

En una realización preferida, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> ambas son hidroxilo.

#### **R<sup>8</sup>**

R<sup>8</sup> es seleccionado de hidrógeno y flúor. Preferiblemente R<sup>8</sup> es hidrógeno.

#### 30 **R<sup>3</sup>**

R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, C<sub>1-5</sub> hidrocarbilo y C<sub>1-5</sub> hidrocarbilo; en donde las unidades estructurales C<sub>1-5</sub> hidrocarbilo y C<sub>1-5</sub> hidrocarbilo son cada una opcionalmente sustituidas por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, C<sub>1-2</sub> alcoxi, amino, mono- y di-C<sub>1-2</sub> alquilamino, y grupos arilo y heteroarilo de 5 a 12 miembros de anillo.

35 En un subgrupo de compuestos, R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, C<sub>1-5</sub> hidrocarbilo y C<sub>1-5</sub> hidrocarbilo; en donde la unidad estructural C<sub>1-5</sub> hidrocarbilo en cada instancia es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, C<sub>1-2</sub> alcoxi y amino.

En otro subgrupo de compuestos, R<sup>3</sup> se selecciona de halógeno (por ejemplo cloro o bromo), C<sub>1-5</sub> alquilo y C<sub>3-4</sub> cicloalquilo.

Más típicamente, R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno, cloro, C<sub>1-5</sub> hidrocarbilo y C<sub>1-5</sub> hidrocarbilo.

40 Grupos particulares R<sup>3</sup> incluyen grupos hidrógeno, C<sub>1-5</sub> alquilo, C<sub>2-5</sub> alqueno y C<sub>3-4</sub> cicloalquilo, preferiblemente grupos secundarios alquilo y alqueno tales como isopropilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, 1,2-dimetilalilo y grupos 1,2-dimetilpropilo, o cicloalquilo, tales como ciclopropilo.

Un subgrupo adicional de sustituyentes  $R^3$  consiste de grupos  $C_{1-5}$  alquilo,  $C_{2-5}$  alquenilo y  $C_{3-4}$  cicloalquilo, preferiblemente grupos secundarios alquilo y alquenilo tales como isopropilo, *sec-butilo*, *tert-butilo*, 1,2-dimetilalilo y grupos 1,2-dimetilpropilo, o cicloalquilo tales como ciclopropilo.

Cuando solamente uno de  $R^1$  y  $R^2$  es hidroxilo,  $R^3$  puede ser diferente de hidrógeno.

5 En una realización particular,  $R^1$  y  $R^2$  ambas son hidroxilo y  $R^3$  es hidrógeno.

En una realización particular adicional,  $R^3$  se selecciona de isopropilo y *tert-butilo*.

En una realización general,  $R^3$  es diferente de halógeno.

En otra realización general,  $R^3$  puede ser diferente de flúor.

En una realización general adicional,  $R^3$  puede ser diferente de flúor o metoxi.

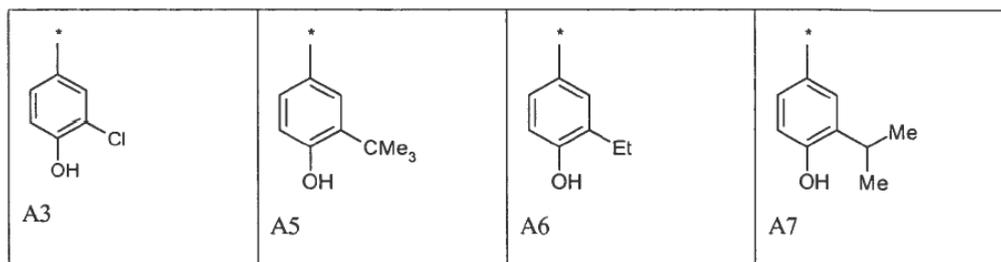
10  $R^{4a}$

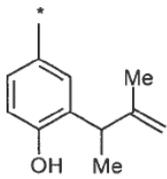
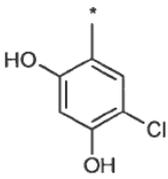
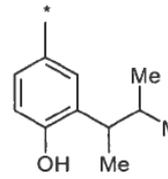
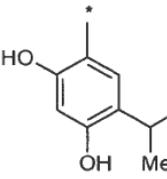
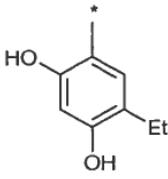
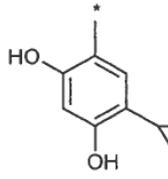
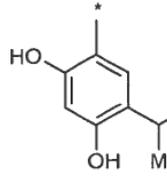
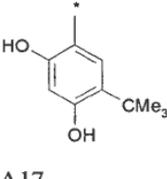
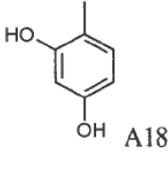
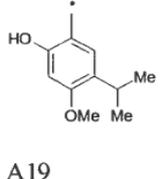
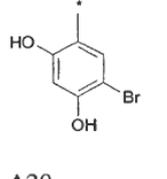
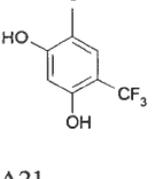
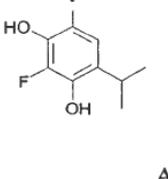
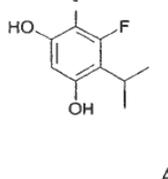
$R^{4a}$  se selecciona de hidrógeno, metoxi, flúor y cloro.

Preferiblemente  $R^{4a}$  es hidrógeno.

Ejemplos particulares del anillo de fenilo que contiene las unidades estructurales  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^3$  y  $R^{4a}$  son como se indica en la Tabla 1. El punto de unión al grupo carbonilo se indica por medio de un asterisco.

15 Tabla 1



 A8	 A11	 A12	
 A13	 A14	 A15	 A16
 A17	 A18	 A19	 A20
 A21	 A22	 A23	

En una realización, la unidad estructural fenilo se selecciona de grupos A3 a A21.

En otra realización, la unidad estructural fenilo se selecciona de grupos A3 a A18.

Unidades estructurales fenilo preferidas incluyen grupos A5, A7, A11, A13, A14, A15, A16, A17 y A18.

5 Unidades estructurales fenilo particularmente preferidas son A5, A7, A13, A14 y A17.

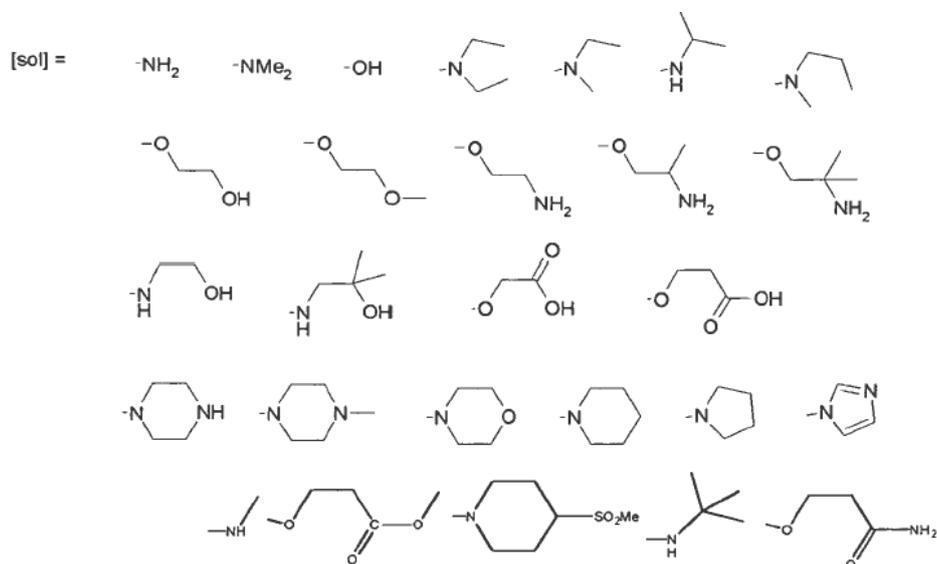
Unidades estructurales fenilo particularmente preferidas son A11 y A13.

Una unidad estructural fenilo particularmente preferida es el grupo A13.

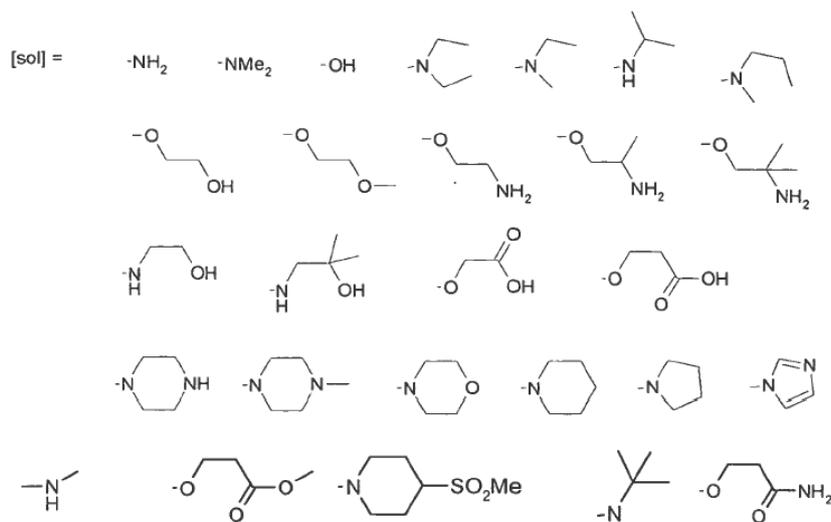
#### R<sup>10b</sup>

10 R<sup>10b</sup> se selecciona de un grupo consistente de halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, O-C<sub>1-6</sub> -alquilo, NH-C<sub>1-6</sub> alquilo, arilo, heteroarilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heterociclilo, O-heteroarilo, O-C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, O-heterocicloalquilo, C(=O)C<sub>1-6</sub> alquilo, C(=O)OC<sub>1-6</sub> alquilo, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)NHC<sub>1-6</sub> alquilo, C(=O)N(C<sub>1-6</sub> alquilo)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-6</sub> alquilo), N(C<sub>1-6</sub> alquilo)<sub>2</sub>, NHC(=O)C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>6</sub> arilo, OC<sub>6</sub> arilo, C(=O)C<sub>6</sub>arilo, C(=O)OC<sub>6</sub>arilo, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)NHC<sub>6</sub>arilo, C(=O)N(C<sub>6</sub> arilo)<sub>2</sub>, NH(C<sub>6</sub> arilo), N(C<sub>6</sub> arilo)<sub>2</sub>, NHC(=O)C<sub>6</sub> arilo, C<sub>5-6</sub> heterociclilo, heterociclilo, C(=O)C<sub>5-6</sub> heterociclilo, C(=O)OC<sub>5-6</sub> heterociclilo, OC<sub>5-6</sub> C(=O)NHC<sub>5-6</sub> heterociclilo, C(=O)N(C<sub>5-6</sub> heterociclilo)<sub>2</sub>, NH(C<sub>5-6</sub> heterociclilo), N(C<sub>5-6</sub> heterociclilo)<sub>2</sub>, NHC(=O)C<sub>5-6</sub> heterociclilo, C(=O)NHC<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>5-6</sub>arilo, S(=O)C<sub>1-6</sub>alquilo, S(=O)NH-C<sub>1-6</sub>alquilo y SO<sub>2</sub>NH-C<sub>1-6</sub>alquilo; y un grupo [sol], CH<sub>2</sub>[sol] o OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>[sol] donde [sol] se selecciona de los siguientes grupos

15



En un subgrupo de compuestos,  $R^{10b}$  se selecciona de  $R^{10c}$  donde  $R^{10c}$  es un grupo [sol],  $CH_2[sol]$  o  $OCH_2CH_2[sol]$  donde [sol] se selecciona de los siguientes grupos:



5 n

El entero n es 0, 1 2 o 3.

Más preferiblemente, n es 0, 1 o 2.

Por ejemplo, n puede ser 0 o 1.

Alternativamente, n puede ser 1, 2 o 3, más preferiblemente 1 o 2.

10 En una realización, n es 1.

Dentro de la fórmula (VII), el sustituyente  $R^3$  es preferiblemente un grupo  $R^{3d}$  tal como se define aquí y/o el sustituyente  $R^{10b}$  está bien sea ausente ( $n = 0$ ) o se selecciona del grupo  $R^{10c}$  y subgrupos (subconjuntos) y ejemplos de los mismos como se define aquí. Preferiblemente  $R^1$  y  $R^{2a}$  son ambos hidroxilo.

R<sup>3d</sup> se selecciona de etilo y grupos alquilo secundarios y terciarios de 3 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, en otra realización, R<sup>3d</sup> es etilo o un grupo alquilo secundario o terciario. Grupos alquilo particularmente preferidos R<sup>3d</sup> son etilo, isopropilo y tert-butilo, y, en particular isopropilo.

Los compuestos específicos de la invención incluyen:

- 5 (1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona;  
 3-tert-butilo-4-hidroxi-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;  
 1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(4-hidroxi-3-isopropil-fenil)-metanona;  
 (1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(5-etil-2,4-dihidroxi-fenil)-metanona;  
 (5-ciclopropilo-2,4-dihidroxi-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;
- 10 (5-sec-butilo-2,4-dihidroxi-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;  
 (1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-fenil)-metanona;  
 (5-cloro1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona;  
 (5-Bromo-2,4-dihidroxi-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;  
 (1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-trifluorometil-fenil)-metanona;
- 15 (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;  
 (3-sec-butilo-4-hidroxi-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;  
 (5-tert-butilo-2,4-dihidroxi-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;  
 (5-cloro2,4-dihidroxi-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;
- 20 (1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-hidroxi-5-isopropil-4-metoxi-fenil)-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;
- 25 clorhidrato de (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-(4-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;  
 (5-cloro6-metoxi-1,3-dihidro-iso-indol-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-(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;
- 30 (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-ilmetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;  
 tert butil éster del ácido {3-[2-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-iloxi]-propil}-carbámico;
- 5 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-isopropilamino-etoxi)-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-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1,3-dihidroisoindol-2-il] -metanona;  
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-piperazin-1-il-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;  
 clorhidrato de (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(piperazin-1-carbonil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
- 10 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-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;
- 15 (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;  
 tert-butil éster del ácido 4-[2-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamino]-piperidin-1-carboxílico;  
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(piperidin-4-ilamino)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
- 20 (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;  
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-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;
- 25 (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;  
 (5-cloro2,4-dihidroxi-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il] metanona;  
 (5-cloro6-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;
- 30 (5-cloro2,4-dihidroxi-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il] metanona;  
 y sales, solvatos N-óxidos y tautómeros de los mismos.

Compuestos preferidos individuales de la fórmula (VII) 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;

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

5 (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;

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

10 Un conjunto particularmente preferido de compuestos individuales consiste de:

(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.

15 Para evitar dudas, se entiende que cada preferencia, realización y ejemplo general y específico del grupo  $R^1$  puede combinarse con cada preferencia, realización y ejemplo general y específico de los grupos  $R^{2a}$  y/o  $R^3$  y/o  $R^{4a}$  y/o  $R^{10b}$  y/o los subgrupos de los mismos como se define aquí y que todas las combinaciones son abarcadas por esta solicitud

20 Los diversos grupos funcionales y sustituyentes que forman los compuestos de la fórmula (VII) se escogen típicamente de manera que el peso molecular del compuesto de la fórmula (VII) no exceda 1000. Más usualmente, el peso molecular del compuesto será menor de 750, por ejemplo menor de 700, o menor de 650, o menor de 600, o menor de 550. Más preferiblemente, el peso molecular es menor de 525 y, por ejemplo, es 500 o menor.

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

25 Una referencia a un compuesto de la Fórmula (VII) y subgrupos de los mismos incluye también formas iónicas, sales, solvatos, isómeros, tautómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos y formas protegidas de los mismos, por ejemplo, como se discute más adelante; preferiblemente, las sales o tautómeros o isómeros o N-óxidos o solvatos de los mismos; y más preferiblemente, las sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de los mismos.

30 Muchos compuestos de la fórmula (VII) 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 (VII) incluyen las formas de sal de los compuestos.

35 Las sales de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir del compuesto original que contiene una unidad estructural 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 apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente se usa un medio no acuoso tal como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo.

40 Las sales de adición ácidas se pueden formar con una amplia variedad de ácidos, inorgánicos y orgánicos. 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, caprico, 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),  $\alpha$ –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. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos tales como  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , cationes de metales alcalinotérreos tales como  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ , y otros cationes tal como  $\text{Al}^{3+}$ . Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ión amonio (es decir,  $\text{NH}_4^+$ ) e iones amonio sustituidos (por ejemplo,  $\text{NH}_3\text{R}^+$ ,  $\text{NH}_2\text{R}_2^+$ ,  $\text{NHR}_3^+$ ,  $\text{NR}_4^+$ ). Ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son aquellos que se derivan de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, 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 (VII) 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 técnica. Dichos compuestos de amonio cuaternario están dentro del alcance de la fórmula (VII).

Las formas de sal de los compuestos de la invención son típicamente sales farmacéuticamente aceptables, y 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.

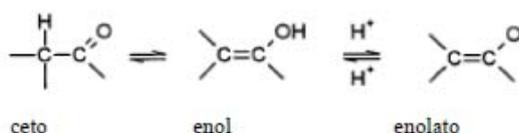
Los compuestos de la Fórmula (VII) que contienen una función amina pueden formar además N–óxidos. Una referencia aquí a un compuesto de la Fórmula (VII) que contiene una función amina incluye además el N–óxido.

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), véase 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. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509–514) en el cual el compuesto amina reacciona con el ácido m–cloroperóxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte tal como diclorometano.

Los compuestos de la Fórmula (VII) pueden existir en un número de formas isoméricas geométricas tautoméricas y diferentes y las referencias a los compuestos de la Fórmula (VII) incluyen todas esas formas. Para evitar dudas, donde un compuesto puede existir en una de las varias formas isoméricas geométricas o tautoméricas y solamente uno se describe específicamente o se muestra o describe, todas las otras sin embargo, son abarcados por la Fórmula (VII).

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/enetiolo, y nitro/aci–nitro.



Cuando los compuestos de la Fórmula (VII) contienen uno o más centros quirales, y pueden existir en la forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a los compuestos de la Fórmula (VII) incluyen todas las formas ópticas isoméricas de los mismos (por ejemplo, enantiómeros, epimeros y diastereoisómeros), bien sea como isómeros ópticos individuales, o mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) o dos o más isómeros ópticos, a menos que el contexto requiera otra cosa.

Los isómeros ópticos pueden caracterizarse e identificarse por su actividad óptica (es decir como isómeros + y - , o isómeros *d e l*) o pueden caracterizarse en términos de su estereoquímica absoluta usando la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingold and Prelog, véase *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114, y véase también Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

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

Como una alternativa a la cromatografía quiral, los isómeros ópticos pueden ser separados 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 luego disociando las sales para dar el enantiómero individual de la base libre.

15 Cuando los compuestos de la Fórmula (VII) existen como dos o más formas isoméricas ópticas, un enantiómero en un par de enantiómeros puede exhibir ventajas sobre el otro enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Así, en ciertas circunstancias, puede ser deseable usar como un agente terapéutico solamente uno de un par de enantiómeros, o solamente uno de una pluralidad de diastereoisómeros. De acuerdo con lo anterior, la invención provee composiciones que contienen un compuesto de la Fórmula (VII) que tiene uno o más centros quirales, en donde al menos 55% (por ejemplo al menos 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95%) del compuesto de la Fórmula (VII) está presente como un isómero óptico individual (por ejemplo enantiómero o diastereoisómero). En una realización general, 99% o más (por ejemplo, sustancialmente todo) de la cantidad total del compuesto de la Fórmula (VII) puede estar presente como un isómero óptico individual (por ejemplo enantiómero o diastereoisómero).

20 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  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D), y  $^3\text{H}$  (T). Similarmente, las referencias al carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$  y  $^{16}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ .

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

30 Ésteres tales como ésteres del ácido carboxílico y ésteres aciloxi de los compuestos de la Fórmula (VII) que portan un grupo de ácido carboxílico o un grupo hidroxilo también son abarcados por la Fórmula (VII). 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  $\text{C}_{1-7}$  alquilo, un grupo  $\text{C}_{3-20}$  heterociclilo, o un grupo  $\text{C}_{5-20}$  arilo, preferiblemente un grupo  $\text{C}_{1-7}$  alquilo. Ejemplos particulares de grupos ésteres incluyen, pero no se limitan 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  $-\text{C}(=\text{O})\text{OPh}$ . 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  $\text{C}_{1-7}$  alquilo, un grupo  $\text{C}_{3-20}$  heterociclilo, o un grupo  $\text{C}_{5-20}$  arilo, preferiblemente un grupo  $\text{C}_{1-7}$  alquilo. Ejemplos particulares de grupos aciloxi incluyen, pero no se limitan 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 realización general, la fórmula (VII) y subfórmulas, subgrupos, preferencias y ejemplos de los mismos no cubren los ésteres tales como ésteres de ácido carboxílico y aciloxi ésteres.

40 En una realización particular, la fórmula (VII) y subfórmulas, subgrupos, preferencias y ejemplos de los mismos no cubren los ésteres de compuestos hidroxilo en donde  $\text{R}^2$  es hidroxilo y el éster está formado con el grupo hidroxilo  $\text{R}^2$ .

Además son abarcados por la fórmula (VII) 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 y profármacos de los compuestos. Por "profármacos" se entiende por ejemplo cualquier compuesto que *in vivo* se convierte en un compuesto biológicamente activo de la Fórmula (VII).

45 Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster ( $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ ) se escinde para producir el fármaco activo. Tales ésteres pueden formarse por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos de ácido carboxílico ( $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ) en el compuesto original, con, donde sea adecuada, protección anterior de cualesquiera otros grupos reactivos presentes en el compuesto original, seguido por la desprotección si se requiere.

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

C<sub>1-7</sub>alquilo

(por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu);

C<sub>1-7</sub>aminoalquilo

(por ejemplo, aminoetilo; 2-(N,N-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolino)etilo); y

5 aciloxi-C<sub>1-7</sub>alquilo

(por ejemplo, aciloximetilo;

aciloxietilo;

pivaloiloximetilo;

acetoximetilo;

10 1-acetoxietilo;

1-((1-metoxi-1-metil)etil-carboniloxietilo;

1-((benzoiloxi)etilo;

isopropoxi-carboniloximetilo;

1-isopropoxi-carboniloxietilo;

15 ciclohexil-carboniloximetilo;

1-ciclohexil-carboniloxietilo;

ciclohexiloxi-carboniloximetilo;

1- ciclohexiloxi-carboniloxietilo;

(4-tetrahidropiraniloxi) carboniloximetilo;

20 1-((4- tetrahidropiraniloxi) carboniloxietilo;

(4-tetrahidropiranil)carboniloximetilo; y

1-((4-tetrahidropiranil)carboniloxietilo).

25 Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto que, después de la reacción química adicional, produce 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.

#### Actividad biológica

30 Los compuestos de la Fórmula (VII) y subgrupos de los mismos son inhibidores de Hsp90 y en consecuencia se espera que sean beneficiosos en el tratamiento de amplio espectro de trastornos proliferativos. Ejemplos de tales trastornos proliferativos incluyen, pero no se limitan a, un carcinoma, por ejemplo un carcinoma de la vejiga, seno, colon (por ejemplo carcinomas colorectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, epidermis, hígado, pulmón, por ejemplo adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas, 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;

35 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 mielóide, por ejemplo leucemias mielógenas crónicas y agudas, leucemias mielógenas crónicas refractarias y sensible a

5 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 tales cánceres pueden determinarse por un método tal como se establece en la sección encabezada como "Métodos de Diagnóstico".

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

Otro subgrupo 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 mielogenous crónica y mieloma múltiple.

15 Un subconjunto preferido de cánceres consiste de cáncer de seno 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).

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

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

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

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

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 seno positivo a ErbB2, próstata, pulmón, y gástrico

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

#### Mutante EGFR en cáncer de pulmón

35 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 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 EGFR-mutante.

#### Leucemia mieloide crónica

45 La proteína aberrante BCR-Abl es creada a través de una translocación cromosómica y da como resultado 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 de Bcr–Abl Gleevec® induce además apoptosis en células K562; sin embargo las células K562 resistentes a Gleevec® mantienen aún sensibilidad hacia los inhibidores Hsp90 (Gorre et. al. 2002, Blood 100: 3041-3044).

Cáncer de próstata dependiente del receptor de andrógeno

- 5 La quinasa receptor de andrógeno es una proteína cliente de Hsp90. La terapia de reemplazo de hormona se adopta usualmente cuando la cirugía no resuelve el cáncer. Eventualmente, a través de la mutación en el receptor el cáncer se vuelve refractario al análogo de la hormona. La regulación de Hsp90 del receptor seguiría siendo viable después de la mutación.

Lo mismo se aplicaría a los cánceres de seno dependientes de estrógeno.

Leucemia mieloide aguda dependiente de Flt3

- 10 La duplicación interna del receptor tirosina quinasa Flt3 conduce a su activación constitutiva y oncogénesis. Estas duplicaciones internas son observadas en el 20% de todos los casos reportados 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 predice que sean de beneficio clínico para esos pacientes como Flt3 es una proteína cliente de Hsp90 (Bali y otros, 2004 Cancer Res. 64(10):3645–52).

- 15 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

- 20 El inhibidor de Hsp90 17–AAG inhibe potentemente la proliferación de líneas celulares de mieloma múltiple refractario bortezomib. Los niveles de superficie celular de IGF–IR 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 subregulación de la IKK cliente de Hsp90.

- 25 Mieloma múltiple 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 pacientes con segunda línea de linfoma de células de manto, linfoma no Hodgkin indolente, carcinoma broncoalveolar etapa IIIB y IV, cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas, cánceres de seno, próstata y ovario y linfoma no Hodgkin.

- 30 Tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

Enfermedad GIST en particular la enfermedad depende de la activación del factor de crecimiento o sobreexpresión (por ejemplo c–kit)

Otras condiciones o trastornos para los que un inhibidor de Hsp90 puede ser de beneficio clínico incluyen, pero no se limitan a:

- 35 Trastornos neurodegenerativos

La enfermedad de Huntington (HD) es un trastorno neurodegenerativo progresivo sin tratamiento efectivo La inhibición GA de Hsp90 y la sobreexpresión 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 sobreexpresión de HSP puede ser además de beneficio clínico en otras enfermedades de plegamiento erróneo de proteínas, por ejemplo, CJD y la de Alzheimer.

- 40

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

5 La 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 ha sido implicada en la resolución de la inflamación en un modelo de ratón inducido de edema (Iannaro et al., 2004 Human Molecular Genetics, 2001, Vol. 10, núm. 12 1307–1315). Adicionalmente el tratamiento con GA inhibió la activación de quinasa I $\kappa$ B (IKK) por TNF- $\alpha$  o PMA. I $\kappa$ B $\alpha$  es un regulador de Nf- $\kappa$ B y Ap-1. (Broemer et al. 2004). AP-1 y NF- $\kappa$ B es un factor de transcripción importante que conduce a la generación de citoquinas pro-inflamatorias (Yeo et al., 2004 Biochem Biophys Res Commun. 30; 320(3):816–24). La estabilidad de los transcritos de citoquinas proinflamatorias está regulada además a través de la inhibición de MapK p38 (Wax et al., 2003. Rheumatism Vol. 48, No. 2, págs. 541–550).

Enfermedad relacionada con la angiogénesis, que incluye pero no se limita a: angiogénesis tumoral, psoriasis, artritis reumatoide, y retinopatía diabética

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

Diabetes tipo I y tipo II

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

Immunosupresión y trasplante

La inhibición de Hsp90 ha demostrado subregular la Lck, una tirosina quinasa específica de células T para requerida para la activación de células T. (Yorgin et al., 2000 J Immunol. 15; 164(6):2915–23.)

25 Enfermedad cardiaca

30 La isquemia cardiaca es la causa más común de muerte en el mundo occidental. Hsps, y sobre todo Hsp70 (inducida por tratamiento con radicicol) han demostrado actividad cardioprotectora en cardiomiocitos de ratas (Griffin et al., 2004). La inhibición de Hsp90 da como resultado la liberación de HSF-1 del complejo chaperona y su activación subsecuente de los genes Hsp. La inhibición de Hsp90 conduce además a la subregulación de HIF-1, el cual ha sido implicado en la patogénesis de la enfermedad isquémica del corazón y apoplejía.

Enfermedad infecciosa

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

Enfermedad parasitaria

35 La GA ha reportado actividad antimalárica contra un ortólogo de Hsp90 de Plasmodium falciparum. El crecimiento de Plasmodium se inhibió con GA en una IC<sub>50</sub> similar a la observada con cloroquina. La GA fue también efectiva contra las cepas de Plasmodium falciparum resistentes a la cloroquina (Kamar et al., 2003. Malar J.15; 2(1):30).

40 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 antiproliferativa 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<sub>d</sub>, y los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos que tienen un valor de K<sub>d</sub> de menos de 1 micromolar, más preferiblemente menos de 0.1 micromolar. En los ensayos de actividad antiproliferativa, el nivel de actividad exhibida por un compuesto dado en un ensayo puede definirse en términos del valor de IC<sub>50</sub>, y los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos que tienen un valor de IC<sub>50</sub> de menos de 1 micromolar, más preferiblemente menos de 0.1 micromolar.

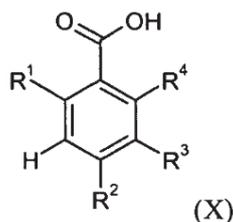
Se ha encontrado que muchos compuestos de la Fórmula (VII) tienen baja actividad de hERG y una buena separación entre la actividad inhibidora de Hsp90 y actividad de hERG.

- 5 Los compuestos preferidos de la Fórmula (VII) 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 (VII) tienen valores promedios de  $IC_{50}$  contra hERG que son mayores que 5  $\mu$ M, más particularmente mayores que 10  $\mu$ M, y más preferiblemente mayores que 15  $\mu$ M. Algunos compuestos de la invención tienen valores promedios de  $IC_{50}$  contra hERG que son mayores que 50  $\mu$ M.

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 (VII)**

- 10 En esta sección, como en todas las otras secciones de esta solicitud a menos que el contexto indique otra cosa, las referencias a la Fórmula (VII) incluyen además todos los subgrupos y ejemplos de los mismos como se define aquí. Cuando se hace una referencia a un grupo  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{10b}$  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 requiera otra cosa.
- 15 Los compuestos de la Fórmula (VII) 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 (VII) pueden prepararse por la reacción de un compuesto de la Fórmula (X):



- 20 o una forma activada y/o protegida de los mismos, con una amina de la Fórmula  $HNR^5R^6$ , donde  $HNR^5R^6$  es una isoindolina opcionalmente sustituida con uno, dos o tres sustituyentes  $R^{10b}$  como se define aquí, bajo condiciones adecuadas para formar una unión amida, y después de eso cuando sea necesario eliminar los grupos protectores y opcionalmente convertir un compuesto de la Fórmula (VII) en otro compuesto de la Fórmula (VII).

- 25 Las aminas de la Fórmula  $HNR^5R^6$  (es decir, las isoindolinas opcionalmente sustituidas) están, bien sea comercialmente disponibles o pueden prepararse usando los métodos bien conocidos por la persona con experiencia, véase por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th edition, 119, Wiley Interscience, New York; *Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-17, John Wiley, editado por Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2); y *Organic Syntheses*, Volumes 1-8, John Wiley, editado por Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8).

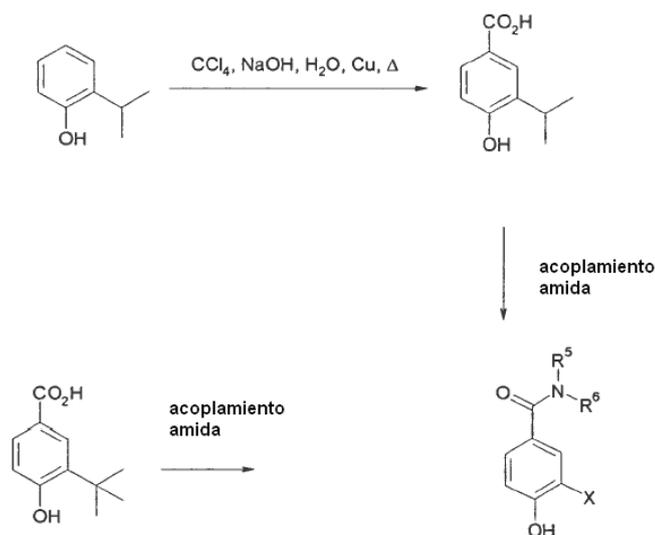
- 30 El ácido carboxílico (X) puede convertirse en una amida de la Fórmula (VII) formando primero un cloruro ácido por tratamiento del ácido carboxílico con tionil cloruro, o por la reacción con cloruro de oxalilo en la presencia de una cantidad catalítica de dimetil formamida, o por la reacción de una sal de potasio del ácido con cloruro de oxalilo. El cloruro ácido puede entonces reaccionar con la isoindolina opcionalmente sustituida  $HNR^5R^6$  en la 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.

- 35 Como una alternativa al uso del método del cloruro ácido descrito anteriormente, el ácido carboxílico (X) puede convertirse a la amida (VII) por la reacción con una isoindolina opcionalmente sustituida  $HNR^5R^6$  en la presencia de reactivos de acoplamiento amida del tipo usado comúnmente en la formación de enlaces peptídicos. Ejemplos de tales reactivos incluyen 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (Sheehan et al., *J. Amer. Chem. Soc.* 1955, 77, 1067), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (referidos aquí bien sea como EDC o EDAC pero también conocidos en la técnica como EDCI y WSCDI) (Sheehan et al., *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 et al., *Tetrahedron Letters*, 1990, 31, 205). Los agentes de acoplamiento basados en carbodiimida son usados ventajosamente en combinación con 1-hidrox-

7-azabenzotriazol (L. A. Carpino, J. Amer. Chem. Soc., 1993, 115, 4397) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (Konig et al, Chem. Ber., 103, 708, 2024-2034). Los reactivos preferidos de acoplamiento incluyen EDC (EDAC) y DCC en combinación con HOAt o HOBt.

- 5 La reacción de acoplamiento se realiza típicamente en un solvente no acuoso, no prático tal como acetonitrilo, dioxano, dimetilsulfóxido, diclorometano, dimetilformamida o N-metilpirrolidina, o en un solvente acuoso opcionalmente junto con uno o más cosolventes 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 que retira de electrones tal como los grupos sulfonamida) a una temperatura apropiadamente elevada. La reacción puede llevarse a cabo en la presencia de una base no interferente, por ejemplo, una amina terciaria tal como trietilamina o N,N-diisopropil-etilamina.
- 10 Los compuestos de la Fórmula (VII) también se pueden hacer de acuerdo a los métodos descritos en el Esquema 1 El material de partida ácido 3-butiril-4-hidroxibenzoico (X = tert-butilo) está disponible comercialmente y puede ser acoplado usando los agentes de acoplamiento de amida (como se describe anteriormente) con un amplio rango de isoindolinas opcionalmente sustituidas  $\text{HNR}^5\text{R}^6$  para dar compuestos de la invención. El otro material de partida ilustrado en el Esquema 1, ácido 3-isopropil-4-hidroxibenzoico (X = isopropilo), puede ser preparado de acuerdo con una modificación de un procedimiento de la literatura utilizando tetracloruro de carbono y polvo de cobre en un tipo de reacción de Friedel-Crafts, en la cual las especies intermedias se hidrolizan al ácido carboxílico (J Chem Soc, Chem Commun 1985, 1134). El método Friedel-Crafts se puede utilizar para preparar otros ácidos benzoicos sustituidos con 2-hidroxi-3 simple.
- 15

En los siguientes esquemas de reacción, la unidad estructural  $\text{NR}^5\text{R}^6$  es una isoindolina opcionalmente sustituida.



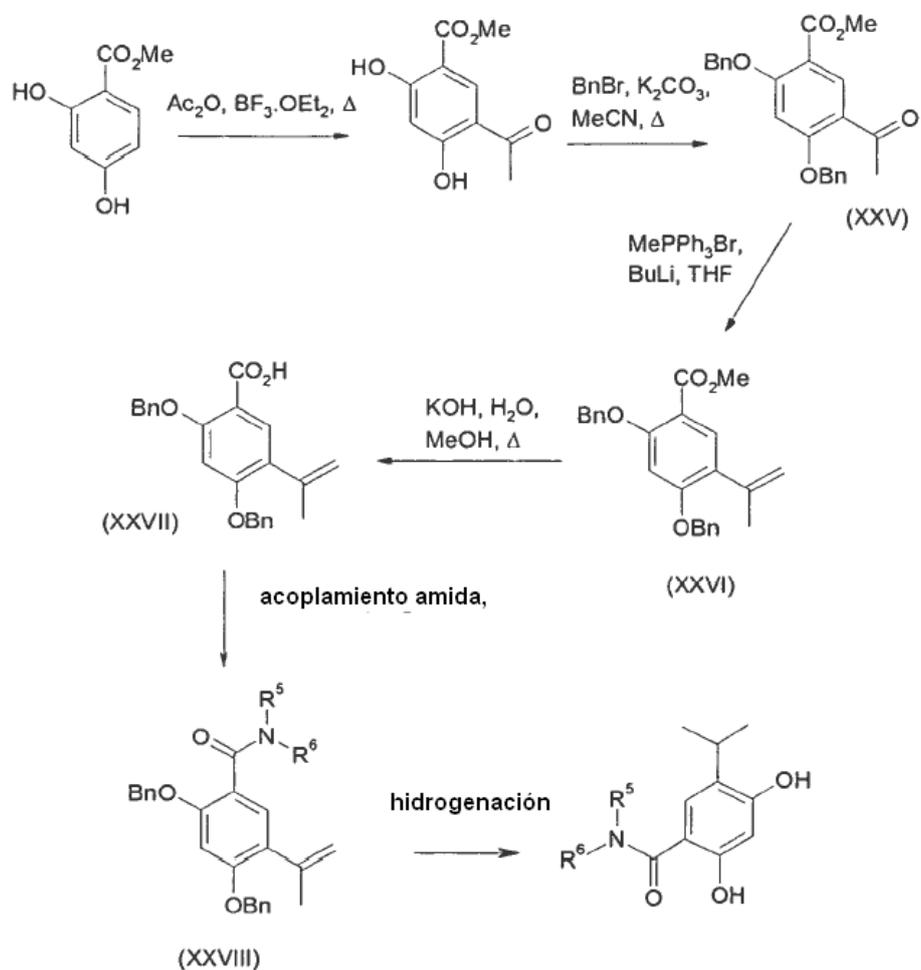
X = isopropilo o tert-butilo

Esquema 1: amidas del ácido 3-Alquil-4-hidroxibenzoico

- 20 Los compuestos de la fórmula (VII) también se pueden hacer de acuerdo con el método descrito en el Esquema 2. Las amidas del ácido 2,4-dihidroxi-5-isopropil-benzoico pueden ser preparadas mediante acoplamiento de amida usando reactivos de acoplamiento (como se señaló anteriormente) a partir de un intermedio de bi-bencil éter 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 del fenol con un agente de acilación (tal como un cloruro de ácido o anhídrido de ácido) en la presencia de un catalizador del ácido de Lewis (tal como trifluoruro de boro o cloruro de aluminio) bien sea 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 conocidas por aquellos con experiencia en la técnica de la síntesis orgánica (por ejemplo,
- 25
- 30

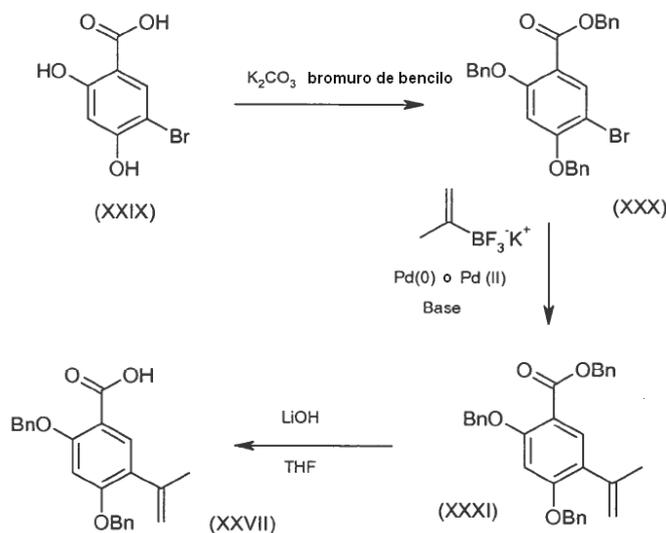
- véase, *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ta edición, 119, Wiley Interscience, Nueva York; *Fiesers' Reagents for Organic Synthesis*, Volúmenes 1–17, John Wiley, editada por Mary Fieser (ISBN: 0–471–58283–2); y *Organic Syntheses*, Volúmenes 1–8, John Wiley, editado por Jeremiah P. Freeman (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 reacción de una sal de fosfonio con una base (tal como butil litio o tert–butóxido de potasio). La hidrólisis del éster al ácido carboxílico se realiza usualmente 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.
- 5
- 10 Se entiende que otros ácidos bezoicos sustituidos con 2,4-dihidroxi-5 pueden prepararse usando este procedimiento para sintetizar diferentes ejemplos de compuestos de la fórmula (VII) no ejemplificados específicamente aquí.
- En el Esquema 2, como una alternativa para usar el reactivo de Wittig  $\text{MePPH}_3\text{Br}$  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 hidroxilo que entonces se deshidrata a la olefina por reacción con un reactivo adecuado tal como acetato de sodio y ácido acético.
- 15
- 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 2 son nuevos y, como tal, cada uno de los compuestos representa un aspecto adicional de la invención.
- 20 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.

(Continúa en página siguiente)



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

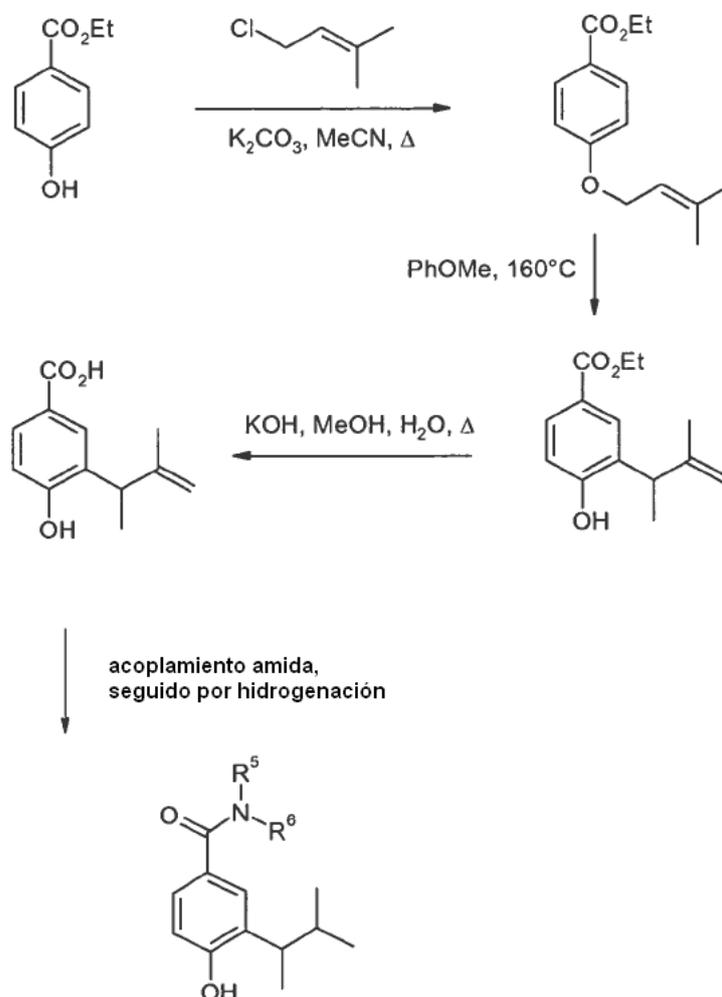
El compuesto intermedio ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoico (XXVII) en el Esquema 2 puede prepararse usando una variedad de métodos bien conocidos para las personas con experiencia en la técnica. Por ejemplo, el compuesto (XXVII) puede prepararse mediante la ruta sintética ilustrada en el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



Esquema 3

Como se muestra en el Esquema 3, el ácido 5-bromo-2,4-dihidroxi-benzoico es bencilado usando bromuro de bencilo en la presencia de una base tal como carbonato de potasio para dar el bencil éster del ácido bis-benciloxi-bromobenzoico (XXX). El éster (XXX) reacciona entonces con isoprenil trifluoroborato de potasio en presencia de un compuesto de un paladio (0) o paladio (II) y una base para dar el isopropenil-bis bencil éster (XXXI). El compuesto de paladio puede ser un compuesto de paladio (0) tal como  $Pd(PPh_3)_4$  o un compuesto de paladio (II) tal como [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropaladio(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 isopropenil bis-benciloxi éster resultante (XXXI) se hidroliza entonces 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.

Los compuestos de la fórmula (VII) también se pueden hacer de acuerdo con la ruta ilustrada en el Esquema 4. Las amidas del ácido 4-hidroxi-3-(1',2'-dimetil-propil)-benzoico pueden prepararse por acoplamiento de amida usando agentes de acoplamiento estándar (como se indica más arriba) a partir del ácido alquilo sustituido. El propio ácido olefínico se puede preparar por reordenamiento de Claisen de un éter precursor, como se muestra en el esquema, por reordenamiento térmico en anisol, seguido por saponificación, que en este caso puede producir más de un isómero de la olefina, siendo el más importante mostrado en el esquema. Tales reacciones de Claisen son bien conocidas en la literatura, por ejemplo, véase J. Chem. Soc, Perkin Trans 1 1981, 897. El éter en sí mismo puede ser preparado mediante la simple alquilación de etil éster del ácido 4-hidroxi benzoico disponible comercialmente. Las reacciones de alquilación y de saponificación son modificaciones simples que se pueden llevar a cabo bajo diversas condiciones (por ejemplo, véase, Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th edition, 119, Wiley Interscience, New York; Fiesers' Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17, John Wiley, editado por Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2); y Organic Syntheses, Volumes 1-8, John Wiley, editado por Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8)). Es de entenderse que otros ácidos benzoicos sustituidos por 4-hidroxi-3 podrían hacerse usando este procedimiento para sintetizar diferentes ejemplos de compuestos de fórmula 1 no específicamente ejemplificados aquí.

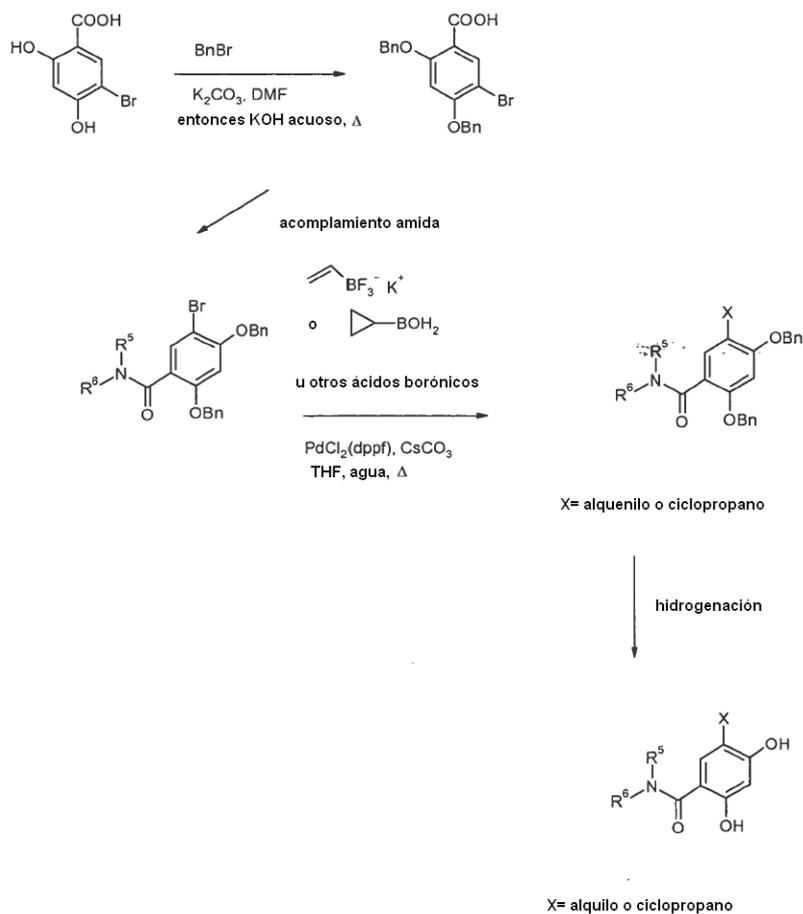


Esquema 4; amidas del ácido 4-hidroxi-3-(1',2'-dimetil-propil)-benzoico

Los compuestos de la fórmula (VII) también se pueden hacer de acuerdo con el método mostrado en el Esquema 5. El ácido 2,4-dihidroxi-5-bromobenzoico se utiliza como material de partida, que está disponible comercialmente. La simple protección y desprotección da el precursor de ácido benzoico (por ejemplo, véase *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)), que pueden usarse en las reacciones de acoplamiento amida con un rango de aminas (como se señaló anteriormente). Estas amidas precursoras pueden someterse a los procedimientos de acoplamiento cruzado de Suzuki para preparar los compuestos alquil sustituido. Un amplio rango 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

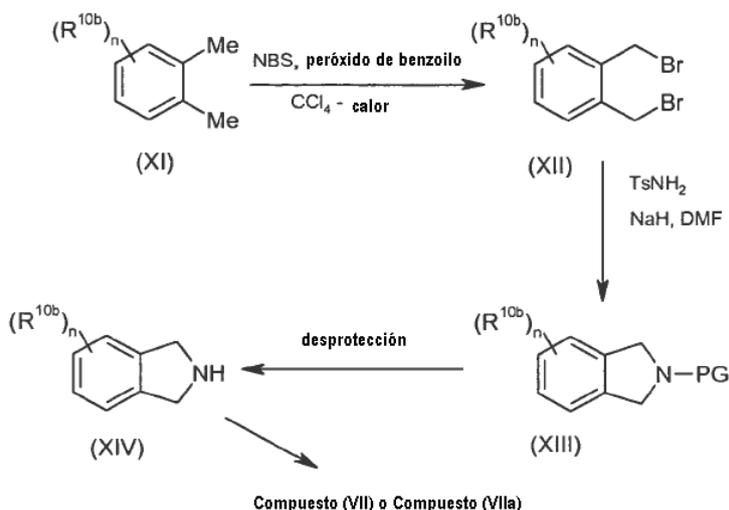
5

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 5 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 VII no ejemplificados específicamente aquí.



Esquema 5: amidas del ácido 2,4-dihidroxi-5-(alquil)-benzoico

Los compuestos de la fórmula (VII) 5 también se pueden preparar por los métodos ilustrados en el Esquema 6, o métodos análogos al mismo.

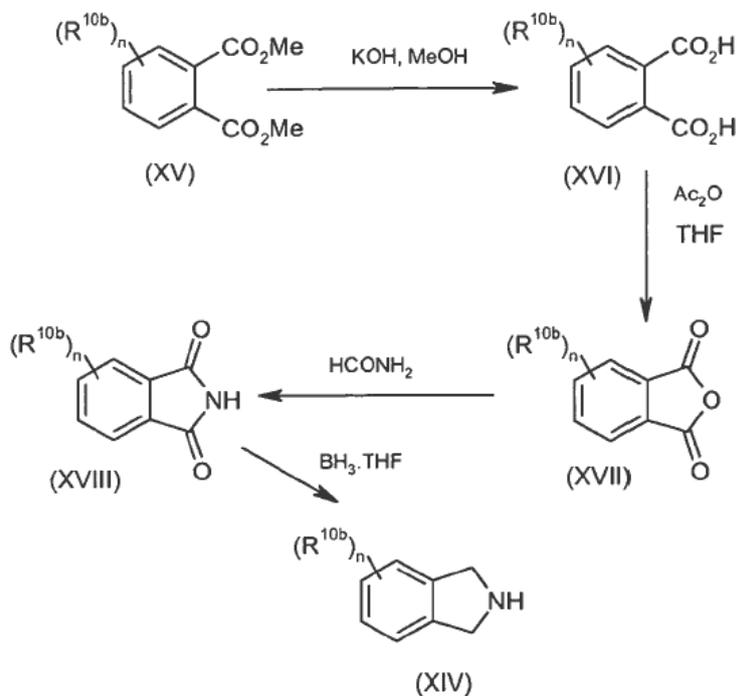


Esquema 6

Como se muestra en el Esquema 6, un 1,2-dimetilbenceno opcionalmente sustituido (XI) se calienta con N-bromosuccinimida en la 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 entonces con un compuesto PG-NH<sub>2</sub> donde PG es un grupo protector tal como tosilo o *para*-metoxibencilo en la 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 entonces con un ácido carboxílico de la Fórmula (X) como se describió anteriormente.

En una variación de la secuencia de reacción del Esquema 6, uno o más grupos funcionales R<sup>10b</sup> presentes en la isoindolina (XIII) protegida o el compuesto de isoindolina desprotegido (XIV) puede convertirse en otros grupos R<sup>10b</sup>. Por ejemplo, donde el grupo R<sup>10b</sup> en el compuesto (XIV) es un grupo nitro, este puede reducirse para dar el grupo amino correspondiente, por ejemplo, por hidrogenación catalítica en la presencia de un catalizador de paladio sobre carbón. En un ejemplo adicional, cuando R<sup>10b</sup> en el compuesto (XIII) es un grupo éster (por ejemplo, CO<sub>2</sub>Me), éste puede hidrolizarse para dar un ácido carboxílico que puede reaccionar después con una amina tal como morfolina 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 síntesis alternativa del compuesto isoindolina (XIV) se muestra en el Esquema 7.

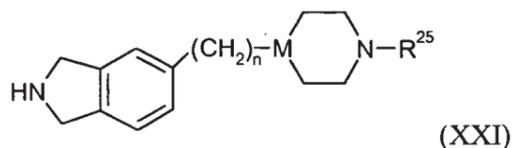


Esquema 7

El material de partida para el Esquema 7 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 entonces a la isoindolina (XIV) usando un agente reductor adecuado tal como borano en tetrahidrofurano.

5

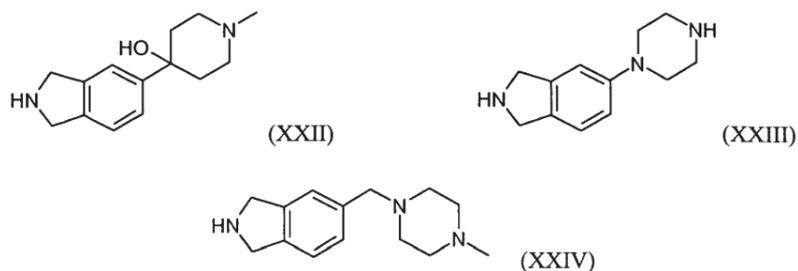
Intermedios particulares de la invención pueden ser representados por la fórmula (XXI):



en donde n es 0 o 1; M es N o CHOH y R<sup>25</sup> es hidrógeno o metilo; a condición de que cuando n es 0 y R<sup>25</sup> es metilo, entonces M es CHOH.

10

Los productos intermedios particulares dentro de la Fórmula (XYI) 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 a los mismos. Por ejemplo, el intermedio XXII puede prepararse por intercambio litio-halógeno de una 5-bromoisoindolina adecuadamente N-prottegida, detenida con 1-metil-4-piperidona y la desprotección subsecuente. El intermedio XXII puede prepararse por acoplamiento de paladio de Buchwald de 4-BOC-piperazina y una 5-bromoisoindolina adecuadamente N-prottegida seguido por la desprotección subsecuente. Un método de preparación del intermedio XXIV es a partir de un ácido isoindolina-5-carboxílico adecuadamente N-prottegido, formación de la amida de Weinreb, reducción al aldehído, seguido por la aminación reductora y desprotección subsecuente.

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

Por ejemplo, cuando  $R^1$  y  $R^{2a}$  son ambos grupos hidroxil prottegidos (por ejemplo, grupos benciloxi), y  $R^3$  es bromo, el átomo de bromo puede ser reemplazado por trifluorometilo mediante reacción con una sal de trifluoroacetato (por ejemplo, trifluoroacetato de sodio), y yoduro de cobre (I) en un solvente polar tal como dimetilformamida.

En otro procedimiento, los compuestos de la Fórmula (VII) en donde  $R^8$  es flúor que puede prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (VII) 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 (VII) donde  $R^1$  y  $R^{2a}$  son ambos grupos hidroxil pueden ser monometilados para dar un compuesto donde  $R^{2a}$  es un grupo metoxil por reacción con un equivalente de un agente de metilación tal como dimetilsulfato. La reacción de metilación se lleva a cabo típicamente en un solvente polar tal como acetonitrilo en la 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 hidroxil fenólicos.

Muchos de los procedimientos descritos más abajo y usados en esta síntesis son bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica, 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*, by Jerry March, 4th edition, 119, Wiley Interscience, New York; *Fiesers' Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-17, John Wiley, editado, por Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2); y *Organic Syntheses*, Volumes 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 rutas descritas puede permitir la síntesis de muchos ejemplos adicionales de compuestos reivindicados en la Fórmula (VII). Por ejemplo, pueden prepararse materiales de partida alternativos del ácido benzoico con patrones de sustitución diferentes o adicionales.

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

Un grupo hidroxil puede ser prottegido, por ejemplo, como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un t-butil éter; un bencilo, benzidril (difenilmetilo), o tritil (trifenilmetil) éter; un trimetilsililo o t-butildimetilsilil éter; o un acetil éster (-OC(=O)CH<sub>3</sub>, -OAc). Cuando el grupo hidroxil es un grupo hidroxil fenólico, por ejemplo, en compuestos de la Fórmula (VII) en donde  $R^1$  y/o  $R^2$  son hidroxil, un grupo protector preferido es un grupo bencilo.

Un grupo aldehído o cetona puede ser prottegido, por ejemplo, como un acetal (R-CH(OR)<sub>2</sub>) o cetal (R<sub>2</sub>C(OR)<sub>2</sub>), respectivamente, en el cual el grupo carbonil (>C=O) se convierte a un diéter (>C(OR)<sub>2</sub>), 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 prottegido, por ejemplo, como una amida (-NHCO-R) o un uretano (-NRCO-OR), por ejemplo, como: una metil amida (-NHCO-CH<sub>3</sub>); una benciloxi amida (-NHCO-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NH-Cbz); como una t-butoxi amida (-NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH-Boc); una 2-bifenil-2-propoxi amida (-NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -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 alloxil amida (-NH-Alloc), o como una 2(-fenilsulfonil)etiloxi amida (-NH-Psec). Otros grupos protectores para aminas, tales como aminas cíclicas y grupos N-H heterocíclicos, incluyen grupos toluenosulfonil (tosil) y metanosulfonil (mesil) y grupos bencilo tales como un grupo *para*-metoxibencil (PMB). Un grupo de ácido carboxílico puede ser prottegido como un éster por ejemplo, como: un C<sub>1-7</sub> alquil éster (por ejemplo, un metil éster; un t-butil éster); un C<sub>1-7</sub> haloalquil éster (por ejemplo, a C<sub>1-7</sub> trihaloalquil éster); un triC<sub>1-7</sub> alquilsilil-C<sub>1-7</sub>alquil éster; o un C<sub>5-20</sub> aril-C<sub>1-7</sub> 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–CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>).

#### Métodos de purificación

5 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 chromatografía/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322–9.

20 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

25 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).

35 Así, la presente invención provee 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, reguladores, adyuvantes, estabilizantes, u otros materiales, como se describe aquí.

40 El término "farmacéuticamente aceptable" como se usa aquí es pertinente 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 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.

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto adicional, la invención provee los compuestos de la Fórmula (VII) y subgrupos de la misma como se define aquí en la forma de composiciones farmacéuticas.

45 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 objetivo 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.

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección acuosas y no acuosas estériles que pueden contener agentes antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos, cosolventes, 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, *inter alia*, 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/surfactante orgánico soluble en agua (es decir, un cosolvente) se usa con frecuencia en formulaciones inyectables. Los solventes y agentes surfactantes orgánicos solubles en agua usados en las formulaciones inyectables incluyen pero no se limitan a propilen glicol, etanol, polietilen glicol 300, polietilen glicol 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 surfactantes 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.

Alternativamente la solubilidad del agua incrementada 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  $\mu\text{m}$ . 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 hidrófobos 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 hidrófobo 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 regulador de pH 5–8, y opcionalmente colesterol.

Las formulaciones pueden presentarse en contenedores de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, 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 (VII) 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 aquí como sinónimos. Un proceso típico es para solubilizar el compuesto y la formulación resultante es clarificada, filtrada estéril y transferida asépticamente a contenedores adecuados para liofilización (por ejemplo, viales). En el caso de viales, son parcialmente tapados 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, reguladores, antioxidantes, conservantes, ajustadores de la tonicidad. Los reguladores típicos incluyen fosfato, acetato, citrato y glicina. Los ejemplos de antioxidantes incluyen ácido ascórbico, bisulfito sódico, metabisulfito sódico, monoglicérol, 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 reguladores 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 proveer 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 es coliofilizado con el compuesto o sal del mismo, provee 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.

5 El agente de carga soluble en agua puede ser cualquiera de los materiales sólidos inertes farmacéuticamente aceptables típicamente usados para 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.

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

Alternativamente pueden ser provistos en una solución que puede ser concentrada y sellada en un vial adecuado. La esterilización de las formas de dosificación pueden ser a través de filtración o por sometimiento a 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.

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

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

20 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, galletas o parches y parches bucales.

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

30 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 reguladores (por ejemplo reguladores de fosfato o citrato) y agentes efervescentes tales como mezclas citrato/bicarbonato. Tales excipientes son bien conocidos y no es necesario discutirlos aquí en detalle.

35 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, semisólida o líquida. Las cápsulas de gelatina pueden formarse a partir de gelatina animal o sintética o equivalentes derivados de planta de las mismas.

40 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™) 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.

45 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 técnica.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas pueden ser presentadas a un paciente en "paquetes para el paciente" que contienen un curso completo de tratamiento en un paquete individual, usualmente un empaque blíster. 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, aspersiones, 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 proveerse en forma de polvo estéril finamente dividido para constitución extemporáneamente con agua estéril para inyección.

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 cerosa que contiene el compuesto activo.

- 20 Las composiciones para la administración por inhalación pueden tomar la forma de composiciones en polvo inhalables o líquidos, o atomizadores 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.

- 25 Los compuestos de la fórmula (VII) se presentarán generalmente en forma de dosificación unitaria y, como tal, contendrán típicamente suficiente compuesto para proveer 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 subintervalos 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).

- 30 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.

El compuesto activo se administrará a un paciente en necesidad del mismo (por ejemplo un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado.

#### **Métodos de tratamiento**

- 35 Se prevé que los compuestos de la fórmula (VII) y subgrupos como se define aquí serán útiles en la profilaxis o tratamiento de una variedad de condiciones o estados de enfermedad mediados por proteínas clientes de Hsp90. Ejemplos de tales condiciones o estados de enfermedad se exponen anteriormente.

Los compuestos se administran generalmente a un sujeto en necesidad de tal administración, por ejemplo un paciente humano o animal, preferiblemente un humano.

- 40 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 (VII) 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.

- 45 Los compuestos pueden administrarse durante un prolongado plazo para mantener los efectos terapéuticos beneficiosos o pueden administrarse durante un período de tiempo corto. Alternativamente pueden administrarse en una manera pulsátil o continua.

5 Una dosis diaria típica del compuesto de fórmula (VII) puede estar en el rango 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.

10 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.

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 programa de dosificación particular, un paciente recibe 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 programa de dosificación particular adicional, un paciente recibe una infusión continua durante un período de 12 horas a 5 días, particularmente una infusión continua de 24 horas a 72 horas.

Al final, sin embargo, la cantidad del compuesto administrado y el tipo de composición usada será proporcional con la naturaleza de la enfermedad o condición fisiológica que está siendo tratada y será a la discreción del médico.

20 Los compuestos como se define aquí 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.

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 (VII) incluyen pero no se limitan a:

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

Para el caso de los inhibidores de Hsp90 combinados con otras terapias, los dos o más tratamientos se pueden dar en programaciones de dosis que varían individualmente y a través de rutas diferentes.

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

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

Para 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 kit, opcionalmente con instrucciones para su uso.

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

#### **Métodos de Diagnóstico**

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

25 Por ejemplo, una muestra biológica que se toma de un paciente se puede analizar para determinar si una condición o enfermedad, tal como cáncer, que el paciente está o puede estar sufriendo es una que se caracteriza por una anomalía genética o expresión anormal de la proteína, lo que conduce a la mutación o sobreactivación 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 sobreexpresión de ErbB2.

30 Así, el paciente puede someterse a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de la sobreexpresión. 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 antes 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.

35 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, raspados o biopsia bucales o a partir de orina.

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

40 Los métodos de identificación y análisis de mutaciones y sobreexpresión de proteínas son bien conocidos por una persona con experiencia en la técnica. Los métodos de selección pueden incluir, pero no se limitan a, métodos estándares tales como reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT–PCR), hibridación in situ o inmunotransferencia.

45 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 técnica. Las manipulaciones del ácido nucleico y PCR se llevan a cabo por métodos estándares, por ejemplo como se describe en Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc., o Innis, M.A. et-al., eds. 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 et al., 2001, 3rd Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Como alternativa un kit comercialmente disponible para RT–PCR (por ejemplo, Roche Molecular

Biochemicals,) puede ser usado, o la metodología como se expone en las patentes de los 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 aquí 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) (véase Angerer, 1987 Meth. Enzymol., 152: 649).

- 5 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 posthibridación 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. et al., 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 et al., 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)<sub>24</sub> 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 Western, electroforesis en gel de poliacrilamida-SDS de 2-dimensiones, ELISA, citometría de flujo y otros métodos conocidos en la técnica 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.

### **EJEMPLOS**

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

En los ejemplos, se pueden usar las siguientes abreviaturas.

AcOH	ácido acético
BOC	tert-butiloxicarbonilo
Bn	bencilo
CDI	1,1-carbonildiimidazol
40 DMAW90	Mezcla de solventes: DCM: MeOH, AcOH, H <sub>2</sub> O (90:18:3:2)
DMAW120	Mezcla de solventes: DCM: MeOH, AcOH, H <sub>2</sub> O (120:18:3:2)
DMAW240	Mezcla de solventes: DCM: MeOH, AcOH, H <sub>2</sub> O (240:20:3:2)
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida

	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	EDC	1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida
	Et <sub>3</sub> N	triethylamina
	EtOAc	acetato de etilo
5	Et <sub>2</sub> O	éter de dietilo
	h	hora(s)
	HOAt	1-hidroxiazabenzotriazol
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	MeCN	acetonitrilo
10	MeOH	metanol
	min.	minutos
	E. P.	éter de petróleo
	t.a.	temperatura ambiente
	SiO <sub>2</sub>	silica
15	TBTU	N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio tetrafluoroborato
	THF	tetrahidrofurano

20 Los espectros de resonancia magnética de protones (<sup>1</sup>H NMR) se registraron en un instrumento Bruker AV400 que opera a 400.13 MHz, en DMSO-d<sub>6</sub> o MeOH-d<sub>4</sub> (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=triplete, q=cuartete, m=multipléte, br=amplio). El solvente prótico residual se usó como la referencia interna.

25 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, <sup>35</sup>Cl; <sup>79</sup>Br 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):

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

Sistema 3 (sistema preparativo y analítico):

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

5

Condiciones de operación:

Condiciones analíticas ácidas :

Eluyente A:	H <sub>2</sub> O (0.1% ácido fórmico)
Eluyente B:	CH <sub>3</sub> 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 <sub>2</sub> O (10mM NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> regulador ajustado a pH=9.2 con NH <sub>4</sub> OH)
Eluyente B:	CH <sub>3</sub> CN
Gradiente:	5–95% eluyente B durante 3.5 minutos
Flujo:	0.8 ml/min

## ES 2 523 565 T3

Columna:	Phenomenex Gemini 5 $\mu$ 2.0 x 50 mm
----------	---------------------------------------

### Condiciones MS (sistemas Waters):

Voltaje capilar :	3.6 kV (3.40 kV en ES negativo)
Voltaje del cono:	25 V
Temperatura fuente:	120°C
Rango 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 <sup>-1</sup>
Presión del nebulizador:	50 psig
Rango de exploración:	125–800 amu
Modo de ionización :	ElectroSpray Positivo o Negativo

5

Los materiales de partida para cada uno de los ejemplos están comercialmente disponibles a menos que se especifique otra cosa.

### A. MÉTODOS SINTÉTICOS GENERALES

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 1

##### Acoplamiento 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 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.

20

MÉTODO A2Acoplamiento amida (método EDC, HOBt)

5 Una solución agitada del ácido (1 equivalente) en diclorometano (10 ml) se trató sucesivamente con clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (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 ácido clorhídrico 2M e hidróxido de sodio 2M, la capa orgánica se separó y el solvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar los productos. Los productos se obtuvieron puros o se purificaron por cromatografía de columna en sílica (eluyendo con mezclas de acetato de etilo en éter de petróleo o metanol en acetato de etilo como sea apropiado).

MÉTODO A310 Desalquilación de anisol o éter de bencilo (método BBr<sub>3</sub>)

15 Una solución agitada del anisol o éter de bencilo (1 equivalente) en diclorometano a 0 °C se trató gota a gota con una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano (1.5 equivalentes por grupo a protegerse) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La reacción se detuvo por la adición de agua y bicarbonato de sodio saturado acuoso, la capa orgánica se separó y el solvente se eliminó *in vacuo*. Los productos puros se obtuvieron por trituración con éter de dietilo o acetato de 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)

20 Una solución agitada del ácido (1 equivalente) en dimetilformamida (5 ml) se trató sucesivamente con clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (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 *in vacuo*. Los productos se obtuvieron puros o se purificaron por cromatografía de columna en sílica (eluyendo con mezclas de acetato de etilo en éter de petróleo o metanol en acetato de etilo como sea apropiado).

MÉTODO A525 Hidrogenación

30 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 *in vacuo* para proporcionar los productos. Algunos requirieron purificación por cromatografía instantánea, eluyendo típicamente con éter.

MÉTODO A6Acoplamiento de Suzuki

35 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%).

40 MÉTODO A7mono-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 *in vacuo*, el residuo se sometió a partición entre diclorometano y agua, la capa orgánica se separó y el

solvente se eliminó *in vacuo*. los productos puros se obtuvieron después de cromatografía de columna en sílica (eluyendo con mezclas de éter de petróleo y acetato de etilo) o por HPLC/MS preparativa.

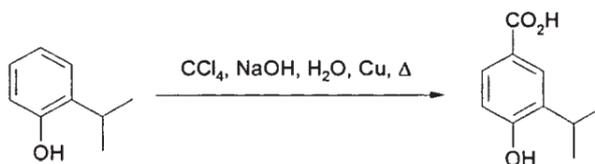
#### MÉTODO A8

##### Fluoración aromática electrofílica

- 5 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 durante 16 horas. El solvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se sometió a partición entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se redujo hasta secarse *in vacuo*. los productos puros se obtuvieron después de cromatografía de columna en sílica (eluyendo con mezclas de éter de petróleo y acetato de etilo) o por HPLC/MS preparativa.
- 10 B. Síntesis de los Productos intermedios de ácido carboxílico

#### PREPARACIÓN B1

##### Ácido 4-hidroxi-3-isopropilbenzoico

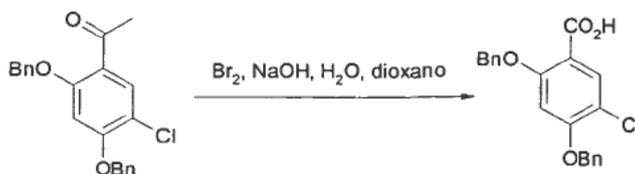


- 15 Tetracloruro de carbono (28 ml, 0.26 mol) y polvo de cobre (1.0 g) se añadieron a una solución agitada de 2-isopropilfenol (27.2 g, 0.2 mol) en 50% hidróxido de sodio acuoso (120 ml) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla se acidificó hasta pH 2 o por debajo 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 *in vacuo* para proporcionar ácido 4-hidroxi-3-isopropilbenzoico (12.5 g, 35%) como un sólido rojo brillante que se usó sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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: [M-H]<sup>+</sup> 179.
- 20

- 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<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, reflujo)], cromatografía de columna en sílica 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<sub>2</sub>)] para proporcionar ácido 4-hidroxi-3-isopropilbenzoico como un sólido incoloro.
- 25

#### PREPARACIÓN B3

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



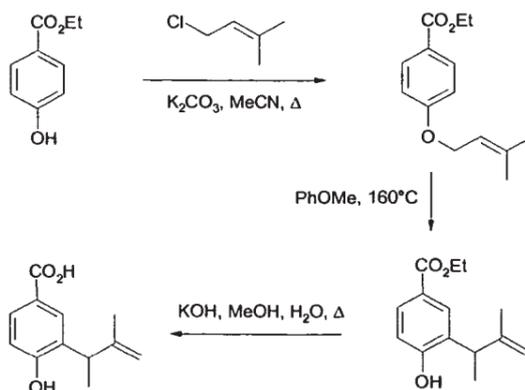
WO 2004/050087

- 1-(2,4-Bis-benciloxi-5-cloro-fenil)-etanona [preparada de acuerdo con WO 2004/050087] (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) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El dioxano se eliminó por evaporación *in vacuo* y la mezcla se acidificó hasta pH 2 o por debajo por la adición de ácido clorhídrico 2M. La mezcla se extrajo con
- 35

acetato de etilo, la capa orgánica se separó y el solvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar ácido 2,4-bis-benciloxi-5-cloro-benzoico (900 mg, 81 %) como un sólido amarillo pálido.  $^1\text{H NMR}$  (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.

#### PREPARACIÓN B4

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



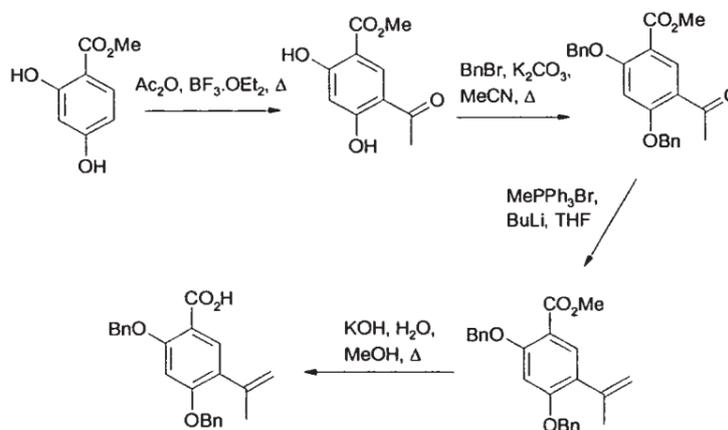
10 Etil 4-hidroxibenzoato (1.66 g, 10.0 mmol) y carbonato de potasio anhidro (2.07 g, 15.0 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se trató con 3-metil-2-butenil cloruro (1.35 ml, 12.0 mmol) y la mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, el solvente se eliminó *in vacuo* y la mezcla se sometió a partición entre diclorometano y agua. Los productos orgánicos se separaron y el solvente se eliminó *in vacuo* 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.  $^1\text{H NMR}$  (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 Se disolvió metil-but-2-eniloxi-benzoato (2.23 g, 9.53 mmol) en anisol (8 ml) y la mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo durante 4 días. El solvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se sometió a cromatografía de columna en sílica. 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.  $^1\text{H NMR}$  (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.

20 Se disolvió etil 3-(1,2-dimetil-alil)-4-hidroxi-benzoato (600 mg, 2.56 mmol) 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 durante 16 horas. Después de enfriar el metanol se eliminó *in vacuo* y la solución se acidificó hasta pH 2 o por debajo por la adición de ácido clorhídrico 2M. La solución se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se separó y el solvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar ácido 3-(1,2-dimetil-alil)-4-hidroxi-benzoico (270 mg, 51%) como una goma incolora.  $^1\text{H NMR}$  (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.

## PREPARACIÓN B5

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



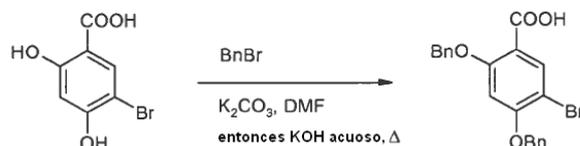
5 Se agregó anhídrido acético (3.06 g, 30.0 mmol) a metil 2,4-dihidroxibenzoato (5.04 g, 30.0 mmol) en dietil eterato trifluoruro de boro (7.6 ml) y la mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo durante 3 horas y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (80 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido amarillo resultante se eliminó por filtración y se succionó tan seco como fue posible bajo vacío. El sólido se disolvió en diclorometano y se lavó con agua, la capa orgánica se separó y el solvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar 5-acetil-2,4-dihidroxibenzoato de metilo como un sólido amarillo brillante (2.62 g, 42%) el cual se usó sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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: [M+H]<sup>+</sup> 211.

15 Se disolvió 5-acetil-2,4-dihidroxibenzoato de metilo (2.62 g, 12.48 mmol) 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 durante 3 horas. Después de enfriar, el solvente se eliminó *in vacuo* y la mezcla se sometió a partición entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó y el solvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar 5-acetil-2,4-bis-benciloxibenzoato de metilo (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. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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: [M+H]<sup>+</sup> 391.

20 Una suspensión agitada de bromuro de metiltriphenilfosfonio (1.96 g, 5.5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se trató gota a gota 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 durante 30 minutos. Una solución de 5-acetil-2,4-bis-benciloxibenzoato de metilo (1.95 g, 5.00 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se añadió gota a gota y la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió metanol (10 ml) y el solvente se eliminó *in vacuo*. Los residuos se sometieron a partición entre diclorometano y agua, la capa orgánica se separó y el solvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar una goma color marrón que se purificó por cromatografía de columna en sílice. La elución con acetato de etilo al 7% en éter de petróleo proporcionó 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoato de metilo como un sólido incoloro (700 mg, 36%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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: [M+H]<sup>+</sup> 389.

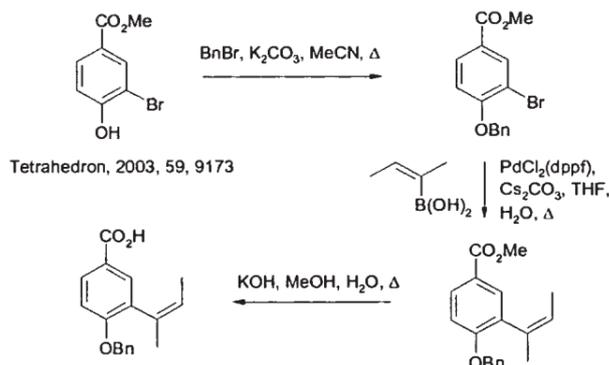
30 Se disolvió 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoato de metilo (700 mg, 1.80 mmol) en metanol (20 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio (286 mg, 5.1 mmol) en agua (4 ml) y la mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar el solvente se eliminó *in vacuo* y la mezcla se acidificó hasta pH 2 o por debajo por la adición de ácido clorhídrico 2M. La mezcla se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se separó y el solvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoico (600 mg, 89%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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: [M+H]<sup>+</sup> 375.

## PREPARACIÓN B6

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

- 5 Se disolvió ácido 2,4-dihidroxi-5-bromobenzoico (5.16 g, 22.15 mmol) se disolvió en DMF (40 ml) y se agregaron secuencialmente carbonato de potasio (12.2 g) y bromuro de bencilo (8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 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 durante 24 horas. La mezcla se dejó enfriar entonces, se vertió en HCl 1N (250ml) y se extrajo entonces con éter y luego DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó *in vacuo*. El material sólido resultante se lavó con E. P. y luego Et<sub>2</sub>O (3 x 50ml) para producir el producto puro (5.2g, 56%). <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) 8.06 (1H, s), 7.51-7.30 (10H, m), 6.85 (1H, s), 5.22 (2H, s), 5.20 (2H, s). MS: [M+H]<sup>+</sup> 413.

## PREPARACIÓN B7

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

- 15 Se disolvió 3-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo [preparado de acuerdo con Tetrahedron, 2003, 59, 9173] (3.47 g, 15.0 mmol) 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 durante 5 horas. Después de enfriar el solvente se eliminó *in vacuo* y la mezcla se sometió a partición entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó, el solvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se sometió a cromatografía de columna en sílica. La elución con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo proporcionó 4-benciloxi-3-bromobenzoato de metilo (3.6 g, 75%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

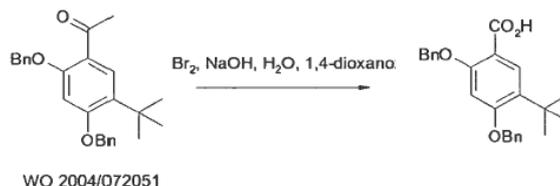
- 25 Se disolvieron 4-benciloxi-3-bromobenzoato de metilo (1.61 g, 5.0 mmol), carbonato de cesio (4.89 g, 15.0 mmol), ácido (E)-2-buten-2-il borónico (600 mg, 6.0 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenil] paladio (II) cloruro (204 mg, 0.25 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml), se añadió agua (10 ml) y la mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después de enfriar el solvente se eliminó *in vacuo* y la mezcla se sometió a partición entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, el solvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se sometió a cromatografía de columna en sílica. La elución con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo proporcionó (Z)-4-benciloxi-3-(1-metil-propenil)-benzoato e metilo (600 mg, 41%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

- 30 Se disolvió (Z)-4-benciloxi-3-(1-metil-propenil)-benzoato de metilo (592 mg, 2.0 mmol) 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 durante 3 horas. Después de enfriar, el solvente se eliminó *in vacuo* y la mezcla se acidificó hasta pH 2 o por debajo por la adición de ácido clorhídrico 2M. La mezcla se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se separó y el solvente se eliminó *in vacuo*.

para proporcionar ácido (Z)-4-benciloxi-3-(1-metil-propenil)-benzoico (460 mg, 82%) como un sólido incoloro.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 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:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  283.

#### PREPARACIÓN B8

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

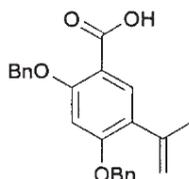


10 Se disolvió 1-(2,4-Bis-benciloxi-5-tert-butil-fenil)-etanona [preparada de acuerdo con WO 2004/072051] (2.02 g, 5.2 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml), se añadió una solución de hidróxido de sodio (2.08 g, 52.0 mmol) en agua (30 ml) y la mezcla se agitó y se trató gota a gota con bromo (0.8 ml, 15.6 mmol).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

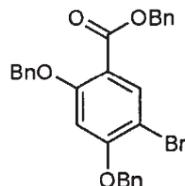
15

#### PREPARACIÓN B9

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

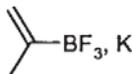


##### Etapa1: Síntesis de bencil éster del ácido 2,4-bis-benciloxi-5-bromo-benzoico



20 A un recipiente con camisa 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 durante 18 horas y luego se llevó hasta 45°C. Se añadió agua (1.5 L) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 1 L) y las porciones orgánicas combinadas se redujeron *in vacuo*. Al residuo se añadió Et<sub>2</sub>O (200 ml) y éter de petróleo (1 L), la mezcla se agitó durante 30 minutos y el sólido formado se recogió por filtración y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (197.2 g) como un sólido blanco.

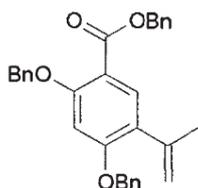
25

Etapa 2: Síntesis de potasio isopropenil trifluoroborato

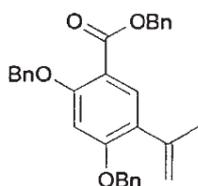
- 5 A una solución de 2-bromopropeno (20 ml, 225 mmol) en THF anhidro (250 ml) agitada bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> a -78 °C se añadió durante 30 minutos n-BuLi (2.5M en hexanos) (100 mL, 250 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla a -78 °C se añadió lentamente borato de trietilo (58 mL, 340 mmol) a una tasa para garantizar que la temperatura de la mezcla de reacción no excediera -65 °C. La solución resultante se agitó entonces a -78 °C durante 30 minutos, se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante unos 90 minutos 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 durante 14 horas y después se redujo hasta secarse.
- 10 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 durante 1 hora y luego se filtró. El sólido recogido se lavó con acetona (200 mL) y los filtrados combinados se redujeron *in vacuo* para dar un sólido. Este sólido se trituró con Et<sub>2</sub>O (250 mL) y entonces se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (28.2 g) como un sólido blanco.

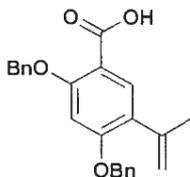
- 15 Etapa 3: Síntesis de bencil éster del ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoico



- 20 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(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2.0 g) seguido por agua (150 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 72 horas, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se redujo *in vacuo* para eliminar THF y después se sometió a partición entre agua (500 mL) y EtOAc (300 mL). La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se redujo *in vacuo* 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

- 25 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 N<sub>2</sub> durante 5 minutos. A esta mezcla se añadió [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (816 mg, 1.09 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con agua (400 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl acuoso 1M, salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró a través de un tapón de celita y el filtrado se redujo *in vacuo* para dar el compuesto del título (11.1 g) como una goma color marrón.
- 30

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

5 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 durante 16 horas, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con agua (300 mL). La mezcla se llevó hasta pH~1 usando HCl conc. (~30 mL) y luego se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) se filtraron y se redujeron *in vacuo*. El residuo sólido se tomó en E.P.-MeOH (9:1, 300 ml en total), la suspensión se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y los sólidos se recogieron por filtración. El sólido se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (26.8 g) como un sólido blancuzco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 B10Ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoicoEtapa 1

15 Preparación de 1-(2-4-bis-benciloxi-fenil)-etanon

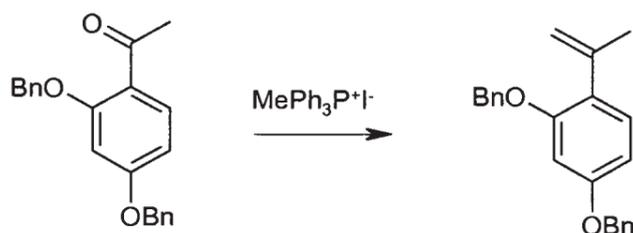


Insumos materiales:

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

20 Se colocó 1,3 dihidroxiacetofenona (50 g) en un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 2 L equipado con un condensador de reflujo y un tubo de protección. Se añadieron 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) durante 16 horas. Al completarse, el acetonitrilo se eliminó bajo 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 bajo 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

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

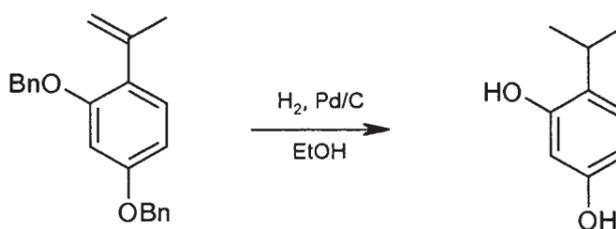
5

## 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
3.	Yoduro de metil-trifenilfosfonio	53.4 g	2.2
4.	THF	200 ml	10 veces

10 Se introdujeron yoduro de metil-trifenilfosfonio (53.4 g) y THF (100 ml) 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. Se  
 agregó n-BuLi (92.6 ml) gota a gota a la mezcla de reacción durante un periodo de 15 minutos a 0° C. La mezcla de  
 15 reacción se agitó durante 10 minutos a 0°C y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó  
 1-(2-4-Bis-benciloxi-fenil)-etanona (20 g) en THF (100 ml) gota a gota a la mezcla de reacción durante un periodo de 10  
 minutos a 0° C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se  
 monitoreó por TLC (EtOAc/n-hexano al 10%, producto  $R_f \sim 0.9$ ). Al completarse, se añadió metanol (~100 ml) a la mezcla de  
 reacción y el solvente se eliminó bajo presión reducida para dar un residuo. Se agregó n-Hexano (1l) al residuo el cual se  
 sometió a reflujo (75° C) durante 30 minutos. Antes de filtrar, la mezcla se pasó a través de un lecho de celita y el lecho se  
 lavó con n-hexano (500 ml). El solvente se eliminó bajo presión reducida para dar un residuo, el cual se purificó  
 adicionalmente por cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$  2% EtOAc/n-hexano).

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

Etapa 34-Isopropil-benceno-1,3-diol

5

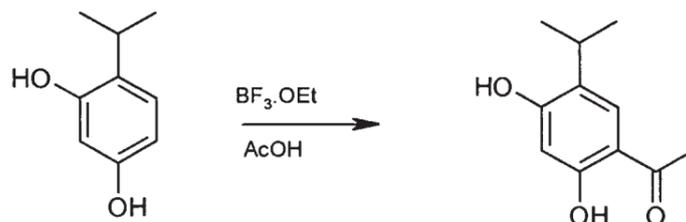
Insumos materiales:

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

10

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 hidróxido de paladio al 20% (2 g). La mezcla de reacción se hidrogenó a 80 psi durante 36 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (10% EtOAc/n-hexano, producto  $R_f \sim 0.1$ ). 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 bajo presión reducida para dar un producto crudo, el cual se usó como tal en la próxima etapa.

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

Etapa 41-(2,4-Dihidroxi-5-isopropil-fenil)-etanon

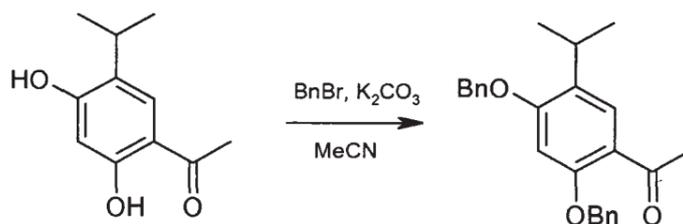
## 5 Insumos materiales:

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	

10 Se introdujeron 4-Isopropil-benceno-1,3-diol (5.8 g) y eterato de trifluoruro de boro (28.7 ml) 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 temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó ácido acético (4.55 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a 90 °C durante 16 horas. Al completarse, se añadió acetato de sodio al 10% (300 ml) a la mezcla de reacción la cual se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas antes. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (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 bajo presión reducida para dar un residuo, el cual se purificó adicionalmente por cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ , 10% EtOAc/n-hexano).

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

## Etapa 5

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

5

Insumos materiales:

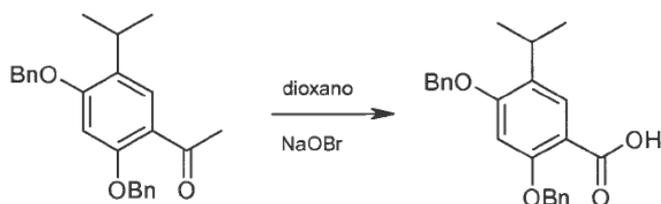
Núm. M.	Elemento	Cantidad	Eq.
1.	1-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-etanona	3.2 g	1
2.	Bromuro de bencilo	5.89 ml	3
3.	Carbonato de potasio	6.82 g	3
4.	Acetonitrilo	60 ml	20 veces

10

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) durante 16 horas. 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 bajo 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 bajo 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

15

Etapa 6Ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoico

## 5 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:**

10 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 sodio [13 g en agua (100 ml)]. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (30% EtOAc/n-hexano, producto  $R_f$ ~0.5). Al completarse, se agregó bisulfito de sodio (7 g) a la mezcla de reacción la cual se enfrió hasta 0°C. La mezcla de reacción se acidificó entonces 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 bajo presión reducida para dar un residuo, el cual se purificó adicionalmente por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, 10% EtOAc/n-hexano).

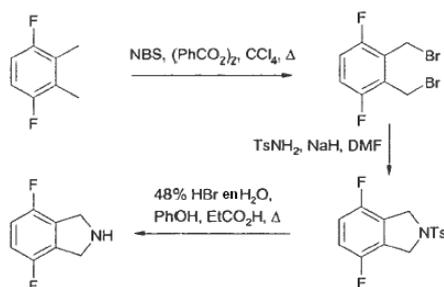
15

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

## Síntesis de 4,7-difluoroisoindolina



5

Una mezcla de 1,4-difluoro-2,3-dimetilbenzoceno (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 durante 16 horas. Después de enfriar hasta 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 *in vacuo* para proporcionar 2,3-bis-bromometil-1,4-difluorobenceno (9.0 g, 100%) como un líquido amarillo pálido que se solidificó con el reposo.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 7.36 (2H, dd), 4.78 (4H, s).

10

Se agregó una solución de 4-toluenosulfonamida (2.44 g, 14.28 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) gota a gota 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 durante 1 hora, a 110°C durante 1 hora y se enfrió luego 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 gota a gota. La mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se sometió a partición entre diclorometano y ácido clorhídrico 1M. La capa orgánica se separó, se lavó con solución de carbonato de potasio acuosa al 5%, los productos orgánicos se separaron y el solvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se enjuagó con éter de dietilo, se filtró y los sólidos se succionaron secos bajo presión reducida para proporcionar 4,7-difluoro-2-(tolueno-4-sulfonil)isoindolina (2.46 g, 56%) como un sólido color bronce pálido.  $^1\text{H NMR}$  (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.

15

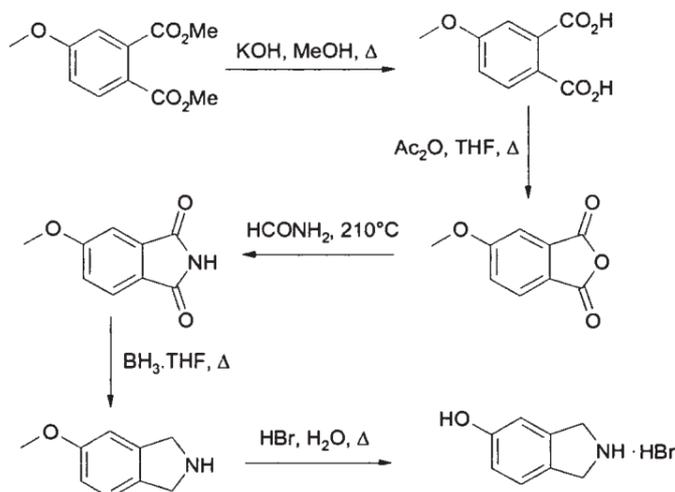
20

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

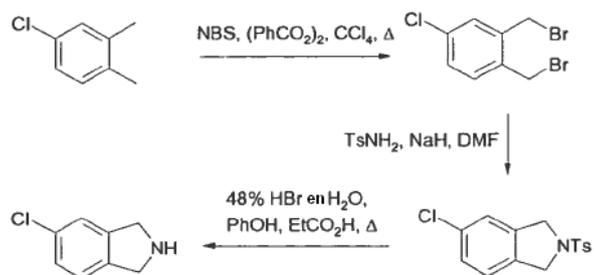
25

## PREPARACIÓN C2

## Síntesis de hidrobromuro de 5-hidroxiisindolina



- 5 Una solución de dimetil 4-metoxifalato (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 durante 4 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente el metanol se eliminó *in vacuo* y la mezcla se acidificó hasta pH 2 o por debajo por la adición de ácido clorhídrico 5M. El material sólido se filtró, se lavó con agua y se succionó seco bajo presión reducida durante la noche para proporcionar ácido 4-metoxifáltico (31.8 g, 99%) como un sólido blancuzco.  $^1\text{H NMR}$  (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.
- 10 Se agregó anhídrido acético (40 ml) a una mezcla de ácido 4-metoxifáltico (30.8 g, 0.16 mol) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) y la mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente el solvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar 4-metoxifáltico anhídrido (27.8 g, 99%) como un sólido blancuzco.  $^1\text{H NMR}$  (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.
- 15 Una mezcla de 4-metoxifáltico anhídrido (27.8 g, 0.16 mol) y formamida (175 ml) se agitó y se mantuvo a 210°C durante 5 horas y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente durante la noche. El material sólido se filtró, se lavó secuencialmente con agua (100 ml), acetona acuosa al 50% (50 ml) y éter de dietilo (200 ml) y se succionó seco a presión reducida para proporcionar 4-metoxifalimida (21.3 g, 77%) como un sólido amarillo pálido.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 11.15 (1H, br s), 7.74 (1H, d), 7.33–7.28 (2H, m), 3.92 (3H, s).
- 20 Una solución agitada de 4-metoxifalimida (21.3 g, 0.12 mol) en tetrahidrofurano anhidro (425 ml) a 0°C se trató gota a gota con una solución de borano en tetrahidrofurano (1M, 340 ml, 0.34 mol) y la mezcla resultante se agitó y se mantuvo a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C, se agregó metanol (150 ml) gota a gota seguido por ácido clorhídrico 5M (150 ml) y la mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente el solvente orgánico se eliminó *in vacuo*, 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 mediante la adición de hidróxido de sodio 5M, se extrajo con diclorometano (3 x 750 ml) y los extractos combinados se evaporaron hasta secarse *in vacuo* para proporcionar 5-metoxiisindolina (8.34 g, 47%) como un aceite marrón.  $^1\text{H NMR}$  (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.
- 30 Se agitó 5-Metoxiisindolina (8.34 g, 55.97 mmol) en ácido bromhídrico acuoso al 48% (100 ml) y se mantuvo a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente el solvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar 5-hidroxiisindolina hidrobromuro (11.32 g, 93%) como un sólido color bronce.  $^1\text{H NMR}$  (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.

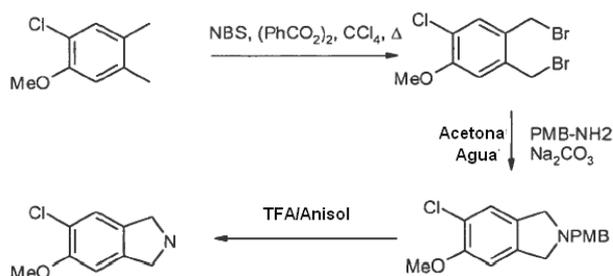
PREPARACIÓN C3Síntesis de 5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol

5 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 durante 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 bajo presión reducida para obtener 20 g de 1,2-bis-bromometil-4-cloro-benceno como un producto de aceite amarillo pálido como el componente principal.

10 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 gota a gota 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 durante 1 hora a temperatura ambiente y se calentó por otra hora a 90°C. A esta mezcla se añadió gota a gota una solución de 1,2-bis-bromometil-4-cloro-benceno (4g, 14.18 mmol) en 20 ml de DMF anhidro a 60 °C y luego se agitó durante 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, carbonato de sodio al 5% y salmuera, después se secó (MgSO<sub>4</sub>), 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]<sup>+</sup> 308

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 durante 6 horas.

20 La mezcla de reacción resultante se diluyó con 10ml de agua y se extrajo dos veces con 50 ml 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 durante 15 minutos antes de evaporar el HCl y luego evaporar nuevamente con tolueno tres veces para dar 0.3 g de 5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol hidrocloreuro como un sólido negro. MS: [M+H]<sup>+</sup> 153-15

PREPARACIÓN C425 Síntesis de 5-cloro-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol

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 durante 18 horas. Después de enfriar, el material insoluble se eliminó por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de tetracloruro de carbono y el

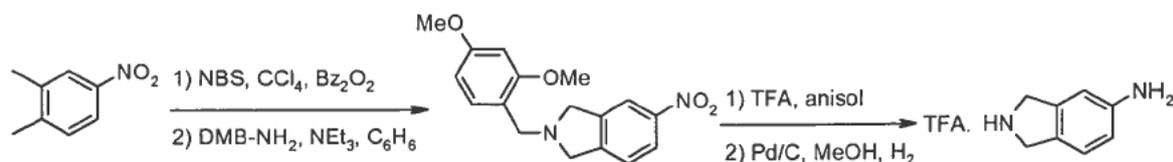
filtrado se evaporó para dar 1,2-bis-bromometil-4-cloro-5-metoxi-benceno como un producto de aceite como el componente principal. MS:  $[M+H]^+$  329

5 Una solución de 4-metoxibencilamina (2.4 g, 17.6 mmol) en acetona (110 ml) se añadió gota a gota 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 durante 2 horas y se concentró *in vacuo*. El material crudo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con HCl 2N. La capa acuosa se neutralizó con carbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo (x 2), se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó bajo 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

10 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) durante 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 sometió a partición entre DCM y agua, la capa acuosa se lavó con DCM (x 3), luego 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

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



20 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 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 gota a gota 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 durante 3 horas. La reacción se enfrió, se lavó con agua seguido por bicarbonato de sodio saturado. Los productos orgánicos se extrajeron con HCl 2M (2 x 150 ml), después las capas acuosas combinadas se basificaron con NaOH 2M y se extrajeron con EtOAc (x 2). La capa de EtOAc combinada se secó ( $MgSO_4$ ), se evaporó, después se purificó por cromatografía instantánea 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).

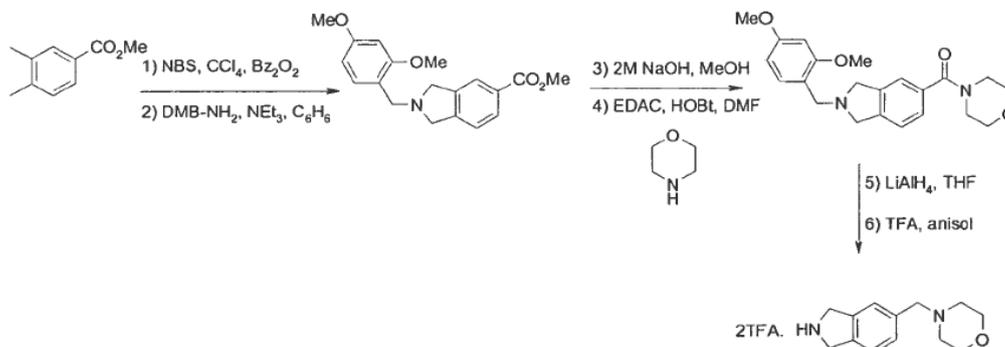
30 Se trató 2-(2,4-dimetoxi-bencil)-5-nitro-2,3-dihidro-1H-isoindol (13 g) en TFA (18 ml) con anisol (6 ml), luego se calentó en un sintetizador por microondas de CEM a 120°C (30 Watts) por 20 minutos (llevado a cabo en forma de lotes, 6 veces). La mezcla de reacción se evaporó *in vacuo* y el residuo se sometió a partición 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).

35 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 hidrogenó a presión y temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se filtró a través de Celite<sup>™</sup>, 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).

40

## PREPARACIÓN C6

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



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

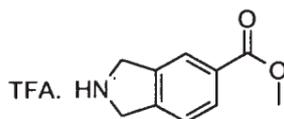
10 Una mezcla de metil éster del ácido 2-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico (4.65 g; 14.2 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (660 mg; 1.1 equiv.) en 4:1:1 THF-MeOH-H<sub>2</sub>O (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Unos 170 mg adicionales de base se añadieron y la agitación continuó durante 7 horas. La reacción se evaporó, después se evaporó nuevamente con MeOH/tolueno (x 2). Una mezcla del producto crudo ácido 2-(2,4-dimetoxibencil)-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 *in vacuo*. El residuo se sometió a partición entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado, la capa de EtOAc se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. La purificación por cromatografía de columna instantánea (2% luego 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. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

20 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 solución de hidruro de litio aluminio 1M, luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo mediante 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 de columna instantánea (2% luego 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.

25 Una mezcla de 2-(2,4-dimetoxibencil)-5-morfolin-4-ilmetil-2,3-dihidro-1H-isoindol (340 mg) y anisole (350 µl) en ácido trifluoacético (1.5 ml) se calentó a 130°C en un sintetizador por microondas de CEM durante 1 hora, después se evaporó y se evaporó nuevamente con tolueno. El residuo se sometió a partición 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 ditrifluoroacetato de 5-morfolin-4-ilmetil-2,3-dihidro-1H-isoindol como una goma color marrón. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

## 30 PREPARACIÓN C7

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



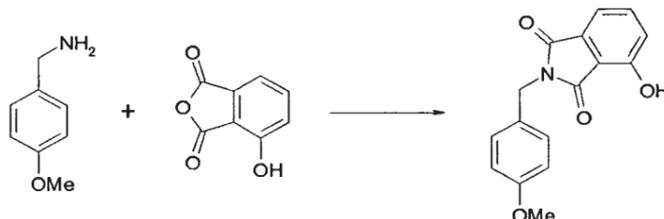
35 Una solución de metil éster del ácido 2-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico (215 mg) y anisole (200 µl) en 1 ml de TFA se calentó a 140°C durante 30 minutos en un sintetizador por microondas Discover de CEM. La reacción se sometió a partición entre agua y DCM, la capa de agua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

nuevamente con tolueno/MeOH (x 2) para dar 105 mg del compuesto del título.  $^1\text{H NMR}$  (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

5

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

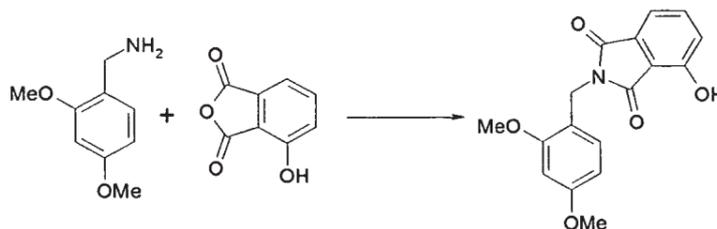


10

Una mezcla de anhídrido 3-hidroxi-ftálico (543 mg, 3.31 mmol), 4-metoxibencilamina (0.43 ml, 3.31 mmol) y ácido acético (3 ml) se calentó a 100°C durante 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%).  $^1\text{H NMR}$  (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



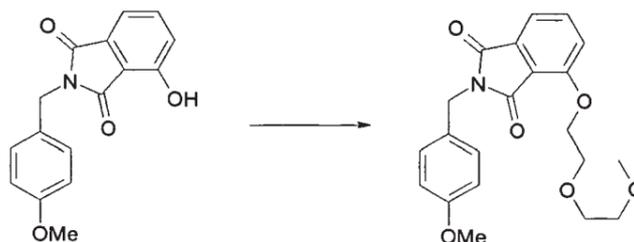
15

Una mezcla de anhídrido 3-hidroxi-ftálico (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 durante 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%).  $^1\text{H NMR}$  (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.

20

#### PREPARACIÓN C10

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



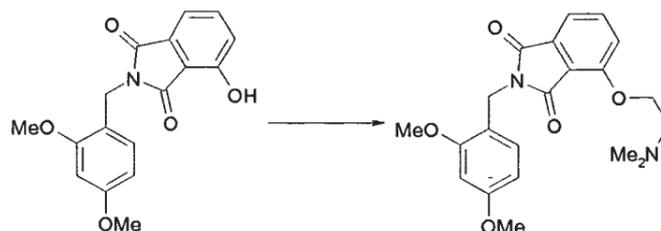
25

Se agregó 1-(2-Bromo-etoxi)-2-metoxi-etano (107 mg, 0.58 mmol) 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, se agregó una cantidad adicional de 1-(2-bromo-etoxi)-2-metoxi-etano (20 mg, 0.11 mmol) y la mezcla se mantuvo a 60°C por unas 20 horas adicionales. La mezcla se concentró *in vacuo* luego el residuo se tomó en acetato de etilo y se lavó con solución de carbonato de potasio y salmuera. La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se

concentró para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (149 mg, 73%).  $^1\text{H NMR}$  (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:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  386.

#### PREPARACIÓN C 11

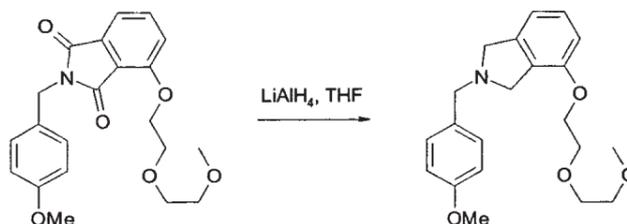
##### 5 2-(2,4-Dimetoxi-bencil)-4-(2-dimetilamino-etoxi)-isoindol-1,3-diona



Una mezcla de 2-(2,4-dimetoxi-bencil)-4-hidroxi-isoindol-1,3-diona (317 mg, 1.01 mmol), clorhidrato de 2-dimetilaminoetilo (160 mg, 1.11 mmol) y carbonato de potasio (350 mg, 2.5 mmol) en DMF (4 ml) se calentó a 60°C durante 18 horas. La mezcla se concentró *in vacuo*, 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 (X 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron para dar el compuesto del título (236 mg, 61%) como un sólido blancuzco.  $^1\text{H NMR}$  (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:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  385.

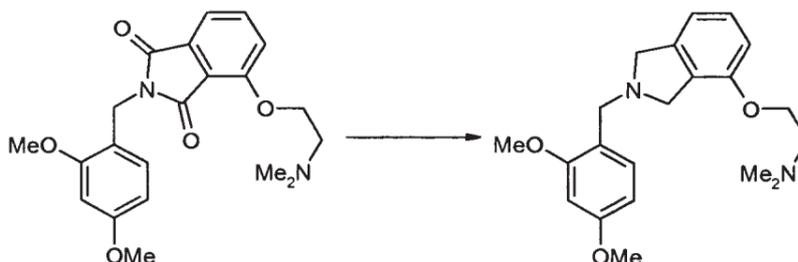
#### PREPARACIÓN C13

##### 15 2-(4-Metoxi-bencil)-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-2,3-dihidro-1H-isoindol



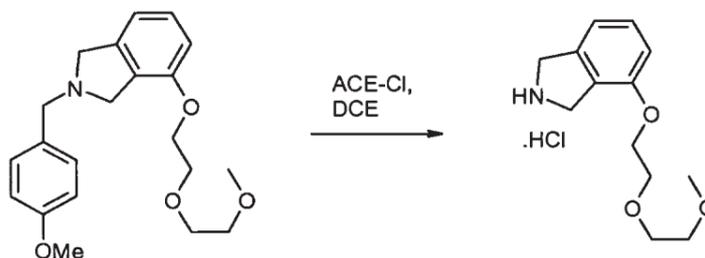
2-(4-Metoxi-bencil)-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-isoindol-1,3-diona (149 mg, 0.38 mmol) se trató con una solución de hidruro de litio aluminio 1M en THF (5 ml, 5 mmol). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 4 horas, 60°C durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante unas 18 horas adicionales. La mezcla se enfrió entonces en hielo y se detuvo mediante la adición gota a gota 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 temperatura ambiente durante 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%).  $^1\text{H NMR}$  (metanol- $d_4$ ) 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:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  358.

## PREPARACIÓN C14

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

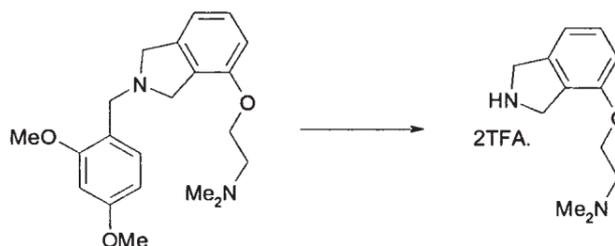
5 Se trató 2-(2,4-Dimetoxi-bencil)-4-(2-dimetilamino-etoxi)-isoindol-1,3-diona (201 mg, 0.52 mmol) con una solución 1M de hidruro de litio aluminio en THF (5 ml, 5 mmol). Después de 7.5 horas a temperatura ambiente una porción adicional de la solución de hidruro de litio aluminio (5 ml, 5 mmol) se añadió y la mezcla se mantuvo durante 18 horas adicionales. La mezcla se enfrió entonces en hielo y se detuvo mediante la adición gota a gota 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 temperatura ambiente durante 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. <sup>1</sup>H NMR (metanol-d<sub>4</sub>) 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]<sup>+</sup> 357.

## PREPARACIÓN C16

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

15 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  $\alpha$ -cloroetil cloroformiato (0.1 ml, 0.93 mmol). Después de 17 horas, se añadió metanol (5 mL) y la mezcla se agitó durante 3 horas. Los solventes se eliminaron *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título como un sólido negro-verdoso, el cual se usó sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (metanol-d<sub>4</sub>) 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: [M+H]<sup>+</sup> 238.

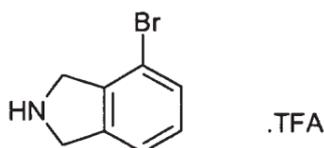
## PREPARACIÓN C 17

25 [2-(2,3-Dihidro-1H-isoindol-4-iloxi)-etil]-dimetil-amina

- 5 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 durante 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). <sup>1</sup>H NMR (metanol-d<sub>4</sub>) 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: [M+H]<sup>+</sup> 207.

#### PREPARACIÓN C 19

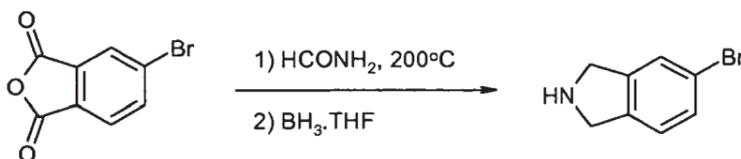
##### Síntesis de trifluoroacetato de 4-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol



- 10 Preparado de una manera análoga al 5-nitro-2,3-dihidro-1H-isoindol (descrito en la Preparación C5). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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

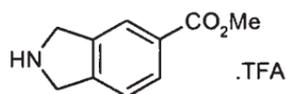


- 15 Una mezcla de anhídrido 4-bromoftálico (25 g) en formamida (75 ml) se calentó a 200°C durante 16 horas, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml), se filtró, la torta del filtro se lavó con agua luego éter de dietilo y se succionó seco para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

- 20 280 ml de complejo 1M borano-THF se añadió gota a gota 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 durante la noche. La reacción se enfrió hasta 0°C luego se trató cuidadosamente con metanol (100 ml) seguido por HCl 2M (100 ml), después se calentó a reflujo durante 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 NaOH 2M, luego se extrajo con DCM (x3). Los extractos DCM combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), 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. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.45 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.20 (1H, d), 4.05 (4H, s).

#### PREPARACIÓN C21

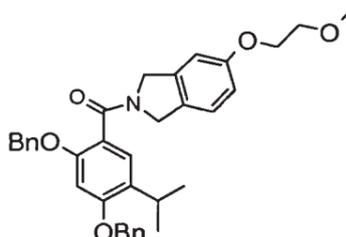
- 25 Síntesis de metil éster trifluoroacetato del ácido 2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico



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. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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 BENCILADOPREPARACIÓN D1

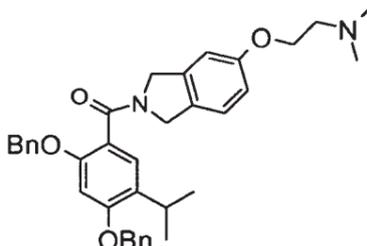
Síntesis de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-metoxi-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona



- 5 (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 durante 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  $90^\circ C$  durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, después se filtró. El filtrado se redujo *in vacuo* y luego se purificó por cromatografía de columna instantánea, eluyendo con éter de petróleo al 100% a acetato de etilo al 100 % para proporcionar 115 mg del compuesto del título como un gel incoloro. MS:  $[M+H]^+$  552

PREPARACIÓN D3

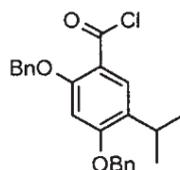
Síntesis de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona



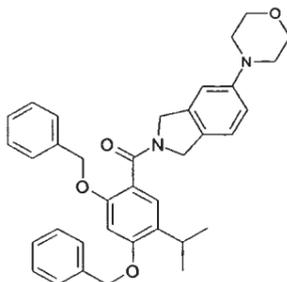
- 15 Una mezcla de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-fenil)-(5-hidroxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona (100 mg, 0.2 mmol), 2-dimetilaminoetilcloruro HCl (72 mg, 0.5 mmol) y  $K_2CO_3$  (173 mg, 1.25 mmol) en DMF (5ml) se calentó a  $90^\circ C$  durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se redujo *in vacuo* y se purificó por cromatografía de columna instantánea, eluyendo DCM al 100%, luego 90% DMAW 90 para dar el compuesto del título como un gel blancuzco (79 mg). MS:  $[M+H]^+$  565

PREPARACIÓN D4

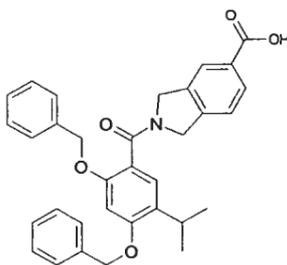
Síntesis de 2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-cloruro de benzilo



- 25 Se disolvió ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoico (Preparación B10) (0.2 g, 0.53 mmol) 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 durante 14 horas y el solvente se eliminó entonces *in vacuo*. El material crudo se disolvió en tolueno y se evaporó. Se obtuvo cloruro de 2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoilo crudo como un aceite (200 mg).

PREPARACIÓN D5Síntesis de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-fenil)-(5-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona

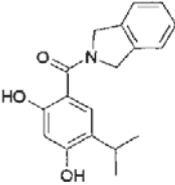
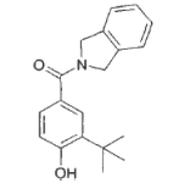
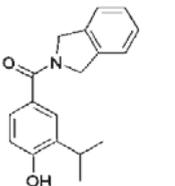
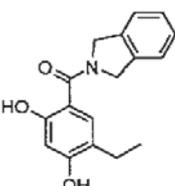
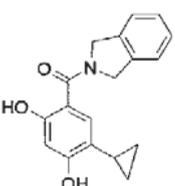
- 5 Una solución de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoico (505 mg; 1.3 mmol) (Preparación B5), 5-nitroisoindolina, trifluoroacetato (360 mg; 1 equiv.), EDAC (300 mg; 1.2 equiv.), HOBt (210 mg; 1.2 equiv.) y  $\text{NEt}_3$  (270  $\mu\text{l}$ ; 1.5 equiv.) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se evaporó *in vacuo*. El residuo se sometió a partición entre EtOAc y HCl 2M, la capa de EtOAc se separó, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó. La purificación por cromatografía de columna instantánea (1:4 luego 1:2 luego 1:1 EtOAc/E. P. como eluyente) dio 460 mg de metanona de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-fenil)-(5-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il). MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  523.
- 10 Una solución de metanona de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-fenil)-(5-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il) (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 *in vacuo*. El residuo se sometió a partición entre EtOAc y  $\text{NaHCO}_3$  saturado, la capa de EtOAc se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó para dar 380 mg de (5-amino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-fenil)-metanona.
- 15 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  $\mu\text{l}$ ; 1.1 equiv.), base de Hunig (125  $\mu\text{l}$ ; 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 durante 30 minutos. Unos 30  $\mu\text{l}$  adicionales de la base de Hunig y 125  $\mu\text{l}$  de bis(2-cloroetil)éter se añadieron y el calentamiento se repitió por el mismo tiempo. La mezcla de reacción se sometió a partición entre EtOAc y solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado, la capa de EtOAc se separó, se lavó con más solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado, después salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó. La purificación por cromatografía de columna instantánea (1:2 luego 1:1 luego 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:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  563.
- 20

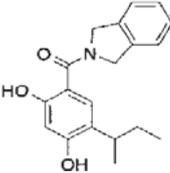
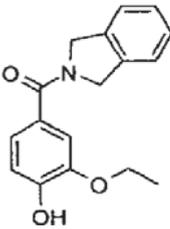
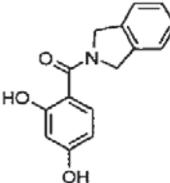
PREPARACIÓN D6Síntesis de ácido 2-(2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico

- 25 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 NaOH 2M (10 ml) se calentó a 50°C durante 48 horas, luego se evaporó. El residuo se acidificó con HCl 2M, 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.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  520.

## EJEMPLOS

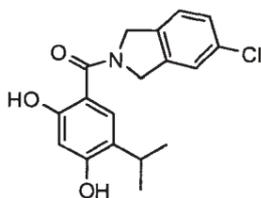
Siguiendo los métodos descritos anteriormente, se prepararon los compuestos expuestos en la Tabla más abajo.

Número del Ejemplo	Compuesto	Nombre Químico	Método	Datos de NMR	MS
5		(1,3-Dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-metanona	A2 & A5. A partir de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenilbenzoico (B9) e isoindolina	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.03 (1H, s), 9.63 (1H, 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)	MS: [M+H] <sup>+</sup> 298
7		(3-tert-Butil-4-hidroxi-fenil)-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-metanona	A4. A partir de ácido 3-tert-butil-4-hidroxibenzoico e isoindolina	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 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] <sup>+</sup> 296
10		(1,3-Dihidro-isoindol-2-il)-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)-metanona	A4. A partir de ácido 3-isopropil-4-hidroxibenzoico e isoindolina	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 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] <sup>+</sup> 282
12		(1,3-Dihidro-isoindol-2-il)-(5-etil-2,4-dihidroxi-fenil)-metanona	A2, A6 y A5. A partir de ácido 2,4-Bis-benciloxi-5-bromo-benzoico, isoindolina y potasio vinil trifluoroborato	<sup>1</sup> H NMR (MeOH-d <sub>4</sub> ) 7.30 (4H, s), 7.15 (1H, s), 6.38 (1H, s), 4.91 (4H, s), 2.58 (2H, q), 1.18 (3H, t)	MS: [M+H] <sup>+</sup> 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	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 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] <sup>+</sup> 296

Número del Ejemplo	Compuesto	Nombre Químico	Método	Datos de NMR	MS
14		(5-sec-Butil-2,4-dihidroxifenil)-(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	<sup>1</sup> H NMR (MeOH-d <sub>4</sub> ) 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] <sup>+</sup> 312
15		(1,3-Dihidro-isoindol-2-il)-(3-etoxi-4-hidroxifenil)-metanona	MÉTODO A4. A partir de ácido 3-etoxi-4-hidroxibenzoico e isoindolina	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 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] <sup>+</sup> 284
16		(1,3-Dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxifenil)-metanona	A2 y A5. A partir de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-bromo-benzoico e isoindolina	<sup>1</sup> H NMR (MeOH-d <sub>4</sub> ) 7.30 (5H, m), 7.15 (1H, s), 6.42 (1H, s), 6.38 (1H, s), 4.93 (4H, s)	MS: [M+H] <sup>+</sup> 256

## EJEMPLO 17

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



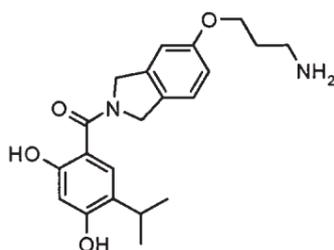
- 5 Una solución de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoico (Preparación B10) (0.451 g, 1.2 mmol), EDC (0.276 mg, 1.44 mmol), HOAt (0.196 mg, 1.44 mmol), trietilamina (0.5 ml, 3.6 mmol) y 5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol (0.187 g, 1.2 mmol) (Preparación C3) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se evaporó bajo vacío. El material crudo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo dos veces con NaHCO<sub>3</sub> saturado, los productos orgánicos se lavaron con agua tres veces, luego se evaporaron bajo 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]<sup>+</sup> 512

- 15 Se agregó tricloruro de boro (1M en DCM) gota a gota 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, luego se agitó a 0 °C durante 1 hora, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante unas 3 horas adicionales. La reacción se detuvo con hielo, se sometió a partición entre DCM y agua. La capa de DCM se secó (MgSO<sub>4</sub>), se evaporó bajo vacío, luego se purificó por cromatografía de columna instantánea en sílica 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

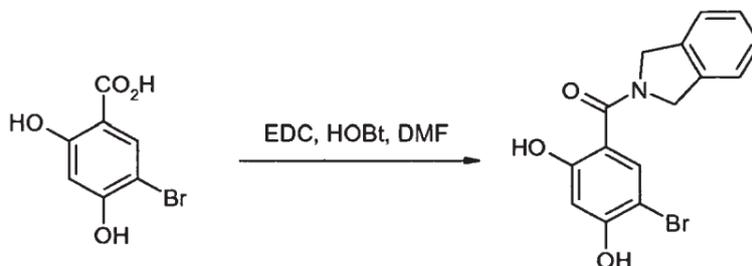
5 Síntesis de [5-(3-amino-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona hidrocloreuro (Compuesto comparativo no dentro de la fórmula (VII))



10 Una solución de {tert-butil éster del ácido 3-[2-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-benzoil)-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), luego se agitó a temperatura ambiente durante 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.

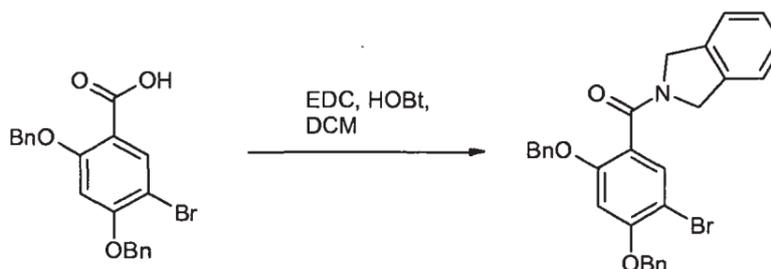
#### 15 EJEMPLO 19

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

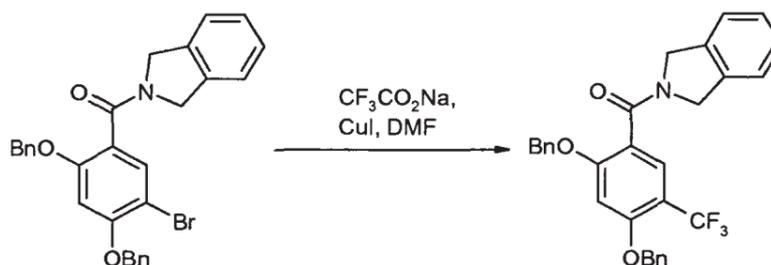


20 Una solución de ácido 5-bromo-2,4-dihidroxi-benzoico (520 mg, 2.33 mmol) en DMF (5 ml) se trató con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (471 mg, 2.45 mmol), luego HOBt (362 mg, 2.68 mmol). Después de 25 minutos, se añadió 2,3-dihidro-1H-isoindol (0.5 ml, 2.63 mmol), luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se eliminó *in vacuo*, luego el residuo se tomó en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1N, solución de bicarbonato de sodio saturado y salmuera, luego 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.

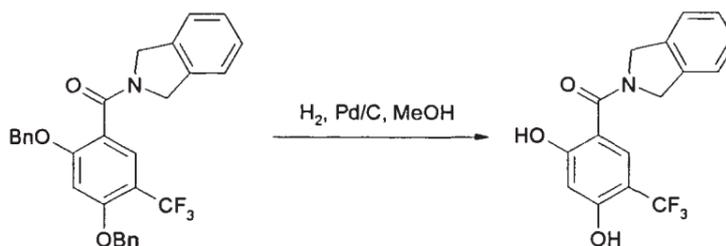
## EJEMPLO 20

(1,3-Dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-trifluorometil-fenil)-metanona20A. (2,4-Bis-benciloxi-5-bromo-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona

- 5 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 instantánea sobre sílica (gradiente acetato de etilo/petrol, 0 – 20%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco cristalino (501 mg, 39%). <sup>1</sup>H NMR (metanol-d<sub>4</sub>) 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]<sup>+</sup> 514/516.

10 20B. (2,4-Bis-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona

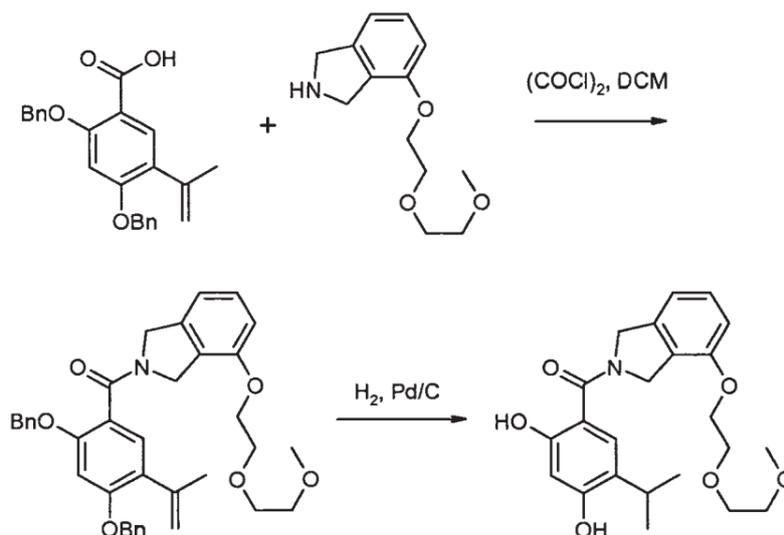
- 15 Una mezcla de (2,4-bis-benciloxi-5-bromo-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona (491 mg, 0.95 mmol), trifluoroacetato de sodio (649 mg, 4.8 mmol) y yoduro de cobre (I) (364 mg, 1.91 mmol) se secó bajo vacío (0.04 mbar) durante 6 horas. El matraz se purgó con nitrógeno, se añadió DMF (5 ml) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 17 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y se filtró a través de Celita, enjuagando con DCM. El filtrado se concentró hasta secarse y el residuo se purificó parcialmente por cromatografía instantánea en sílica (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%). <sup>1</sup>H NMR (metanol-d<sub>4</sub>) 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]<sup>+</sup> 504.

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

- 25 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) durante 4 horas. Se añadió una porción adicional del catalizador (31 mg) y la hidrogenación continuó durante 1.5 horas adicionales. La mezcla se filtró a

través de Celita, eluyendo con metanol, después el filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (91 mg, cuant.).  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 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:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  324.

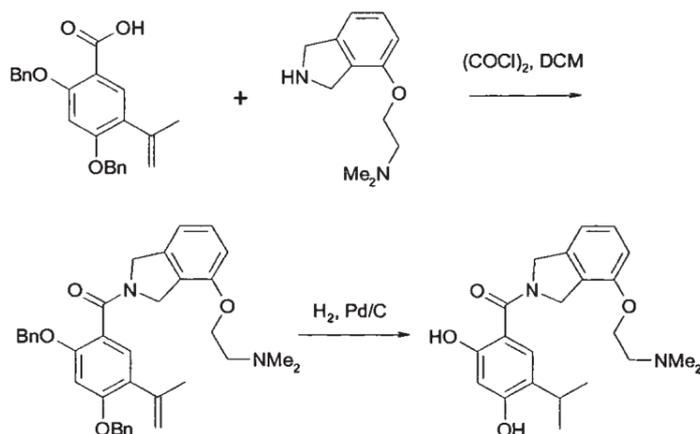
## EJEMPLO 21

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

10 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 y luego se trató con cloruro de oxalilo (112  $\mu\text{l}$ , 1.28 mmol). Después de 2 horas la mezcla se concentró *in vacuo*, luego fue sometido a azeotropía con tolueno. El cloruro ácido resultante se disolvió en DCM (4 ml) y se añadió a una  
 15 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 ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró para dar un residuo negro. Este se purificó parcialmente por cromatografía instantánea en sílica (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 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) durante 3 horas. Se añadió una porción adicional del catalizador (12 mg) y la hidrogenación continuó durante 7 horas adicionales. La mezcla se filtró a través de Celita, eluyendo con metanol, luego el filtrado se concentró *in vacuo* 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).  $^1\text{H NMR}$  (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  $\text{H}_2\text{O}$ , 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  $\text{MeOH}$ , m), 3.20 (1H, sept), 1.21 (6H, d). MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  416.

## EJEMPLO 22

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

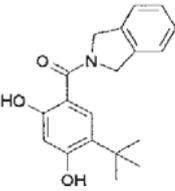
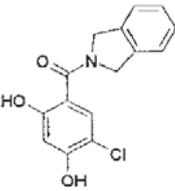
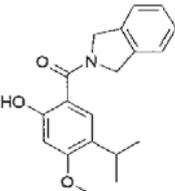
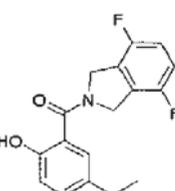
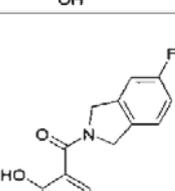
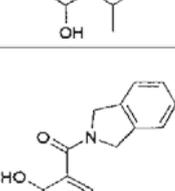
5 Una solución de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoico (189 mg, 0.50 mmol) y DMF (1 gota, cat.) en DCM (5 ml) se enfrió en hielo luego se trató con cloruro de oxalilo (112  $\mu$ l, 1.28 mmol). Después de 2 horas la mezcla se concentró *in vacuo*, luego es sometido a azeotropía con tolueno. El cloruro ácido resultante se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió a una solución de [2-(2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloxi)-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 sílica (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.

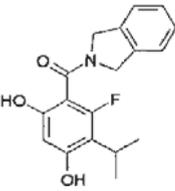
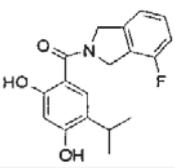
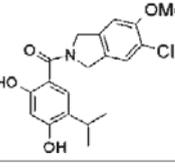
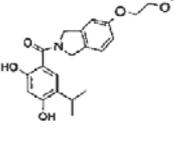
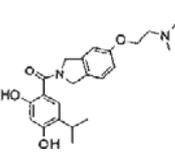
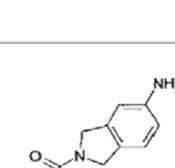
15 Una solución de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona en metanol (5 ml) se hidrogenó a presión atmosférica sobre 10% paladio sobre carbón (40 mg) durante 22 horas. La mezcla se filtró a través de Celita, eluyendo con metanol, luego el filtrado se concentró *in vacuo* para dar un residuo el cual se purificó por HPLC preparativa (método ácido). Esto proporcionó la sal de formiato 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:  $[M+H]^+$  385.

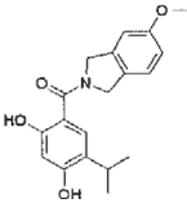
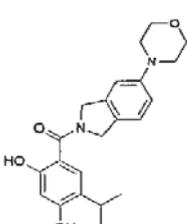
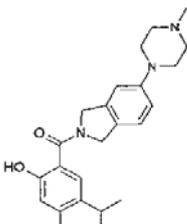
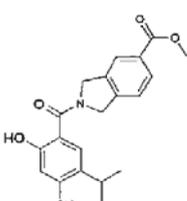
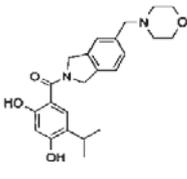
20 EJEMPLOS 24 A 47

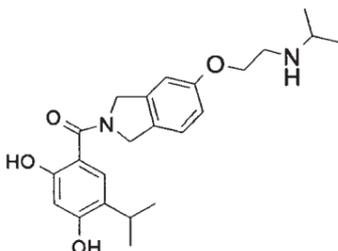
Seguendo los métodos descritos anteriormente, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 24 a 47.

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	$^1H$ 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

Número del Ejemplo	Compuesto	Nombre Químico	Método	Datos de la RMN	M.S.
25		(5-terc-butil-2,4-dihidroxifenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	A2 y A5 . A partir de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-terc-butil-benzoico e isoindolina	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 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] <sup>+</sup> 312
26		(5-Cloro-2,4-dihidroxifenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	A2 y A3. A partir de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-cloro-benzoico e isoindolina	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 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] <sup>+</sup> 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	H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 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] <sup>+</sup> 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	H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 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] <sup>+</sup> 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]	H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 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] <sup>+</sup> 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	H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 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, m), 1.11 (3H, d), 0.84 (3H, d); <sup>19</sup> F NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 19.3	MS: [M+H] <sup>+</sup> 316

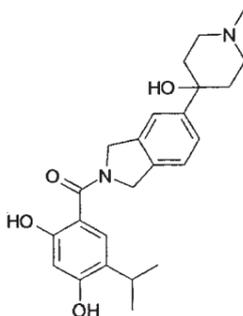
Número del Ejemplo	Compuesto	Nombre Químico	Método	Datos de la RMN	M.S.
31		(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-fluoro-4,6-dihidroxi-3-isopropilfenil)-metanona	A8. A partir de (1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-metanona	H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.03 (1H, br s), 7.40-7.35 (2H, 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), 1.03 (6H, m); <sup>19</sup> F NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 24.9	MS: [M+H] <sup>+</sup> 316
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 <sub>6</sub> ) 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] <sup>+</sup> 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	<sup>1</sup> H NMR (Me-d <sub>3</sub> -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] <sup>+</sup> 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 <sub>6</sub> ) 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] <sup>+</sup> 372
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 <sub>6</sub> ) 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, 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)	MS: [M+H] <sup>+</sup> 385
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-isopropilbenzoico (Preparación B5) y 5-nitro-isoindolina.TFA (C5 pero omitiendo la etapa de hidrogenación)	H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 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] <sup>+</sup> 313

Número del Ejemplo	Compuesto	Nombre Químico	Método	Datos de la RMN	M.S.
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.	HNMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 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] <sup>+</sup> 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).	H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 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] <sup>+</sup> 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.	H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 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] <sup>+</sup> 396
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 <sub>6</sub> ) 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] <sup>+</sup> 356
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 <sub>6</sub> ) 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] <sup>+</sup> 397

EJEMPLO 48Síntesis de (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-isopropilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona

5 A una suspensión de clorhidrato de [5-(3-amino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona (Ejemplo 57) (250 mg, 0.702 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10ml) se añadió acetona (62  $\mu$ l, 0.842 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (178 mg, 0.842 mmoles) y ácido acético (48  $\mu$ l, 0.842 mmoles) y luego se calentó a 60°C durante 24 horas. A la mezcla de reacción se añadió adicionalmente acetona (52  $\mu$ l, 0.702 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (149 mg, 0.702 mmoles) y ácido acético (40  $\mu$ l, 0.702 mmoles) y se calentó a 60°C durante unas 2 horas adicionales.

10 La mezcla de reacción se filtró entonces y el licor madre se purificó por cromatografía instantánea [Biotage SP4: 25M, rata 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 marrón claro (140mg, 50%).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup> 399.

EJEMPLO 5015 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 tert-butil éster del ácido 5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico

20 Una mezcla de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol (1.26 g; 6.4 mmol), di-tert-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 sometió a partición entre EtOAc y salmuera, la capa de EtOAc se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. La purificación por cromatografía de columna instantánea usando una Biotage SP4 (40S, 40 ml/min) eluyendo con 0% a 5% MeOH / DCM dio 695 mg de tert-butil éster del ácido 5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico como una goma color marrón.  $^1\text{H}$ NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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 tert-butil éster del ácido 5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico

25 0.69 ml de n-Butil litio (2.5M solution en hexano) se añadió gota a gota a una solución agitada de tert-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 durante 50 minutos, luego se añadió 1-metil-4-piperidona (212  $\mu$ l; 1.2 equiv.) y se agitó a -78°C por unos 60 minutos adicionales, después se calentó hasta la temperatura ambiente. La reacción se detuvo con solución de cloruro de amonio saturado, luego se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado,

30 salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. La purificación por cromatografía de columna instantánea en SiO<sub>2</sub>, elución en gradiente de 0% a 10% amoniaco metanólico 2M/DCM dio 111 mg de tert-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

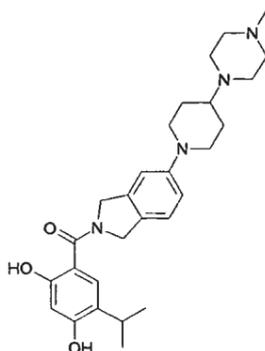
Una solución de tert-butil éster del ácido 5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (107 mg; 0.32 mmol) en THF (4 ml) se trató con ácido clorhídrico concentrado (1.5 ml) después se calentó a reflujo durante 4 horas, luego se evaporó y se evaporó nuevamente con tolueno para dar dihidrocloruro de 4-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-1-metil-piperidin-4-ol 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.), luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta solución se añadió luego a una mezcla de dihidrocloruro de 4-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-1-metil-piperidin-4-ol (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 durante 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 (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. La purificación por cromatografía de columna instantánea en SiO<sub>2</sub>, 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. <sup>1</sup>H NMR (Me-d<sub>3</sub>-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]<sup>+</sup> 411.

EJEMPLO 51Síntesis de (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona51A. 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 durante la noche, luego se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con HCl 2M, luego NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó (MgSO<sub>4</sub>) 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-tert-butilfosfina

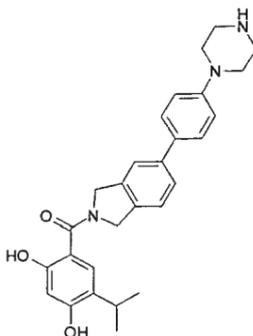
(6 mg; 5 mol%), tris(dibencilideno)paladio(0) (10 mg; 2.5 mol%) y tert-butóxido de sodio (50 mg; 1.4 equiv.), luego se calentó a 120°C durante 30 minutos en un sintetizador por microondas Explorer de CEM. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. La purificación por cromatografía de columna instantánea (Biotage SP4 – 25S, 25 ml/min) eluyendo con DMAW 240–120–90 seguido por la evaporación del producto que contiene las fracciones 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. clorhidrato de (2,4-dihidro-5-isopropil-fenil)-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona hidrocloreuro

Una solución de sal del ácido acético (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona en metanol (10 ml) se trató con 10% paladio sobre carbono (húmedo), se hidrogenó a presión y temperatura ambiente durante la noche, luego se filtró y se evaporó. El compuesto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (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, luego se evaporaron y se evaporaron nuevamente con metanol y se secaron bajo alto vacío a 60°C durante la noche. El clorhidrato de (2,4-Dihidroxi-5-isopropil-fenil)-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona se aisló como un sólido color crema (62 mg). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup> 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 tert-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

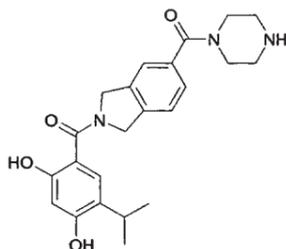
Una mezcla de (2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-fenil)-(5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona (240 mg, 0.43 mmol), carboxilato de t-butil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina (210 mg, 1.25 equiv.), bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0) (12.5 mg, 2.5 mol%) y carbonato de potasio (350 mg, 6 equiv.) en tolueno/agua/etanol (1 ml: 1 ml: 4 ml) se calentó a 135°C durante 30 minutos en un sintetizador por microondas Explorer de CEM. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. La purificación por cromatografía de columna instantánea (Biotage SP4 – 25S, 25 ml/min) eluyendo con 1:3 luego 1:1 EtOAc/E. P. La evaporación de las fracciones que contienen el producto dio 85 mg de tert-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]<sup>+</sup> 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 tert-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 hidrocloreuro después de cromatografía de columna instantánea (Biotage SP4, 25S) eluyendo con DMAW 240–120–90 y evaporación a partir de EtOAc / HCl saturado. <sup>1</sup>H NMR (Me-d<sub>3</sub>-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]<sup>+</sup> 458.

## EJEMPLO 54

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



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

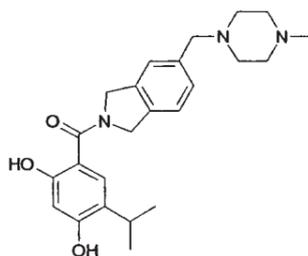
Una solución de ácido 2-(2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico (Preparación D6) (0.5 g, 0.96 mmol), EDC (0.22 g, 1.15 mmol), HOBT (0.196 g, 1.15 mmol) y BOC piperazina (0.117 ml, 1.06 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente por 48 horas, después se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

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

Hidrogenación como en el Método A5 para dar (0.2 g, 0.30 mmol) tert-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, luego se trató con EtOAc/HCl saturado, se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, la reacción se diluyó con éter, el sólido se filtró para dar 0.19 g de clorhidrato de (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(piperazina-1-carbonil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona. <sup>1</sup>H NMR (Me-d<sub>3</sub>-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: [M+H]<sup>+</sup> 410.

## EJEMPLO 55

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



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

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<sub>3</sub>N (1ml, 6.78mmol) y N,O-clorhidrato de dimetilhidroxilamina (0.36 g, 3.72 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, luego se evaporó bajo vacío. El material crudo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo dos veces con NaHCO<sub>3</sub> saturado, los productos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, luego 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]<sup>+</sup> 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 LiAlH<sub>4</sub>/THF (0.3ml, 0.3mmol), se agitó 1 hora, se añadió adicionalmente LiAlH<sub>4</sub> (0.05ml), luego se agitó durante 30 minutos. La reacción se detuvo con solución de KHSO<sub>4</sub> saturado, se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para dar 0.2 g de 2-(2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbaldehído. MS: [M+H]<sup>+</sup> 504.

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

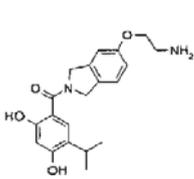
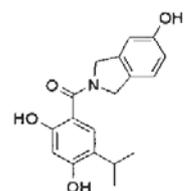
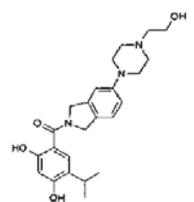
A una solución de 2-(2,4-bis-benciloxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbaldehído (0.316 g, 0.63 mmol) y n-metil piperazina (63 mg, 0.63 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se añadió AcOH (38 mg 0.63 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0.28 g, 1.33 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se detuvo con agua, las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los productos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), 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]<sup>+</sup> 588.

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

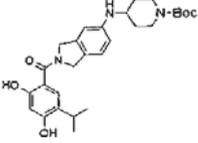
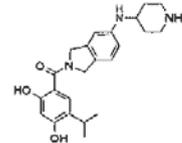
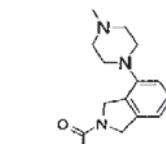
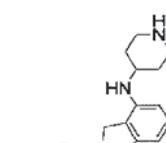
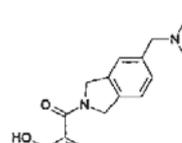
La hidrogenación se llevó a cabo usando el Método A5 pero con la adición de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv.) en MeOH/H<sub>2</sub>O [9.1]. Después de la evaporación del metanol, la reacción se diluyó con agua, se neutralizó usando HCl 1M y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x2). Los productos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron bajo 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]<sup>+</sup> 410. <sup>1</sup>H NMR (Me-d<sub>3</sub>-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).

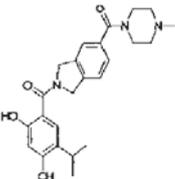
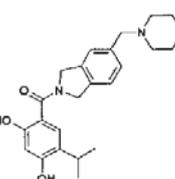
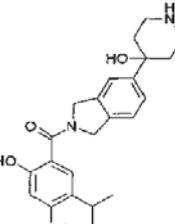
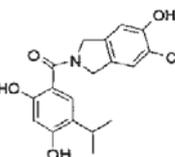
**EJEMPLOS 57 A 74**

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).	<sup>1</sup> H NMR (Me-d <sub>3</sub> -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] <sup>+</sup> 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.	<sup>1</sup> H NMR (Me-d <sub>3</sub> -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] <sup>+</sup> 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.	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 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] <sup>+</sup> 426

Número del Ejemplo	Compuesto	Nombre Químico	Método	Datos de la RMN	M.S.
60		(2,4-Dihidroxi-5-isopropilfenil)-[5-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	Como para el Ejemplo 51, usando 4-morfolino-piperidina en la reacción de Buchwald.	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)	MS: [M+H] + 466
61		(2,4-Dihidroxi-5-isopropilfenil)-[5-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	Como para el Ejemplo 51, usando 4-amino-1-metilpiperidina en la reacción de Buchwald.	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 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.	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 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).	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 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

Número del Ejemplo	Compuesto	Nombre Químico	Método	Datos de la RMN	M.S.
64		terc-Butil éster del ácido 4-[2-(2,4-dihidroxi-5-isopropilbenzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamino]-piperidina-1-carboxílico	Como para el Ejemplo 51, usando 1-Boc-4-amino-piperidina en la reacción de Buchwald.	<sup>1</sup> H NMR (Me-d <sub>3</sub> -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), 1.15 (6H, d)	MS: [M+H] <sup>+</sup> 496
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).	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 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] <sup>+</sup> 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.	<sup>1</sup> H NMR (Me-d <sub>3</sub> -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] <sup>+</sup> 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).	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 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] <sup>+</sup> 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)	<sup>1</sup> H NMR (Me-d <sub>3</sub> -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] <sup>+</sup> 355

Número del Ejemplo	Compuesto	Nombre Químico	Método	Datos de la RMN	M.S.
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	<sup>1</sup> H NMR (Me-d <sub>3</sub> -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] <sup>+</sup> 424
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-piperazina-1-ilmetil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona (Ejemplo 56) excepto que se usa piperidina en lugar de N-metil-piperazina.	<sup>1</sup> H NMR (Me-d <sub>3</sub> -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] <sup>+</sup> 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.	<sup>1</sup> H NMR (Me-d <sub>3</sub> -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] <sup>+</sup> 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.	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) 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] <sup>+</sup> 348

## EJEMPLO 75\*

(5-Cloro-2,4-dihidroxi-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona75A. tert-Butil éster del ácido 5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico

5

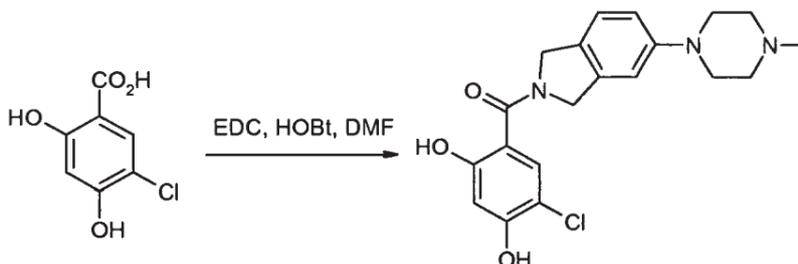
Tert-Butil éster del ácido 5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (2.97 g, 10 mmol) se secó de forma azeotrópica por evaporación a partir de tolueno. Se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (228 mg, 0.25 mmol), 2-(di-tert-butilfosfino)bifenil (149 mg, 0.50 mmol) y tert-butoxido de sodio (1.34 g, 13.9 mmol) y el matraz se purgó con nitrógeno. Se añadieron tolueno (25 ml), luego N-metilpiperazina (1.33 ml, 12 mmol) y la mezcla se calentó hasta 80°C durante 2 horas. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter, se filtró a través de Celita y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía instantánea en sílica (2M amoniaco metanólico/diclorometano, gradiente 1% a 3%). Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón (1.45g, 46%). <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) 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]<sup>+</sup> 318.

10

15 75B. dihidrocloruro de 5-(4-Metil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

tert-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) durante 24 horas. La concentración *in vacuo* proporcionó el compuesto del título cuantitativamente, el cual se usó directamente en la reacción de acoplamiento. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup> 218.

20

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 clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (179 mg, 0.93 mmol), luego HOBt (126 mg, 0.93 mmol). Después de 45 min, la solución del ácido activado se añadió a una mezcla de dihidrocloruro de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol (290 mg, 0.78 mmol) y trietilamina (0.28 ml, 2 mmol), luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se eliminó *in vacuo*, luego el residuo se sometió a partición entre acetato de etilo y agua (×3). Cada extracto se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado y salmuera, luego se secó (MgSO<sub>4</sub>), se combinó y se concentró. Quedó algún material insoluble y este se disolvió en ácido clorhídrico 1N y metanol, luego se combinó con los extractos orgánicos. El pH se ajustó hasta 14 con hidróxido de sodio sólido y la mezcla se dejó reposar durante la noche. El pH se ajustó hasta 7 con ácido clorhídrico 1N y el precipitado resultante se filtró, luego se sometió a purificación por HPLC

25

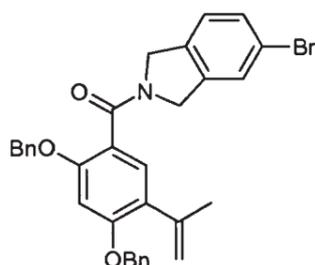
30

preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido rojo. Este se convirtió a su sal de clorhidrato mediante tratamiento con HCl 4M en dioxano, concentración *in vacuo* y trituración con éter lo cual dieron un sólido marrón (91 mg, 27%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup> 386/388.

## 5 EJEMPLO 76

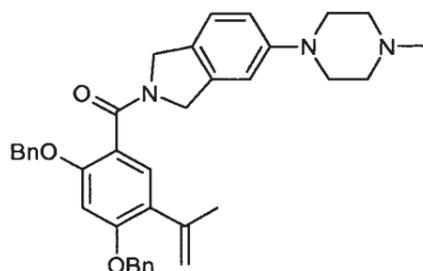
(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-di-hidro-isoindol-2-il]-metanona

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



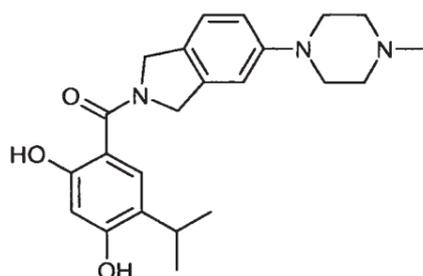
10 El acoplamiento de ácido 2,4-bis-benciloxi-5-isopropenil-benzoico (5.0 g, 13.4 mmol) (Preparación B9) y 5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol (Preparación C20) se completó de acuerdo con el Método A4, usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como el solvente de reacción para dar el compuesto del título (8.34 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



15 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), *tert*-butóxido de sodio (2.17 g, 22.5 mmol) y 1-metil-piperazina (2.16 ml, 19.5 mmol) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió tolueno anhidro (100 ml). La mezcla se llevó hasta 80 °C y se calentó a esta temperatura durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar hasta 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 *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía de columna usando un eluyente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-DMAW 120 (1:0 – 0:1) para dar el compuesto del título (9.39 g) como una goma de color rojo.

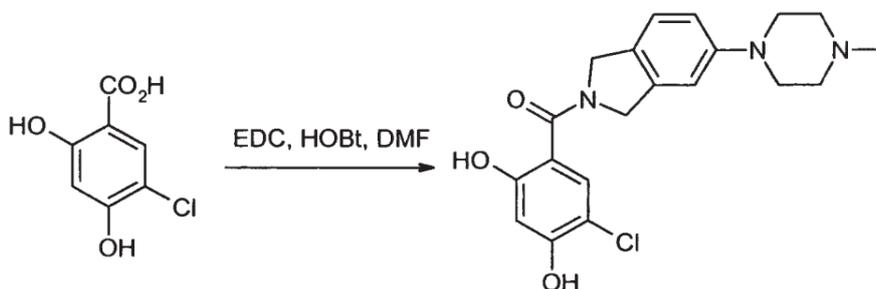
76C. (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-di-hidro-isoindol-2-il]-metanona



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) durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un tapón de celita y se redujeron *in vacuo* 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 durante 2 horas y el sólido formado se recogió por filtración y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título como su sal de clorhidrato (2.64 g) como un sólido blanco.

#### EJEMPLO 77

10 (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 clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (179 mg, 0.93 mmol), luego HOBt (126 mg, 0.93 mmol). Después de 45 minutos, la solución del ácido activado se añadió a una mezcla de dihidrocloruro de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol (290 mg, 0.78 mmol) y trietilamina (0.28 ml, 2 mmol), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se eliminó *in vacuo*, luego el residuo se sometió a partición entre acetato de etilo y agua (×3). Cada extracto se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado y salmuera, después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se combinó y se concentró. Quedó algún material insoluble y este se disolvió en ácido clorhídrico 1N y metanol, luego se combinó con los extractos orgánicos. El pH se ajustó hasta 14 con hidróxido de sodio sólido y la mezcla se dejó reposar durante la noche. El pH se ajustó hasta 7 con ácido clorhídrico 1N y el precipitado resultante se filtró, luego se sometió a purificación por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido rojo. Este se convirtió a su sal de clorhidrato mediante tratamiento con HCl 4M en dioxano, concentración *in vacuo* y trituración con éter lo cual dio un sólido marrón (91 mg, 27%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup> 386/388.

#### 25 EJEMPLO 78

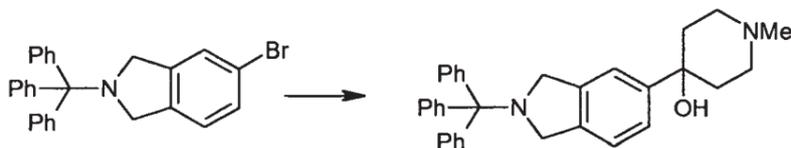
Síntesis alternativa de (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona

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



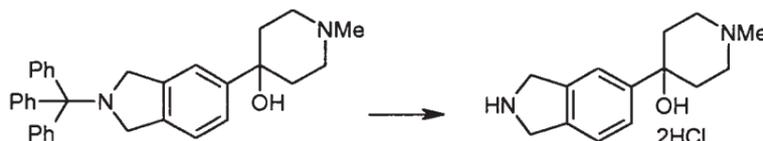
30 Se agregó cloruro de tritilo (2.30 g, 8.23 mmol) a una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol (1.64 g, 8.23 mmol) y trietilamina (1.4 ml, 9.9 mmol) en diclorometano (20 ml). Después de 18 horas el solvente se eliminó *in vacuo*, el residuo se tomó en acetato de etilo y se lavó con agua (×2) y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica 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%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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: Ph<sub>3</sub>C<sup>+</sup> 243.

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



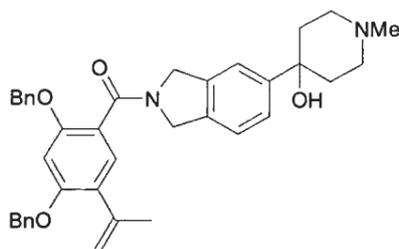
Bajo nitrógeno, se enfrió una solución de 5-bromo-2-trítíl-2,3-dihidro-1H-isoindol (2.03 g, 4.6 mmol) en THF (20 ml) hasta -78°C. Se añadió solución de n-butil litio (2.5M en hexanos, 2.0 ml, 5 mmol) durante 5 minutos, luego, después de 10 minutos, se añadió 1-metil-4-piperidona gota a gota. Después de una hora adicional, el baño de enfriamiento se eliminó y la reacción se detuvo con solución de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, luego la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instnatánea en sílica (elución en gradiente con 2M amoniaco metanólico/diclorometano, 0% a 5%) para proporcionar 1-metil-4-(2-trítíl-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-piperidin-4-ol como una espuma rosa (1.25 g, 57%). <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) 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: [M+H]<sup>+</sup> 475.

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



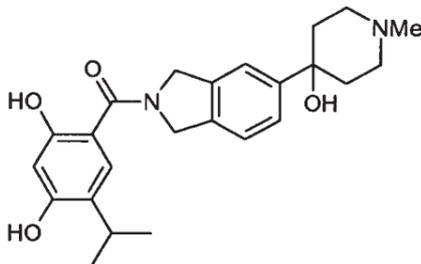
Una mezcla de 1-metil-4-(2-trítíl-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-piperidin-4-ol (1.42 g, 3.0 mmol), ácido clorhídrico 5N (5 ml) y metanol (10 ml) se colocó bajo nitrógeno, luego se calentó hasta reflujo durante 80 minutos. Después de enfriar, la mezcla se concentró *in vacuo* para eliminar el metanol, se diluyó con agua y se lavó con acetato de etilo (x2). La fase acuosa se concentró hasta secarse para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento cuantitativo como un sólido negro. <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) 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), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (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 dihidrocloruro de 4-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-1-metil-piperidin-4-ol (1.22 g, 4.0 mmol) en DMF (5 ml) y trietilamina (1.4 ml, 10 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas, después se concentró *in vacuo*. 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, luego los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de bicarbonato de sodio y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía instnatánea (elución en gradiente con 2M amoniaco metanólico/diclorometano, 2% a 10%) para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color marrón (1.62 g, 69%). <sup>1</sup>H NMR (metanol-d<sub>4</sub>) 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: [M+H]<sup>+</sup> 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.

#### ACTIVIDAD BIOLÓGICA

##### EJEMPLO 80

#### 10 Calorimetría de titulación isotérmica

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

Los experimentos de calorimetría de titulación isotérmica (ITC) se realizaron con un calorímetro de titulación VP-ITC (Microcal Inc., Northampton, MA, Estados Unidos). La clonación, expresión, y purificación del dominio terminal N de la Hsp90 $\alpha$  humana se realizaron de acuerdo con los métodos publicados (Jez, J.M. et al., Chem Biol. abril 2003;10(4):361-8.) Las soluciones del dominio terminal N de la Hsp90 $\alpha$  y el compuesto se prepararon en un regulador que comprende Tris 25 mM, NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, TCEP 1 mM, DMSO al 5%, pH 7.4. Todas las soluciones se filtraron y desgasificaron antes de que se llevara a cabo una titulación. 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 titulación 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<sub>d</sub>) durante un amplio rango de afinidades. Para los compuestos enlazantes más débiles 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  $\mu$ 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<sub>d</sub> en el intervalo de 20-0.004  $\mu$ M el experimento se configuró de manera que la concentración del sitio de enlace dividida por K<sub>d</sub> (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  $\mu$ M y la concentración del ligando en la jeringa de inyección estaba en el intervalo de 50-1500  $\mu$ 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<sub>d</sub> < 4 nM realizando la titulación en la presencia de un competidor enlazante 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, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 25, 26, 27, 28, 29, 32, 33, 34, 36, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 48, 50, 51, 52, 54, 55, 59, 60, 61, 62, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 72, 73, 74 y 75 se probaron y se encontró que tenían valores de K<sub>d</sub> de menos de 1 micromolar.

Los compuestos de los ejemplos 5, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 25, 26, 27, 28, 29, 32, 33, 34, 36, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 48, 50, 51, 54, 55, 59, 60, 61, 62, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 72, 73, 74 y 75 tienen valores de K<sub>d</sub> de menos de 0.1 micromolar y la mayoría de estos compuestos tienen valores de K<sub>d</sub> de menos de 0.01 micromolar.

EJEMPLO 81Actividad anti-proliferativa

5 Las actividades antiproliferativas 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 pozos 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 durante 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 durante 96 horas antes de la adición de los compuestos inhibidores durante 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 (European Collection of cell Cultures).

15 Los compuestos de los ejemplos 5, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 21, 22, 25, 28, 29, 32, 33, 34, 36, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 48, 50, 51, 52, 54, 55, 59, 60, 61, 62, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 72, 74 y 75 se probaron y se encontró que tienen valores IC<sub>50</sub> de menos de 1 micromolar contra la línea celular HCT116.

FORMULACIONES FARMACÉUTICASEJEMPLO 82(i) Formulación de tabletas

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

(ii) Formulación de cápsulas

25 Una formulación de cápsula se prepara mezclando 100 mg de un compuesto de la Fórmula (VII) con 100 mg de lactosa y vertiendo 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 (VII) (por ejemplo, en forma de sal) en agua que contiene propilenglicol al 10% para dar una concentración del compuesto activo de 1.5 % en peso. La solución es entonces esterilizada por filtración, se vierte en una ampolla y se sella.

(iv) Formulación inyectable II

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

(v) Formulación inyectable III

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

(vi) Formulación inyectable IV

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

(vii) Formulación de inyección subcutánea

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

5 (viii) Formulación liofilizada

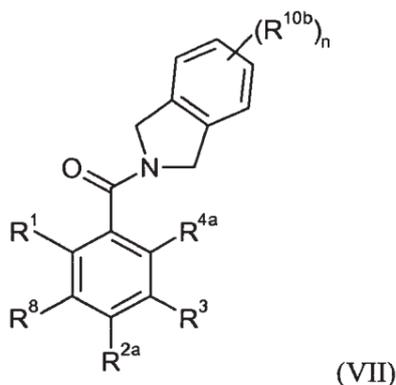
10 Alícuotas del compuesto formulado de la fórmula (VII) se colocan en viales de 50 ml y se liofilizan. Durante la liofilización, las composiciones se congelan usando un protocolo de congelación de una etapa a (-45 °C). La temperatura se elevó a -10 °C para la hibridación, y luego se disminuyó a congelación a -45 °C, seguido por secado primario a +25 °C durante 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 (VII):



o una sal, solvato, tautómero o N--óxido del mismo;

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

5 R<sup>1</sup> es hidroxilo o hidrógeno;

R<sup>2a</sup> es hidroxilo o metoxi con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2a</sup> es hidroxilo;

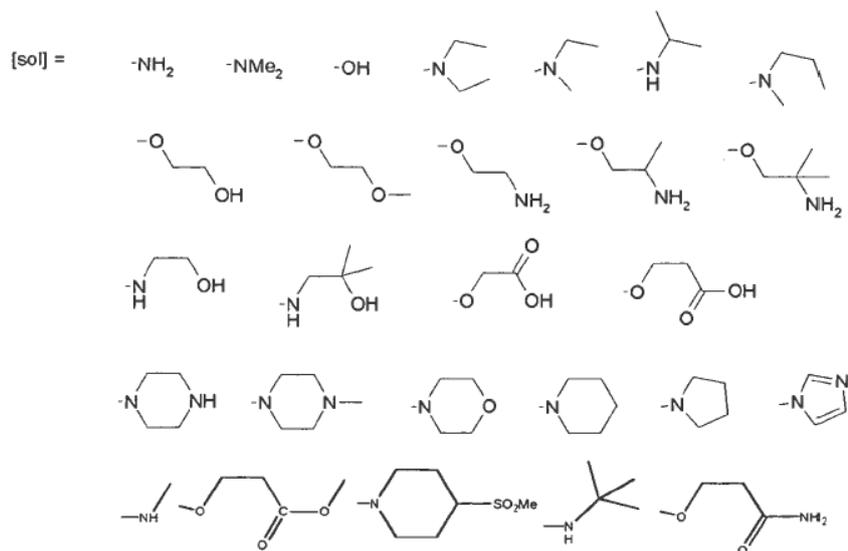
10 R<sup>3</sup> es seleccionado de hidrógeno; halógeno; ciano; C<sub>1-5</sub> hidrocarbilo y C<sub>1-5</sub> hidrocarbilo; en donde las unidades estructurales C<sub>1-5</sub> hidrocarbilo y C<sub>1-5</sub> hidrocarbilo son cada una opcionalmente sustituidas por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, C<sub>1-2</sub> alcoxi, amino, mono- y di-C<sub>1-2</sub> alquilamino, y grupos arilo y heteroarilo de 5 a 12 miembros de anillo;

R<sup>4a</sup> es seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro y metoxi;

R<sup>8</sup> es seleccionado de hidrógeno y flúor; y

15 R<sup>10b</sup> es seleccionado de un grupo consistente de halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, NH-C<sub>1-6</sub> alquilo, arilo, heteroarilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heterociclilo, O-heteroarilo, O-C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, O-heterocicloalquilo, C(=O)C<sub>1-6</sub> alquilo, C(=O)OC<sub>1-6</sub> alquilo, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)NHC<sub>1-6</sub> alquilo, C(=O)N(C<sub>1-6</sub> alquilo), NH(C<sub>1-6</sub> alquilo), N(C<sub>1-6</sub> alquilo)<sub>2</sub>, NHC(=O)C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>6</sub> arilo, OC<sub>6</sub> arilo, C(=O)C<sub>6</sub>arilo, C(=O)OC<sub>6</sub>arilo, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)NHC<sub>6</sub>arilo, C(=O)N(C<sub>6</sub> arilo)<sub>2</sub>, NH(C<sub>6</sub> arilo), N(C<sub>6</sub> arilo)<sub>2</sub>, NHC(=O)C<sub>6</sub> arilo, C<sub>5-6</sub> heterociclilo, OC<sub>5-6</sub> heterociclilo, C(=O)C<sub>5-6</sub> heterociclilo, C(=O)OC<sub>5-6</sub> heterociclilo, C(=O)NHC<sub>5-6</sub> heterociclilo, C(=O)N(C<sub>5-6</sub> heterociclilo)<sub>2</sub>, NH(C<sub>5-6</sub> heterociclilo), N(C<sub>5-6</sub> heterociclilo)<sub>2</sub>, NHC(=O)C<sub>5-6</sub> heterociclilo, C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>5-6</sub> arilo, S(=O)C<sub>1-6</sub> alquilo, S(=O)NH-C<sub>1-6</sub> alquilo y SO<sub>2</sub>NH-C<sub>1-6</sub> alquilo; y un grupo [sol], CH<sub>2</sub>[sol] o OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>[sol]

20 donde [sol] es seleccionado de los siguientes grupos



2. Un compuesto de la fórmula (VII) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R<sup>2a</sup> es hidroxilo.

3. Una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (VII) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal, solvato, tautómero o N-óxido del mismo, y uno o más de otros agentes terapéuticos.

5 4. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 3 en donde el uno o más de otros agentes terapéuticos se selecciona de:

- Inhibidores de la topoisomerasa I
- Antimetabolitos
- Agentes que tienen como objetivo la Tubulina

10 4. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 3 en donde el uno o más de otros agentes terapéuticos se selecciona de:

- Aglutinante de ADN e inhibidores de topoisomerasa II
- Agentes alquilantes
- Anticuerpos monoclonales
- Antihormonas
- Inhibidores de la transducción de señales

15 4. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 3 en donde el uno o más de otros agentes terapéuticos se selecciona de:

- Inhibidores de Proteasoma
- ADN metiltransferasa
- Citoquinas y retinoides
- Terapias dirigidas con Cromatina, por ejemplo, moduladores HDAC o HAT y
- Radioterapia.

20 5. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 4 en donde el compuesto de fórmula (VII) y uno o más de otros agentes terapéuticos son administrados simultáneamente o secuencialmente.

6. Una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5 en donde R<sup>3</sup> es isopropilo o tert-butilo.

7. Una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6 en donde para el compuesto de fórmula (VII):

- R<sup>8</sup> es hidrógeno; y/o

5 - R<sup>4a</sup> es hidrógeno; y/o

- R<sup>3</sup> es isopropilo.

8. Una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7 en donde el compuesto de fórmula (VII) es:

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

(5-ciclopropilo-2,4-dihidroxi-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;

10 (5-sec-butilo-2,4-dihidroxi-fenil)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-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;

(5-tert-butilo-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;

15 (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;

clorhidrato de (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-(4-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;

(5-cloro6-metoxi-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-metanona;

20 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-metoxi-etoxi)-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;

25 (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;

(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-(5-morfolin-4-ilmetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;

(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(2-isopropilamino-etoxi)-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;

30 (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;

clorhidrato de (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(piperazin-1-carbonil)-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;  
 [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;
- 5 (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;  
 tert butil éster del ácido 4-[2-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamino]-piperidin-1-carboxílico;
- 10 (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;  
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona;
- 15 (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;  
 (5-cloro2,4-dihidroxi-fenil)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il] metanona;  
 (5-cloro6-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
- 20 (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 del mismo.
9. Una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7 en donde el compuesto de fórmula (VII) 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;
- 25 (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; o  
 (2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-(5-dimetilaminometil-1,3-dihidroisoindol-2-il)-metanona;
- 30 o sales, solvatos, N-óxidos y tautómeros del mismo.
10. Una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7 en donde el compuesto de fórmula (VII) 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;

5 o sales, solvatos o tautómeros del mismo.

11. Una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7 en donde el compuesto de fórmula (VII) 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.

10 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11

-para uso en medicina; o

para uso en la profilaxis o tratamiento de un estado de enfermedad o condición mediada por Hsp90 o para uso en aliviar o reducir la incidencia de un estado de enfermedad o condición mediada por Hsp90; o

15 - para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición que comprende o que surge de crecimiento celular anormal en un mamífero, o para uso en aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad o condición que comprende o que surge de crecimiento celular anormal en un mamífero; o

20 - para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo seleccionado de un carcinoma de la vejiga, seno, colon, riñón, epidermis, hígado, pulmón, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cérvix, tiroides, próstata, sistema gastrointestinal, o la piel; un tumor hematopoyético de linaje linfoide; un tumor hematopoyético de linaje mieloides; cáncer folicular de tiroides; un tumor de origen mesenquimal; un tumor del sistema nervioso central o periférico; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; queratoacantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi; o

25 - para uso en el tratamiento de un cáncer el cual es un cáncer de seno humano seleccionado de tumores primarios de seno, cáncer de seno con ganglios negativos, adenocarcinomas invasivos de los conductos del seno, cánceres de seno no endometrioides; o un linfoma de células del manto; o

- para uso en el tratamiento de un cáncer que se selecciona de leucemia, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, linfoma de células B, y es además opcionalmente seleccionado de la leucemia mielógena crónica y mieloma múltiple; o

30 - para uso en el tratamiento de un cáncer que se selecciona de cáncer de seno positivo a ErbB2, de próstata, de pulmón, y gástrico; cáncer de leucemia mieloides crónica; de próstata dependiente del receptor de andrógenos; leucemia mieloides aguda dependiente de Flt3; melanoma asociado con la mutación Braf; mieloma múltiple; mieloma múltiple refractario a velcade; y los tumores estromales gastrointestinal (GIST); o

35 - para uso en el tratamiento de un cáncer que se selecciona de mielomas múltiples y tipos de tumores refractarios a velcade; o

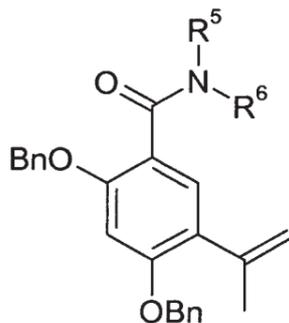
- para su uso en el tratamiento de infecciones virales, trastornos neurodegenerativos; enfermedad inflamatoria, incluyendo la artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedades relacionadas con la angiogénesis, incluyendo angiogénesis tumoral, psoriasis, artritis reumatoide, y retinopatía diabética; diabetes tipo I y tipo II; enfermedad cardíaca; enfermedades infecciosas; y enfermedades parasitarias; o

40 - para uso en inmunosupresión y el trasplante; o

- para uso en el tratamiento de carcinomas de pulmón seleccionados de adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (VII) en donde  $R^1$  y  $R^{2a}$  son ambos hidroxilo;  $R^{4a}$  y  $R^8$  son ambos hidrógeno y  $R^3$  es isopropilo; cuyo proceso comprende la hidrogenación de un compuesto de fórmula (XXVIII):

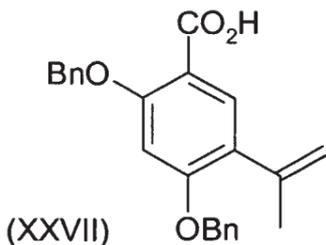


(XXVIII)

5

en donde  $NR^5R^6$  es la unidad estructural de isoindolina opcionalmente sustituida del compuesto de fórmula (VII).

15. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (XXVIII) tal como se define en la reivindicación 14, procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (XXVII):



(XXVII)

10 con un compuesto de la fórmula  $HNR^5R^6$  bajo condiciones de formación de amida