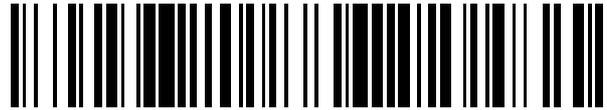


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 665**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2012 E 12715295 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.02.2016 EP 2697227**

54 Título: **Derivados de imidazol condensados útiles como inhibidores de IDO**

30 Prioridad:

15.04.2011 US 201161475788 P

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

12.05.2016

73 Titular/es:

**NEWLINK GENETICS CORPORATION (100.0%)
2901 South Loop Drive, Suite 3900
Ames, IA 50010-8646, US**

72 Inventor/es:

**MAUTINO, MARIO;
KUMAR, SANJEEV;
WALDO, JESSE;
JAIPURI, FIROZ;
KESHARWANI, TANAY y
ZHANG, XIAOXIA**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 569 665 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 imidazol condensados útiles como inhibidores de IDO

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Serie No. 61/475,788, presentada el 15 de abril, 2011.

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 La presente divulgación se refiere a compuestos y métodos para la inhibición de la indolamina 2,3-dioxigenasa; además la divulgación se refiere a métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por la indolamina 2,3-dioxigenasa.

Resumen de la técnica relacionada

15 El triptófano (Trp) es un aminoácido esencial requerido para la biosíntesis de proteínas, niacina y el neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (serotonina). La enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (también conocido como INDO o IDO) cataliza la primera y la velocidad de la etapa limitante en la degradación de L-triptófano en N-formil-quinurenina. En las células humanas, estimulación de IFN- γ induce la activación de IDO, lo que conduce a un agotamiento de Trp, deteniendo de este modo el crecimiento de patógenos intracelulares dependientes de Trp, tales como *Toxoplasma gondii* y *Chlamydia trachomatis*. La actividad de IDO también tiene un efecto antiproliferativo en muchas células tumorales, y la inducción de IDO se ha observado *in vivo* durante el rechazo de tumores alogénicos, indicando un posible papel de esta enzima en el proceso de rechazo de tumores.

20 Se ha observado que las células HeLa cocultivadas con linfocitos de sangre periférica (PBL) adquieren un fenotipo inmunoinhibitorio a través de la expresión inducida de la actividad de IDO. Se creía que una reducción en la proliferación de PBL tras el tratamiento con interleucina 2 (IL-2) resulta de IDO liberada por las células tumorales en respuesta a la secreción de IFN- γ por los PBL. Este efecto fue revertido por el tratamiento con 1-metil-triptófano (1MT), un inhibidor de IDO específico. Se propuso que la actividad de IDO en células tumorales puede servir para alterar las respuestas antitumorales (Logan, et al., 2002, *Immunology*, 105: 478-87).

25 Varias líneas de evidencia sugieren que IDO está implicada en la inducción de la tolerancia inmune. Estudios de embarazo de mamíferos, resistencia del tumor, infecciones crónicas y enfermedades autoinmunes han demostrado que las células que expresan IDO pueden suprimir las respuestas de células T y promover la tolerancia. El catabolismo de Trp acelerado se ha observado en enfermedades y trastornos asociados con la activación inmune celular, tales como infección, cáncer, enfermedades autoinmunes y el SIDA, así como durante el embarazo. Se propuso que IDO se induce crónicamente por la infección por VIH, y se incrementa aún más por infecciones oportunistas, y que la pérdida crónica de Trp inicia mecanismos responsables de caquexia, demencia y diarrea y posiblemente la inmunosupresión de los pacientes de SIDA (Brown, et al., 1991, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 294: 425-35). Con este fin, recientemente se ha demostrado que la inhibición de IDO puede mejorar los niveles de las células T específicas del virus y, de forma concomitante, reducir el número de macrófagos infectados por virus en un modelo de ratón de VIH (Portula et al., 2005, *Blood*, 106:2382-90).

30 Se cree que IDO desempeña un papel en los procesos de inmunosupresores para prevenir el rechazo fetal en el útero. Hace más de 40 años, se observó que, durante el embarazo, el embrión de mamífero distinto genéticamente sobrevive a pesar de lo que se podría predecir por la inmunología del trasplante de tejido (Medawar, 1953, *Symp. Soc. Exp. Biol.* 7: 320-38). La separación anatómica de la madre y el feto y la inmadurez antigénica del feto no puede explicar completamente la supervivencia del aloinjerto fetal. La atención reciente se ha centrado en la tolerancia inmunológica de la madre. Debido a que IDO se expresa por células de sincitiotrofoblasto humanas y la concentración de triptófano sistémica cae durante el embarazo normal, se planteó la hipótesis de que la expresión de IDO en la interfase materno-fetal es necesaria para prevenir el rechazo inmunológico de los aloinjertos fetales. Para probar esta hipótesis, los ratones embarazadas (con fetos singénicos o alogénicos) se expusieron a 1MT, y se observó un rápido, rechazo inducido por células T de todo embrión alogénico. Por lo tanto, al catabolizar el triptófano, el embrión de mamíferos parece suprimir la actividad de células T y se defiende por sí mismo contra el rechazo, y el bloqueo del catabolismo del triptófano durante el embarazo murino permite que las células T maternas causen el rechazo del aloinjerto fetal (Munn, et al., 1998, *Science* 281: 1191-3).

50 Otra prueba de un mecanismo de resistencia inmune tumoral basada en la degradación de triptófano por IDO proviene de la observación de que la mayoría de los tumores humanos expresan constitutivamente IDO, y que la expresión de

5 IDO por las células tumorales de ratón inmunogénicas impide su rechazo por los ratones preinmunizados. Este efecto se acompañó por una falta de acumulación de células T específicas en el sitio del tumor y se puede revertir en parte por el tratamiento sistémico de ratones con un inhibidor de la IDO, en ausencia de toxicidad notable. Por lo tanto, se sugirió que la eficacia de la vacunación terapéutica de pacientes con cáncer podría ser mejorada por la administración concomitante de un inhibidor de IDO (Uyttenhove et al., 2003, Nature Med., 9: 1269–74). También se ha demostrado que el inhibidor de IDO, 1–MT, puede actuar con sinergia con agentes quimioterapéuticos para reducir el crecimiento de tumores en ratones, lo que sugiere que la inhibición de IDO también puede aumentar la actividad antitumoral de las terapias citotóxicas convencionales (Muller et al., 2005, Nature Med, 11: 312–9).

10 Uno de los mecanismos que contribuyen a la falta de respuesta inmunológica hacia los tumores puede ser la presentación de antígenos tumorales por las APC huésped tolerogénicas. Un subconjunto de células presentadoras de antígeno (APC) que expresan IDO humanas, que coexpresan CD123 (IL3RA) y CCR6 y la proliferación de las células T inhibidas también se han descrito. Ambas células dendríticas positivas CD123 maduras e inmaduras suprimen la actividad de células T, y esta actividad supresora de IDO fue bloqueada por 1MT (Munn, et al., 2002, Science 297: 1867–70). También se ha demostrado que los ganglios linfáticos de drenaje de tumor de ratón (TDLN) contienen un subconjunto de células dendríticas plasmacitoides (pDC) que expresan constitutivamente niveles inmunosupresores de IDO. A pesar de que comprende solamente 0.5% de las células de ganglios linfáticos, *in vitro*, estas pDC suprimen potently las respuestas de células T a los antígenos presentados por las mismas pDC y también, de una manera dominante, suprimen las respuestas de células T a terceros antígenos presentados por las APC no supresoras. Dentro de la población de pDC, la mayoría de la actividad supresora mediada por IDO funcional segregada con un subconjunto novedoso pDC que coexpresan el marcador de linaje B CD19. Por lo tanto, se planteó la hipótesis de que la supresión mediada por IDO mediante pDC en TDLNs crea un microambiente local que es de forma potente supresor de la respuesta de las células T antitumorales huésped (Munn, et al., 2004, J. Clin. Invest., 114(2): 280–90).

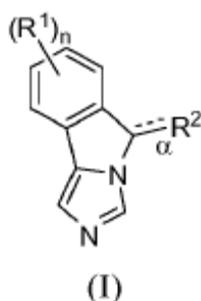
25 IDO degrada la unidad estructural indol de triptófano, serotonina y melatonina, e inicia la producción de metabolitos neuroactivos e inmunorreguladores, conocidos colectivamente como quinureninas. Al disminuir localmente el agotamiento del triptófano y el aumento de quinureninas proapoptóticas, IDO expresada por las células dendríticas (DC) puede afectar en gran medida la proliferación y la supervivencia de células T. La inducción de IDO en DC podría ser un mecanismo común de tolerancia delecional impulsado por las células T reguladoras. Debido a que tales respuestas tolerogénicas se puede esperar que operen en una variedad de condiciones fisiopatológicas, metabolismo del triptófano y producción de quinurenina podría representar una interfase fundamental entre los sistemas inmunitario y nervioso (Grohmann, et al., 2003, Trends Immunol., 24: 242–8).

30 Los inhibidores de molécula pequeña de IDO que se están desarrollando para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con IDO, tales como los descritos anteriormente. Por ejemplo, la publicación PCT WO 99/29310 reporta los métodos para alterar la inmunidad mediada por las células T que comprende la alteración de las concentraciones extracelulares locales de triptófano y los metabolitos de triptófano, utilizando un inhibidor de IDO, tales como 1–metil–DL–triptófano, p– (3–benzofuranilo) –DL–alanina, p– [3–benzo (b) tienilo] –DL–alanina, y 6–nitro–L–triptófano. Reportado en WO 03/087347, también publicado como la Patente Europea 1501918, son los métodos de preparación de células que presentan antígenos para aumentar o reducir la tolerancia de células T. Los compuestos que tienen actividad inhibidora de indolamina–2,3–dioxigenasa (IDO) se informan además en WO 2004/094409; y la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2004/0234623 se refiere a métodos de tratamiento de un sujeto con un cáncer o una infección por la administración de un inhibidor de indolamina–2,3–dioxigenasa en combinación con otras modalidades terapéuticas.

45 A la luz de los datos experimentales que indican un papel para IDO en inmunosupresión, resistencia del tumor y/o rechazo, infecciones crónicas, infección por VIH, SIDA (incluyendo sus manifestaciones tales como caquexia, demencia y diarrea), enfermedades o trastornos autoinmunes (tales como la artritis reumatoide), y tolerancia inmunológica y prevención del rechazo fetal en el útero, agentes terapéuticos dirigidos a la supresión de la degradación de triptófano mediante la inhibición de la actividad de IDO son deseables. Los inhibidores de IDO se pueden utilizar para activar las células T y por lo tanto mejorar la activación de células T cuando las células T se suprimen por el embarazo, cáncer o un virus tal como el VIH. La inhibición de la IDO también puede ser una estrategia de tratamiento importante para pacientes con enfermedades o trastornos neurológicos o neuropsiquiátricos tal como depresión. Los compuestos, composiciones y métodos en este documento ayudan a satisfacer la necesidad actual de moduladores de IDO.

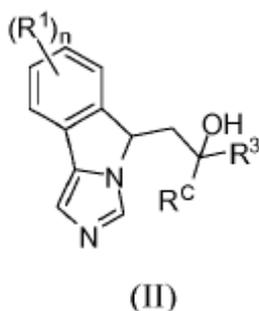
50 Resumen de la invención

En un aspecto, la invención comprende compuestos de acuerdo con la fórmula (I),



en donde R^1 , R^2 , n y α son cada uno definidos en este documento.

En otro aspecto, la invención comprende los compuestos de acuerdo con la fórmula (II),



5 en donde R^1 , R^3 , R^C , y n cada uno se define en este documento.

En otro aspecto se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente, diluyente, o portador farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de acuerdo con fórmula (I) o (II).

10 En otro aspecto de los métodos de divulgación se describen para (a) modular una actividad de indolamina 2,3-dioxigenasa que comprende poner en contacto una indolamina 2,3-dioxigenasa con una cantidad eficaz de modulación de un compuesto de acuerdo con fórmula (I) o (II), o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con fórmula (I) o (II); (b) tratar la inmunosupresión mediada por indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la administración de una cantidad eficaz de inhibición de indolamina 2,3-dioxigenasa de un compuesto de acuerdo con fórmula (I) o (II), o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con fórmula (I) o (II); (c) tratar una condición médica que se beneficia de la inhibición de la actividad enzimática de indolamina-2,3-dioxigenasa que comprende la administración de una cantidad eficaz de inhibición de indolamina 2,3-dioxigenasa de un compuesto de acuerdo con fórmula (I) o (II), o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con fórmula (I) o (II); (d) mejorar la eficacia de un tratamiento anti-cáncer que comprende la administración de un agente anti-cáncer y un compuesto de acuerdo con fórmula (I) o (II), o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con fórmula (I) o (II); (e) tratar inmunosupresión específica de tumor asociada con el cáncer que comprende la administración de una cantidad eficaz de inhibición de indolamina 2,3-dioxigenasa de un compuesto de acuerdo con fórmula (I) o (II), o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con fórmula (I) o (II); y (f) tratar inmunosupresión asociada con una enfermedad infecciosa, por ejemplo, infección por VIH-1, que comprende la administración de una cantidad eficaz de inhibición de indolamina 2,3-dioxigenasa de un compuesto de acuerdo con fórmula (I) o (II), o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con fórmula (I) o (II).

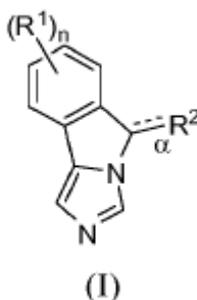
15
20
25

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la configuración absoluta de un diastereómero de la sal de HBr del compuesto 1417 como se confirmó por cristalografía de rayos X.

Descripción detallada de la invención

30 En un aspecto, la invención provee los compuestos de fórmula (I),



o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde

el enlace α es un enlace doble o sencillo;

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

- 5 cada R^1 es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-OR$, $-N(R)_2$, $-SR$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)R$, $-S(O)R$, $-S(O)OR$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2OR$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, o $-N(R)C(O)N(R)_2$;

R^2 es $-alquilo C_{1-4}-R^A$ o $-alqueno C_{2-4}-R^3$ cuando el enlace α es un enlace sencillo; y

R^2 es $=C(H)R^A$ cuando el enlace α es un enlace doble;

- 10 en donde

R^A es $-CN$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)N(R^3)(R^C)$, $-C(OR^B)(R^3)(R^C)$, $-C(NHR^B)(R^3)(R^C)$, o $-C(=N-ORC)R^3$,

en donde

R^B es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-alquilo C_{1-6}-R^{B1}$, $-C(O)R^3$, o $-S(O)_2R^3$, $-C(O)(CH_2)_{1-4}COOR$, $-C(O)CH(NH_2)(R^D)$, $-S(O)_2OR^3$, $-S(O)_2N(R^3)_2$, $-CH_2-OP(O)_2(OR)_2$, o $-P(O)(OR^3)_2$, en donde

- 15 R^{B1} es ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-OR$, $-N(R)_2$, $-SR$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)R$, $-S(O)R$, $-S(O)OR$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2OR$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, o $-N(R)C(O)N(R)_2$;

- 20 R^D es hidrógeno, metilo, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, bencilo, 4-hidroxibencilo, $-CH_2(3-indolil)$, $-CH_2SH$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_3-N(H)C(=NH)NH_2$, $-CH_2(4-imidazolil)$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2CONH_2$;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , heterociclilo de 3-10 miembros, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-6} , cicloalqueno C_{3-8} alquilo C_{1-6} , o (heterociclilo de 3-10 miembros)alquilo C_{1-6} , en donde

- 25 el alquilo, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , heterociclilo de 3-10 miembros, cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-6} , cicloalqueno C_{3-8} alquilo C_{1-6} , y (heterociclilo de 3-10 miembros)alquilo C_{1-6} son cada uno opcional e independientemente sustituidos por un grupo $=R^{32}$ y cada uno opcional e independientemente sustituidos por uno, dos, tres, o cuatro grupos R^{31} ;

Los grupos arilo, heteroarilo, arilalquilo C_{1-6} , y heteroarilalquilo C_{1-6} , son cada uno opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, o cuatro grupos R^{31} ;

- 30 en donde

cada R^{31} es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , $-alquilo C_{1-6}-R^{33}$, haloalquilo C_{1-6} , $-OR$, $-N(R)_2$, $-SR$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)R$, $-S(O)R$, $-S(O)OR$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2OR$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, en donde

R^{33} es ciano, $-OR$, $-N(R)_2$, $-SR$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)R$, $-S(O)R$, $-S(O)OR$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2OR$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, o $-N(R)C(O)N(R)_2$;

R^{32} es $=O$, $=S$, $=N(R)$, $=N(OR)$, $=C(R^{34})_2$, $=$ (espiro-cicloalquilo C_{3-8}), o $=$ (espiro-(heterociclilo de 3–10 miembros)), en donde

5 cada R^{34} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , o heterociclilo de 3–10 miembros;

o ambos R^{34} tomados junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-8} monocíclico o heterociclilo monocíclico de 3–8 miembros;

R^C es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

10 y

cada R es independientemente hidrógeno o R^{10} , en donde

15 R^{10} es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterociclilo de 3–10 miembros, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-6} , cicloalquenilo C_{3-8} alquilo C_{1-6} , o (heterociclilo de 3–10 miembros) alquilo C_{1-6} , cada R^{10} opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, o cuatro grupos que son cada uno independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)OR^{11}$, $-S(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-OC(O)OR^{11}$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$, en donde cada R^{11} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En una realización, los compuestos de fórmula (I) además incluyen los compuestos donde,

20 R^B es adicionalmente $-C(O)N(H)R^3$ o $-C(O)(CH_2)_{1-4}(NR)COOR$;

R^3 es adicionalmente (heteroaril)-(heterociclilo de 3–10 miembros)-,

R^{31} es adicionalmente $-C(O)N(OH)R$, $-C(N=R^{11})R$, o $-C(N=R^{11})N(R^{11})R$;

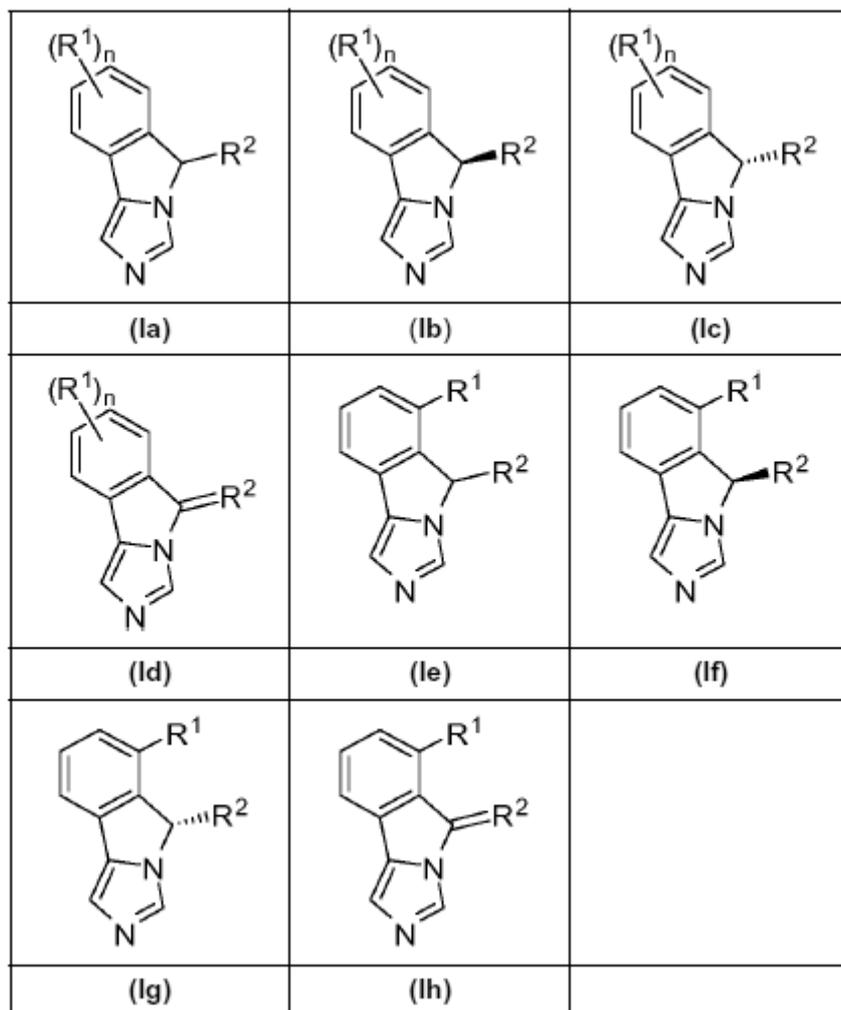
R^{34} es adicionalmente ciano o $-$ alquilo $C_{1-6}-OR$; y/o

R^{10} es adicionalmente opcionalmente sustituido por $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ o $-C(O)-(heterociclilo de 3–10 miembros)$;

25 tales compuestos se denominan como compuestos de fórmula (I').

La invención comprende además subgéneros de fórmula (I) y fórmula (I') en la que los sustituyentes se seleccionan como cualquiera y todas las combinaciones de uno o más de fórmula estructural (I), n, R^1 , R^2 , R^3 , R^A , R^B , y R^C , como se define en este documento, incluyendo, sin limitación, los siguientes:

Fórmula I estructural es una de las fórmulas (Ia) – (Ih):



n y R¹ se seleccionan de uno de los siguientes grupos (1a) – (1u):

(1a) n es 1, 2, 3, o 4, y cada R¹ es como se define para la fórmula (I).

(1b) n es 0, 1, 2, o 3, y cada R¹ es como se define para la fórmula (I).

5 (1c) n es 0, 1, o 2 y cada R¹ es como se define para la fórmula (I).

(1d) n es 0, 1, o 2 y cada R¹ es independientemente halógeno, –OR, –N(R)₂, o –SR.

(1e) n es 0, 1, o 2 y cada R¹ es independientemente halógeno, –OR⁰, –N(R⁰)₂, o –SR⁰, en donde cada R⁰ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

(1f) n es 0, 1, o 2 y cada R¹ es independientemente fluoro, cloro, hidroxilo, o metoxi.

10 (1g) n es 0, 1, o 2 y cada R¹ es independientemente halógeno.

(1h) n es 0, 1, o 2 y cada R¹ es independientemente fluoro o cloro.

(1i) n es 0 o 1 y R¹ es como se define para la fórmula (I).

(1j) n es 0 o 1 y R¹ es halógeno, –OR, –N(R)₂, o –SR.

- (1k) n es 0 o 1 y R¹ es halógeno, -OR⁰, -N(R⁰)₂, o -SR⁰; en donde cada R⁰ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.
- (1l) n es 0 o 1 y R¹ es fluoro, cloro, hidroxilo, o metoxi.
- (1m) n es 0 o 1 y R¹ es halógeno.
- 5 (1n) n es 0 o 1 y R¹ es fluoro o cloro.
- (1o) n es 1 y R¹ es como se define para la fórmula (I).
- (1p) n es 1 y R¹ es halógeno, -OR, -N(R)₂, o -SR.
- (1q) n es 1 y R¹ es halógeno, -OR⁰, -N(R⁰)₂, o -SR⁰; en donde cada R⁰ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.
- 10 (1r) n es 1 y R¹ es fluoro, cloro, hidroxilo, o metoxi.
- (1s) n es 1 y R¹ es halógeno.
- (1t) n es 1 y R¹ es fluoro o cloro.
- (1u) n es 0.
- R² se selecciona de uno de los siguientes grupos (2a) – (2l):
- 15 (2a) R² es -alquilo C₁₋₄-R^A.
- (2b) R² es -alquilo C₁₋₂-R^A.
- (2c) R² es -C(H)=C(H)R³.
- (2d) R² es -C(H)=C(H)R³⁰, en donde R³⁰ es fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, o cuatro grupos R³¹.
- (2e) R² es -C(H)=C(H)R³⁰, en donde R³⁰ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R³¹.
- 20 (2f) R² es -CH₂-R^A, -CH₂CH₂-R^A, -C(H)(CH₃)CH₂-R^A, o -C(H)=C(H)R³.
- (2g) R² es -CH₂-R^A, -CH₂CH₂-R^A, o -C(H)(CH₃)CH₂-R^A.
- (2h) R² es -CH₂-R^A, -CH₂CH₂-R^A, o -C(H)=C(H)R³.
- (2i) R² es -CH₂-R^A.
- (2j) R² es -CH₂CH₂-R^A.
- 25 (2k) R² es -C(H)(CH₃)CH₂-R^A.
- (2l) R² es -CH₂-R^A, -CH₂CH₂-R^A, o -C(H)=C(H)R₃.
- R^A se selecciona de uno de los siguientes grupos (3a) – (3n):
- (3a) R^A es -CN, -C(O)OR³, o -C(O)N(R³)(R^C).
- (3b) R^A es -C(O)R₃ o -C(OR^B)(R³)(R^C).
- 30 (3c) R^A es -C(NHR^B)(R³)(R^C), o -C(=N-OR^C)R³.
- (3d) R^A es -C(NHR^B)(R³)(R^C), en donde R^B es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o -C(O)alquilo C₁₋₆.
- (3e) R^A es -C(NH₂)(R³)(R^C).
- (3f) R^A es -C(O)OR³.

(3g) R^A es $-C(O)N(R^3)(R^C)$.

(3h) R^A es $-C(O)R^3$.

(3i) R^A es $-C(OR^B)(R^3)(R^C)$.

(3j) R^A es $-C(OH)(R^3)(R^C)$.

5 (3k) R^A es $-CH(OH)(R^3)$.

(3l) R^A es $-CN$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)N(R^3)(R^C)$, $-C(OR^B)(R^3)(R^C)$, $-C(NHR^B)(R^3)(R^C)$, o $-C(=N-OR^C)R^3$.

(3m) R^A es $-C(O)R^3$ o $-C(OR^B)(R^3)(R^C)$, en donde R^B es hidrógeno y R^C es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

(3n) R^A es $-C(OR^B)(R^3)(R^C)$, en donde R^B es hidrógeno y R^C es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

R^B se selecciona de uno de los siguientes grupos (4a) – (4k):

10 (4a) R^B es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-alquilo C_{1-6}-R^{B1}$, $-C(O)(CH_2)_{1-4}COOR^{B2}$, $-C(O)C(NH_2)R^D$, $-P(O_3)(R^{B2})_2$, $-CH_2-OP(O)_2(OR)_2$, en donde R^D es la cadena lateral de alfa aminoácidos naturales, $-C(O)R_3$, o $-S(O)_2R_3$, en donde R^{B1} es ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-OR^{B2}$, $-N(R^{B2})_2$, $-SR^{B2}$, $-C(O)OR^{B2}$, $-C(O)N(R^{B2})_2$, $-C(O)R^{B2}$, $-S(O)R^{B2}$, $-S(O)OR^{B2}$, $-S(O)N(R^{B2})_2$, $-S(O)_2R^{B2}$, $-S(O)_2OR^{B2}$, $-S(O)_2N(R^{B2})_2$, $-OC(O)R^{B2}$, $-OC(O)OR^{B2}$, $-OC(O)N(R^{B2})_2$, $-N(R^{B2})C(O)R^{B2}$, $-N(R^{B2})C(O)OR^{B2}$, o $-N(R^{B2})C(O)N(R^{B2})_2$, en donde cada R^{B2} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

15 (4b) R^B es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-alquilo C_{1-6}-R^{B1}$, $-C(O)R^3$, o $-S(O)_2R^3$, en donde R^{B1} es ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-OR^{B2}$, $-N(R^{B2})_2$, $-SR^{B2}$, $-C(O)OR^{B2}$, $-C(O)N(R^{B2})_2$, $-C(O)R^{B2}$, $-S(O)R^{B2}$, $-S(O)OR^{B2}$, $-S(O)N(R^{B2})_2$, $-S(O)_2R^{B2}$, $-S(O)_2OR^{B2}$, $-S(O)_2N(R^{B2})_2$, $-OC(O)R^{B2}$, $-OC(O)OR^{B2}$, $-OC(O)N(R^{B2})_2$, $-N(R^{B2})C(O)R^{B2}$, $-N(R^{B2})C(O)OR^{B2}$, o $-N(R^{B2})C(O)N(R^{B2})_2$, en donde cada R^{B2} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

20 (4c) R^B es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , o $-alquilo C_{1-6}-R^{B1}$, en donde R^{B1} es ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-OR^{B2}$, $-N(R^{B2})_2$, $-SR^{B2}$, $-C(O)OR^{B2}$, $-C(O)N(R^{B2})_2$, $-C(O)R^{B2}$, $-S(O)R^{B2}$, $-S(O)OR^{B2}$, $-S(O)N(O_2)_2$, $-S(O)_2R^{B2}$, $-S(O)_2OR^{B2}$, $-S(O)_2N(R^{B2})_2$, $-OC(O)R^{B2}$, $-OC(O)OR^{B2}$, $-OC(O)N(R^{B2})_2$, $-N(R^{B2})C(O)R^{B2}$, $-N(R^{B2})C(O)OR^{B2}$, o $-N(R^{B2})C(O)N(R^{B2})_2$, en donde cada R^{B2} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

25 (4d) R^B es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , o $-alquilo C_{1-6}-R^{B1}$, en donde R^{B1} es ciano, $-C(O)OR^{B2}$, $-C(O)N(R^{B2})_2$, $-C(O)R^{B2}$, $-S(O)_2R^{B2}$, $-S(O)_2OR^{B2}$, o $-S(O)_2N(R^{B2})_2$, en donde cada R^{B2} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

(4e) R^B es $-alquilo C_{1-6}-R^{B1}$, en donde R^{B1} es ciano, $-C(O)OR^{B2}$, $-C(O)N(R^{B2})_2$, $-C(O)R^{B2}$, $-S(O)_2R^{B2}$, $-S(O)_2OR^{B2}$, o $-S(O)_2N(R^{B2})_2$, en donde cada R^{B2} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

30 (4f) R^B es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-alquilo C_{1-6}-R^{B1}$, $-C(O)R^{B2}$, o $-S(O)_2R^{B2}$, en donde R^{B1} es $-C(O)OR^{B3}$, $-C(O)N(R^{B3})_2$, $-S(O)_2OR^{B3}$, o $-S(O)_2N(R^{B3})_2$, R^{B2} es alquilo C_{1-6} ; y R^{B3} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

(4g) R^B es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-6} .

(4h) R^B es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

(4i) R^B es hidrógeno.

35 (4j) R^B es alquilo C_{1-6} .

(4k) R^B es hidrógeno, $-C(O)R^{B2}$, $-C(O)(CH_2)_{1-4}COOR^{B2}$, $-C(O)C(NH_2)R^D$, $-P(O)(OR^{B2})_2$, $-CH_2-OP(O)_2(OR)_2$, $-S(O)_2R^{B2}$, $-C(O)N(R^{B2})_2$, $-S(O)_2OR^{B2}$, $-S(O)_2N(R^{B2})_2$, en donde R^{B2} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

R^C se selecciona de uno de los siguientes grupos (5a) – (5g):

(5a) R^C es hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

40 (5b) R^C es hidrógeno o alquilo C_{1-2} .

(5c) R^C es hidrógeno o metilo.

(5d) R^C es hidrógeno.

(5e) R^C es alquilo C_{1-6} .

(5f) R^C es alquilo C_{1-4} .

(5g) R^C es metilo.

5 R^3 se selecciona de uno de los siguientes grupos (6a) – (6z):

(6a) R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterociclilo de 3–10 miembros, o cicloalquilo C_{3-8} –alquilo C_{1-6} –, en donde el alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterociclilo de 3–10 miembros, y cicloalquilo C_{3-8} –alquilo C_{1-6} –, son cada uno opcionalmente sustituido por un grupo $=R^{32}$ y uno o dos grupos R^{31} ; y los grupos arilo y heteroarilo, son cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^{31} .

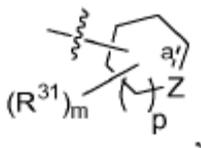
10 (6b) R^3 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterociclilo de 3–10 miembros, o cicloalquilo C_{3-8} –alquilo C_{1-6} –, en donde el cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterociclilo de 3–10 miembros, y cicloalquilo C_{3-8} –alquilo C_{1-6} –, son cada uno opcional e independientemente sustituidos por un grupo $=R^{32}$ y cada uno opcional e independientemente sustituido por uno o dos grupos R^{31} ; y los grupos arilo y heteroarilo, son cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^{31} .

15 (6c) R^3 es fenilo, un heteroarilo de cinco o seis miembros, monocíclico C_{5-8} –cicloalquilo, monocíclico C_{5-8} –cicloalquenilo, un heterociclilo monocíclico cinco o seis miembros, o (cicloalquilo C_{5-8} –monocíclico)alquilo C_{1-6} –, en donde el cicloalquilo C_{5-8} , cicloalquenilo C_{5-8} , heterociclilo de 5–6 miembros, y cicloalquilo C_{5-8} –alquilo C_{1-6} –, son cada uno opcional e independientemente sustituidos por un grupo $=R^{32}$ y cada uno opcional e independientemente sustituido por uno o dos grupos R^{31} ; y los grupos fenilo y heteroarilo, son cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^{31} .

20 (6d) R^3 es fenilo o un heteroarilo de cinco o seis miembros, cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^{31} .

(6e) R^3 es cicloalquilo C_{5-8} monocíclico, cicloalquenilo C_{5-8} monocíclico, heterociclilo monocíclico de cinco o seis miembros, o (cicloalquilo C_{5-8} monocíclico)alquilo C_{1-6} –, cada uno opcionalmente sustituido por un grupo $=R^{32}$ y uno o dos grupos R^{31} .

25 (6f) R^3 es



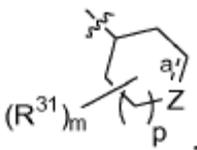
en donde el enlace a es un enlace sencillo o un enlace doble; m es 0, 1, o 2; p es 0 o 1; y en donde

cuando el enlace a es un enlace sencillo, entonces Z es $-C(R^{36})_2-$, $-C(=R^{32})-$, $-N(R^{35})-$, u $-O-$, en donde cada R^{36} es independientemente hidrógeno o R^{31} ; y

30 R^{35} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-C(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-S(O)_2OR$, o $-S(O)_2N(R)_2$;

y cuando el enlace a es un enlace doble, entonces Z es $-C(R^{36})=$ o $-N=$.

(6g) R^3 es



en donde el enlace a es un enlace sencillo o un enlace doble; m es 0, 1, o 2; p es 0 o 1; y en donde

- cuando el enlace a es un enlace sencillo, entonces Z es $-C(R^{36})_2-$, $-C(=R^{32})-$, $-N(R^{35})-$, u $-O-$, en donde cada R^{36} es independientemente hidrógeno o R^{31} ; y
- R^{35} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-C(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-S(O)_2OR$, o $-S(O)_2N(R)_2$;
- y cuando el enlace a es un enlace doble, entonces Z es $-C(R^{36})=$ o $-N=$.
- 5 (6h) Como grupo (6g), en donde cuando el enlace a es un enlace sencillo, entonces Z es $-C(R^{36})_2-$ o $-C(=R^{32})-$; y cuando el enlace a es un enlace doble, entonces Z es $-C(R^{36})=$ o $-N=$.
- (6i) Como grupo (6g), en donde m es 0; cuando el enlace a es un enlace sencillo, entonces Z es $-C(R^{36})_2-$ o $-C(=R^{32})-$; y cuando el enlace a es un enlace doble, entonces Z es $-C(R^{36})=$ o $-N=$.
- (6j) Como grupo (6g), en donde el enlace a es un enlace sencillo; y Z es $-C(R^{36})_2-$ o $-C(=R^{32})-$.
- 10 (6k) Como grupo (6g), en donde el enlace a es un enlace sencillo; y Z es $-C(R^{36})_2-$.
- (6l) Como grupo (6g), en donde el enlace a es un enlace sencillo; y Z es $-C(=R^{32})-$.
- (6m) Como grupo (6g), en donde m es 0; enlace a es un enlace sencillo; y Z es $-C(R^{36})_2-$ o $-C(=R^{32})-$.
- (6n) Como grupo (6g), en donde m es 0; enlace a es un enlace sencillo; y Z es $-C(R^{36})_2-$.
- (6o) Como grupo (6g), en donde m es 0; enlace a es un enlace sencillo; y Z es $-C(=R^{32})-$.
- 15 (6p) Como grupo (6g), en donde el enlace a es un enlace sencillo; y Z es $-C(R^{36})_2-$ o $-C(=R^{32})-$, en donde cada R^{36} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-alquilo C_{1-6}-OH$, haloalquilo C_{1-6} , o $-OH$, en donde
- R^{32} es $=O$, $=C(R^{34})_2$, $=(\text{espiro-cicloalquilo } C_{3-8})$, o $=(\text{espiro}-(\text{heterociclilo de 3-6 miembros}))$, en donde cada R^{34} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , o heterociclilo de 3-8 miembros.
- 20 (6q) Como grupo (6g), en donde m es 0; enlace a es un enlace sencillo; y Z es $-C(R^{36})_2-$ o $-C(=R^{32})-$, en donde cada R^{36} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-alquilo C_{1-6}-OH$, haloalquilo C_{1-6} , o $-OH$, en donde
- R^{32} es $=O$, $=C(R^{34})_2$, $=(\text{espiro-cicloalquilo } C_{3-8})$, o $=(\text{espiro}-(\text{heterociclilo de 3-6 miembros}))$, en donde cada R^{34} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , o heterociclilo de 3-8 miembros.
- 25 (6r) Como grupo (6g), en donde el enlace a es un enlace sencillo; y Z es $-N(R^{35})-$ u $-O-$.
- (6s) R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , heterociclilo de 3-10 miembros, o cicloalquilo $C_{3-8}-alquilo C_{1-6}$, en donde
- el alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , heterociclilo de 3-10 miembros, y cicloalquilo $C_{3-8}-alquilo C_{1-6}$, son cada uno opcionalmente sustituido por un grupo $=R^{32}$ y uno o dos grupos R^{31} ;
- 30 los grupos arilo y heteroarilo, son cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^{31} ; en donde
- cada R^{31} es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , $-alquilo C_{1-6}-R^{33}$, haloalquilo C_{1-6} , $-OR$, $-N(R)_2$, $-SR$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)R$, $-S(O)R$, $-S(O)OR$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2OR$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, en donde R^{33} es $-OR$, $-N(R)_2$, o $-SR$; y
- R^{32} es oxo, $=C(R^{34})_2$, $=(\text{espiro-cicloalquilo } C_{3-8})$, o $=(\text{espiro}-(\text{heterociclilo de 3-10 miembros}))$, en donde cada R^{34} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , o cicloalquilo C_{3-8} .
- 35 (6t) R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , heterociclilo de 3-10 miembros, o cicloalquilo $C_{3-8}-alquilo C_{1-6}$, en donde
- el alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , heterociclilo de 3-10 miembros, y cicloalquilo $C_{3-8}-alquilo C_{1-6}$, son cada uno opcional e independientemente sustituidos por un grupo $=R^{32}$ y cada uno opcional e independientemente sustituido por uno o dos grupos R^{31} ;
- 40 los grupos arilo y heteroarilo, son cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^{31} ;

en donde

cada R^{31} es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , -alquilo $C_{1-6}-R^{33}$, haloalquilo C_{1-6} , -OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)OR, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂R, -S(O)₂OR, -S(O)₂N(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)N(R)₂, en donde R^{33} es -OR, -N(R)₂, o -SR;

5 y

R^{32} es oxo, =C(R³⁴)₂, =(espiro-cicloalquilo C_{3-8}), o =(espiro-(heterociclilo de 3-10 miembros)), en donde cada R^{34} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , o cicloalquilo C_{3-8} .

10 (6u) R^3 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , o heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , y heterociclilo de 3-10 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por un grupo =R³² y uno, dos, tres, o cuatro grupos R^{31} ; y

el arilo y heteroarilo son cada uno opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, o cuatro grupos R^{31} .

(6v) R^3 es fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, furanilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, imidazolilo, tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, o cuatro grupos R^{31} , y en donde los grupos ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, y piperidinilo son cada uno opcionalmente sustituido por un grupo =R³².

15 (6w) R^3 es fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohex-1-en-1-ilo, ciclohex-3-en-1-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^{31} , y en donde los grupos ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, y piperidinilo son cada uno opcionalmente sustituido por un grupo =R³².

20 (6x) Uno cualquiera de los grupos (6a) - (6w), en donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterociclilo de 3-10 miembros, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , cicloalquenilo C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , o (heterociclilo de 3-10 miembros)alquilo C_{1-6} .

25 (6y) Uno cualquiera de los grupos (6a) - (6w), en donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, heteroarilo de 5- o 6-miembros, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterociclilo de 3-8 miembros, bencilo, (heteroarilo de 5- o 6-miembros)alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-6} , cicloalquenilo C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , o (heterociclilo de 3-6 miembros)alquilo C_{1-6} .

(6z) Uno cualquiera de los grupos (6a) - (6w), en donde cada R es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

30 Las realizaciones particulares de este aspecto de la invención incluyen compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I), (I'), y (Ia) - (Id), cada uno como se define en cada una de las siguientes filas, en donde cada entrada es un número de grupo como se definió anteriormente (por ejemplo, (1s) se refiere a n es 1 y cada R^1 es halógeno), y un guion "-" indica que la variable es como se define para la fórmula (I) o (I') o definido de acuerdo con una cualquiera de las definiciones de las variables pertinentes (1a) - (6z) [por ejemplo, cuando R^C es un guion, que puede ser ya sea tal como se define para la Fórmula (I) o (I') o una cualquiera de las definiciones (5a)-(5 g)]:

	n & R¹	R²	R^A	R³
(1)-1	1e	2b	3h	6c
(1)-2	1f	2b	3h	6c
(1)-3	1k	2b	3h	6c
(1)-4	1l	2b	3h	6c
(1)-5	1m	2b	3h	6c
(1)-6	1n	2b	3h	6c
(1)-7	1u	2b	3h	6c
(1)-8	1e	2b	3h	6f
(1)-9	1f	2b	3h	6f
(1)-10	1k	2b	3h	6f
(1)-11	1l	2b	3h	6f
(1)-12	1m	2b	3h	6f
(1)-13	1n	2b	3h	6f
(1)-14	1u	2b	3h	6f
(1)-15	1e	2b	3h	6y
(1)-16	1f	2b	3h	6y
(1)-17	1k	2b	3h	6y
(1)-18	1l	2b	3h	6y
(1)-19	1m	2b	3h	6y
(1)-20	1n	2b	3h	6y
(1)-21	1u	2b	3h	6y
(1)-22	1e	2b	3i	6c
(1)-23	1f	2b	3i	6c
(1)-24	1k	2b	3i	6c
(1)-25	1l	2b	3i	6c
(1)-26	1m	2b	3i	6c
(1)-27	1n	2b	3i	6c
(1)-28	1u	2b	3i	6c

	n & R¹	R²	R^A	R³
(1)-29	1e	2b	3i	6f
(1)-30	1f	2b	3i	6f
(1)-31	1k	2b	3i	6f
(1)-32	1l	2b	3i	6f
(1)-33	1m	2b	3i	6f
(1)-34	1n	2b	3i	6f
(1)-35	1u	2b	3i	6f
(1)-36	1e	2b	3i	6y
(1)-37	1f	2b	3i	6y
(1)-38	1k	2b	3i	6y
(1)-39	1l	2b	3i	6y
(1)-40	1m	2b	3i	6y
(1)-41	1n	2b	3i	6y
(1)-42	1u	2b	3i	6y
(1)-43	1e	2b	3k	6c
(1)-44	1f	2b	3k	6c
(1)-45	1k	2b	3k	6c
(1)-46	1l	2b	3k	6c
(1)-47	1m	2b	3k	6c
(1)-48	1n	2b	3k	6c
(1)-49	1u	2b	3k	6c
(1)-50	1e	2b	3k	6f
(1)-51	1f	2b	3k	6f
(1)-52	1k	2b	3k	6f
(1)-53	1l	2b	3k	6f
(1)-54	1m	2b	3k	6f
(1)-55	1n	2b	3k	6f
(1)-56	1u	2b	3k	6f

	n & R¹	R²	R^A	R³
(1)-57	1e	2b	3k	6y
(1)-58	1f	2b	3k	6y
(1)-59	1k	2b	3k	6y
(1)-60	1l	2b	3k	6y
(1)-61	1m	2b	3k	6y
(1)-62	1n	2b	3k	6y
(1)-63	1u	2b	3k	6y
(1)-64	1e	2i	3h	6c
(1)-65	1f	2i	3h	6c
(1)-66	1k	2i	3h	6c
(1)-67	1l	2i	3h	6c
(1)-68	1m	2i	3h	6c
(1)-69	1n	2i	3h	6c
(1)-70	1u	2i	3h	6c
(1)-71	1e	2i	3h	6f
(1)-72	1f	2i	3h	6f
(1)-73	1k	2i	3h	6f
(1)-74	1l	2i	3h	6f
(1)-75	1m	2i	3h	6f
(1)-76	1n	2i	3h	6f
(1)-77	1u	2i	3h	6f
(1)-78	1e	2i	3h	6y
(1)-79	1f	2i	3h	6y
(1)-80	1k	2i	3h	6y
(1)-81	1l	2i	3h	6y
(1)-82	1m	2i	3h	6y
(1)-83	1n	2i	3h	6y
(1)-84	1u	2i	3h	6y
(1)-85	1e	2i	3i	6c
(1)-86	1f	2i	3i	6c
(1)-87	1k	2i	3i	6c

	n & R¹	R²	R^A	R³
(1)-88	1l	2i	3i	6c
(1)-89	1m	2i	3i	6c
(1)-90	1n	2i	3i	6c
(1)-91	1u	2i	3i	6c
(1)-92	1e	2i	3i	6f
(1)-93	1f	2i	3i	6f
(1)-94	1k	2i	3i	6f
(1)-95	1l	2i	3i	6f
(1)-96	1m	2i	3i	6f
(1)-97	1n	2i	3i	6f
(1)-98	1u	2i	3i	6f
(1)-99	1e	2i	3i	6y
(1)-100	1f	2i	3i	6y
(1)-101	1k	2i	3i	6y
(1)-102	1l	2i	3i	6y
(1)-103	1m	2i	3i	6y
(1)-104	1n	2i	3i	6y
(1)-105	1u	2i	3i	6y
(1)-106	1e	2i	3k	6c
(1)-107	1f	2i	3k	6c
(1)-108	1k	2i	3k	6c
(1)-109	1l	2i	3k	6c
(1)-110	1m	2i	3k	6c
(1)-111	1n	2i	3k	6c
(1)-112	1u	2i	3k	6c
(1)-113	1e	2i	3k	6f
(1)-114	1f	2i	3k	6f
(1)-115	1k	2i	3k	6f
(1)-116	1l	2i	3k	6f
(1)-117	1m	2i	3k	6f
(1)-118	1n	2i	3k	6f

	n & R¹	R²	R^A	R³
(1)-119	lu	2i	3k	6f
(1)-120	le	2i	3k	6y
(1)-121	lf	2i	3k	6y
(1)-122	lk	2i	3k	6y
(1)-123	ll	2i	3k	6y
(1)-124	lm	2i	3k	6y
(1)-125	ln	2i	3k	6y
(1)-126	lu	2i	3k	6y
(1)-127	le	2j	3h	6c
(1)-128	lf	2j	3h	6c
(1)-129	lk	2j	3h	6c
(1)-130	ll	2j	3h	6c
(1)-131	lm	2j	3h	6c
(1)-132	ln	2j	3h	6c
(1)-133	lu	2j	3h	6c
(1)-134	le	2j	3h	6f
(1)-135	lf	2j	3h	6f
(1)-136	lk	2j	3h	6f
(1)-137	ll	2j	3h	6f
(1)-138	lm	2j	3h	6f
(1)-139	ln	2j	3h	6f
(1)-140	lu	2j	3h	6f
(1)-141	le	2j	3h	6y
(1)-142	lf	2j	3h	6y
(1)-143	lk	2j	3h	6y
(1)-144	ll	2j	3h	6y
(1)-145	lm	2j	3h	6y
(1)-146	ln	2j	3h	6y
(1)-147	lu	2j	3h	6y
(1)-148	le	2j	3i	6c
(1)-149	lf	2j	3i	6c

	n & R¹	R²	R^A	R³
(1)-150	lk	2j	3i	6c
(1)-151	ll	2j	3i	6c
(1)-152	lm	2j	3i	6c
(1)-153	ln	2j	3i	6c
(1)-154	lu	2j	3i	6c
(1)-155	le	2j	3i	6f
(1)-156	lf	2j	3i	6f
(1)-157	lk	2j	3i	6f
(1)-158	ll	2j	3i	6f
(1)-159	lm	2j	3i	6f
(1)-160	ln	2j	3i	6f
(1)-161	lu	2j	3i	6f
(1)-162	le	2j	3i	6y
(1)-163	lf	2j	3i	6y
(1)-164	lk	2j	3i	6y
(1)-165	ll	2j	3i	6y
(1)-166	lm	2j	3i	6y
(1)-167	ln	2j	3i	6y
(1)-168	lu	2j	3i	6y
(1)-169	le	2j	3k	6c
(1)-170	lf	2j	3k	6c
(1)-171	lk	2j	3k	6c
(1)-172	ll	2j	3k	6c
(1)-173	lm	2j	3k	6c
(1)-174	ln	2j	3k	6c
(1)-175	lu	2j	3k	6c
(1)-176	le	2j	3k	6f
(1)-177	lf	2j	3k	6f
(1)-178	lk	2j	3k	6f
(1)-179	ll	2j	3k	6f
(1)-180	lm	2j	3k	6f

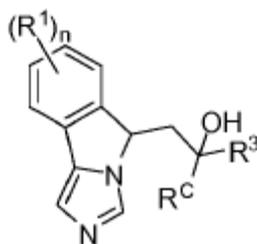
	n & R ¹	R ²	R ^A	R ³
(1)-181	1n	2j	3k	6f
(1)-182	1u	2j	3k	6f
(1)-183	1e	2j	3k	6y
(1)-184	1f	2j	3k	6y
(1)-185	1k	2j	3k	6y
(1)-186	1l	2j	3k	6y
(1)-187	1m	2j	3k	6y
(1)-188	1n	2j	3k	6y
(1)-189	1u	2j	3k	6y
(1)-190	1e	2b	-	-
(1)-191	1f	2b	-	-
(1)-192	1k	2b	-	-
(1)-193	1l	2b	-	-
(1)-194	1m	2b	-	-
(1)-195	1n	2b	-	-
(1)-196	1u	2b	-	-
(1)-197	1e	2c	-	-
(1)-198	1f	2c	-	-
(1)-199	1k	2c	-	-
(1)-200	1l	2c	-	-
(1)-201	1m	2c	-	-
(1)-202	1n	2c	-	-
(1)-203	1u	2c	-	-
(1)-204	1e	2i	-	-
(1)-205	1f	2i	-	-
(1)-206	1k	2i	-	-
(1)-207	1l	2i	-	-
(1)-208	1m	2i	-	-
(1)-209	1n	2i	-	-
(1)-210	1u	2i	-	-
(1)-211	1e	2j	-	-

	n & R ¹	R ²	R ^A	R ³
(1)-212	1f	2j	-	-
(1)-213	1k	2j	-	-
(1)-214	1l	2j	-	-
(1)-215	1m	2j	-	-
(1)-216	1n	2j	-	-
(1)-217	1u	2j	-	-
(1)-218	1e	2c	-	6c
(1)-219	1f	2c	-	6c
(1)-220	1k	2c	-	6c
(1)-221	1l	2c	-	6c
(1)-222	1m	2c	-	6c
(1)-223	1n	2c	-	6c
(1)-224	1u	2c	-	6c
(1)-225	1e	2c	-	6f
(1)-226	1f	2c	-	6f
(1)-227	1k	2c	-	6f
(1)-228	1l	2c	-	6f
(1)-229	1m	2c	-	6f
(1)-230	1n	2c	-	6f
(1)-231	1u	2c	-	6f
(1)-232	1e	2c	-	6y
(1)-233	1f	2c	-	6y
(1)-234	1k	2c	-	6y
(1)-235	1l	2c	-	6y
(1)-236	1m	2c	-	6y
(1)-237	1n	2c	-	6y
(1)-238	1u	2c	-	6y
(1)-239	-	2b	3h	-
(1)-240	-	2b	3i	-
(1)-241	-	2b	3k	-
(1)-242	-	2i	3h	-

	n & R ¹	R ²	R ^A	R ³
(1)-243	-	2i	3i	-
(1)-244	-	2i	3k	-
(1)-245	-	2j	3h	-
(1)-246	-	2j	3i	-
(1)-247	-	2j	3k	-
(1)-248	-	2b	3h	6c
(1)-249	-	2b	3i	6f
(1)-250	-	2b	3k	6c
(1)-251	-	2i	3h	6f
(1)-252	-	2i	3i	6y
(1)-253	-	2i	3k	6c
(1)-254	-	2j	3h	6f
(1)-255	-	2j	3i	6y
(1)-256	-	2j	3k	6c
(1)-257	-	2b	3h	6f
(1)-258	-	2b	3i	6y

	n & R ¹	R ²	R ^A	R ³
(1)-259	-	2b	3k	6c
(1)-260	-	2i	3h	6f
(1)-261	-	2i	3i	6y
(1)-262	-	2i	3k	6c
(1)-263	-	2j	3h	6f
(1)-264	-	2j	3i	6y
(1)-265	-	2j	3k	6c
(1)-266	-	2b	3h	6f
(1)-267	-	2b	3i	6y
(1)-268	-	2b	3k	6c
(1)-269	-	2i	3h	6f
(1)-270	-	2i	3i	6y
(1)-271	-	2i	3k	6c
(1)-272	-	2j	3h	6f
(1)-273	-	2j	3i	6y
(1)-274	-	2j	3k	6c

En otro aspecto, la invención provee el compuesto de acuerdo con fórmula (II),



(II)

o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde

5 n es 0 o 1;

cada R¹ es independientemente halógeno, -OR, -N(R)₂, o -SR;

10 cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, heterociclilo de 3-10 miembros, o cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, heterociclilo de 3-10 miembros, y cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, son cada uno opcional e independientemente sustituidos por un grupo =R³² y cada uno opcional e independientemente sustituido por uno o dos grupos R³¹;

los grupos arilo y heteroarilo, son cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R³¹; en donde

cada R^{31} es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , -alquilo $C_{1-6}-R^{33}$, haloalquilo C_{1-6} , -OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)OR, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂R, -S(O)₂OR, -S(O)₂N(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)N(R)₂, en donde R^{33} es -OR, -N(R)₂, o -SR;

5 R^{32} es oxo, =C(R³⁴)₂, =(espiro-cicloalquilo C₃₋₈), o =(espiro-(heterociclilo de 3-10 miembros)), en donde cada R^{34} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , o cicloalquilo C₃₋₈; y

R^C es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y

cada R es independientemente hidrógeno o R^{10} , en donde

10 R^{10} es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, heterociclilo de 3-10 miembros, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C_{1-6} , cicloalqueno C₃₋₈-alquilo C_{1-6} , o (heterociclilo de 3-10 miembros) alquilo C_{1-6} , cada R^{10} opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, o cuatro grupos que son cada uno independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -OR¹¹, -N(R¹¹)₂, -R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -C(O)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)OR¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂R¹¹, -S(O)₂OR¹¹, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)R¹¹, -OC(O)OR¹¹, -OC(O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)C(O)R¹¹, -N(R¹¹)C(O)OR¹¹, -N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)₂, en donde cada R^{11} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

15 En una realización, los compuestos de fórmula (II) además incluyen los compuestos donde,

R^3 es adicionalmente (heteroarilo)-(heterociclilo de 3-10 miembros)-;

R^{31} es adicionalmente -C(O)N(OH)R, -C(N=R¹¹)R, o -C(N=R¹¹)N(R¹¹)R;

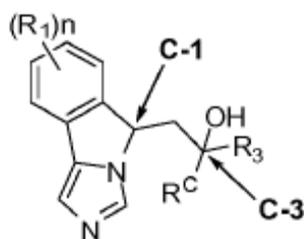
R^{34} es adicionalmente ciano o -alquilo C_{1-6} -OR; y/o

R^{10} es adicionalmente opcionalmente sustituido por -N(R¹¹)S(O)₂R¹¹ o -C(O)-(heterociclilo de 3-10 miembros);

20 tales compuestos se denominan como compuestos de fórmula (II').

La invención comprende además subgéneros de fórmula (II) o (II') en la que los sustituyentes se seleccionan como cualquiera y todas las composiciones de una o más de fórmula estructural (II), n, R^1 , R^3 , y R^C como se define en este documento, incluyendo sin limitación, las siguientes:

La fórmula estructural II es una de las fórmulas (IIa) - (IId):



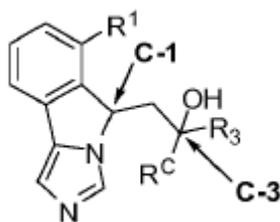
25 (IIa): en donde la configuración estereoisomérica de carbono-1 (C-1) y carbono-3 (C-3) de fórmula (II) son respectivamente (R, R).

(IIb): en donde la configuración estereoisomérica de carbono-1 y carbono-3 de fórmula (II) son respectivamente (R, S).

(IIc): en donde la configuración estereoisomérica de carbono-1 y carbono-3 de fórmula (II) son respectivamente (S, R).

30 (II d): en donde la configuración estereoisomérica de carbono-1 y carbono-3 de fórmula (II) son respectivamente (S, S).

La fórmula estructural II es una de las fórmulas (IIe) - (IIh):



(Ile): en donde la configuración estereoisomérica de carbono-1 (C-1) y carbono-3 (C-3) de fórmula (II) son respectivamente (*R*, *R*).

(Ilf): en donde la configuración estereoisomérica de carbono-1 y carbono-3 de fórmula (II) son respectivamente (*R*, *S*).

5 (Ilg): en donde la configuración estereoisomérica de carbono-1 y carbono-3 de fórmula (II) son respectivamente (*S*, *R*).

(Ilh): en donde la configuración estereoisomérica de carbono-1 y carbono-3 de fórmula (II) son respectivamente (*S*, *S*).

n y *R*¹ se seleccionan de uno de los siguientes grupos (7a) – (7i):

(7a) *n* es 0 o 1 y *R*¹ es halógeno, –OR⁰, –N(R⁰)₂, o –SR⁰; en donde cada R⁰ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

10 (7b) *n* es 0 o 1 y *R*¹ es fluoro, cloro, hidroxilo, o metoxi.

(7c) *n* es 0 o 1 y *R*¹ es halógeno.

(7d) *n* es 0 o 1 y *R*¹ es fluoro o cloro.

(7e) *n* es 1 y *R*¹ es halógeno, –OR⁰, –N(R⁰)₂, o –SR⁰; en donde cada R⁰ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

15 (7f) *n* es 1 y *R*¹ es fluoro, cloro, hidroxilo, o metoxi.

(7g) *n* es 1 y *R*¹ es halógeno.

(7h) *n* es 1 y *R*¹ es fluoro o cloro.

(7i) *n* es 0.

R^C se selecciona de uno de los siguientes grupos (8a) – (8g):

20 (8a) R^C es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

(8b) R^C es hidrógeno o alquilo C¹⁻².

(8c) R^C es hidrógeno o metilo.

(8d) R^C es hidrógeno.

(8e) R^C es alquilo C₁₋₆.

25 (8f) R^C es alquilo C₁₋₄.

(8g) R^C es metilo.

R³ se selecciona de uno de los siguientes grupos (9a) – (9x):

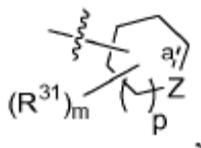
30 (9a) R³ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, heterociclilo de 3–10 miembros, o cicloalquilo C₃₋₈–alquilo C₁₋₆–, en donde el cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, heterociclilo de 3–10 miembros, y cicloalquilo C₃₋₈–alquilo C₁₋₆–, son cada uno opcional e independientemente sustituidos por un grupo =R³² y cada uno opcional e independientemente sustituido por uno o dos grupos R³¹; y los grupos arilo y heteroarilo, son cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R³¹.

5 (9b) R^3 es fenilo, un heteroarilo de cinco o seis miembros, cicloalquilo C_{5-8} monocíclico, cicloalqueno C_{5-8} monocíclico, heterociclilo monocíclico de cinco o seis miembros, o (cicloalquilo C_{5-8} monocíclico)alquilo C_{1-6} , en donde el cicloalquilo C_{5-8} , cicloalqueno C_{5-8} , heterociclilo de 5-6 miembros, y cicloalquilo C_{5-8} -alquilo C_{1-6} , son cada uno opcional e independientemente sustituidos por un grupo $=R^{32}$ y cada uno opcional e independientemente sustituido por uno o dos grupos R^{31} ; y los grupos fenilo y heteroarilo, son cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^{31} .

(9c) R^3 es fenilo o un heteroarilo de cinco o seis miembros, cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^{31} .

10 (9d) R^3 es cicloalquilo C_{5-8} monocíclico, cicloalqueno C_{5-8} monocíclico, heterociclilo monocíclico de cinco o seis miembros, o (cicloalquilo C_{5-8} monocíclico)alquilo C_{1-6} , cada uno opcionalmente sustituido por un grupo $=R^{32}$ y uno o dos grupos R^{31} .

(9e) R^3 es



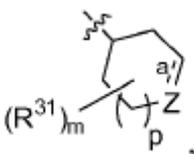
en donde el enlace a es un enlace sencillo o un enlace doble; m es 0, 1, o 2; p es 0 o 1; y en donde

15 cuando el enlace a es un enlace sencillo, entonces Z es $-C(R^{36})_2-$, $-C(=R^{32})-$, $-N(R^{35})-$, u $-O-$, en donde cada R^{36} es independientemente hidrógeno o R^{31} ; y

R^{35} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-C(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-S(O)_2OR$, o $-S(O)_2N(R)_2$;

y cuando el enlace a es un enlace doble, entonces Z es $-C(R^{36})=$ o $-N=$.

(9f) R^3 es



20 en donde el enlace a es un enlace sencillo o un enlace doble; m es 0, 1, o 2;

p es 0 o 1; y en donde

cuando el enlace a es un enlace sencillo, entonces Z es $-C(R^{36})_2-$, $-C(=R^{32})-$, $-N(R^{35})-$, u $-O-$, en donde cada R^{36} es independientemente hidrógeno o R^{31} ; y

R^{35} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-C(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-S(O)_2OR$, o $-S(O)_2N(R)_2$;

25 y cuando el enlace a es un enlace doble, entonces Z es $-C(R^{36})=$ o $-N=$.

(9g) Como grupo (9f), en donde cuando el enlace a es un enlace sencillo, entonces Z es $-C(R^{36})_2-$ o $-C(=R^{32})-$; y cuando el enlace a es un enlace doble, entonces Z es $-C(R^{36})=$ o $-N=$.

(9h) Como grupo (9f), en donde m es 0; cuando el enlace a es un enlace sencillo, entonces Z es $-C(R^{36})_2-$ o $-C(=R^{32})-$; y cuando el enlace a es un enlace doble, entonces Z es $-C(R^{36})=$ o $-N=$.

30 (9i) Como grupo (9f), en donde el enlace a es un enlace sencillo; y Z es $-C(R^{36})_2-$ o $-C(=R^{32})-$.

(9j) Como grupo (9f), en donde el enlace a es un enlace sencillo; y Z es $-C(R^{36})_2-$.

(9k) Como grupo (9f), en donde el enlace a es un enlace sencillo; y Z es $-C(=R^{32})-$.

- (9l) Como grupo (9f), en donde m es 0; enlace a es un enlace sencillo; y Z es $-C(R^{36})_2-$ o $-C(=R^{32})-$.
- (9m) Como grupo (9f), en donde m es 0; enlace a es un enlace sencillo; y Z es $-C(R^{36})_2-$.
- (9n) Como grupo (9f), en donde m es 0; enlace a es un enlace sencillo; y Z es $-C(=R^{32})-$.
- 5 (9o) Como grupo (9f), en donde el enlace a es un enlace sencillo; y Z es $-C(R^{36})_2-$ o $-C(=R^{32})-$, en donde cada R^{36} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-alquilo C_{1-6}-OH$, haloalquilo C_{1-6} , o $-OH$, en donde R^{32} es $=O$, $=C(R^{34})_2$, $=(\text{espiro-cicloalquilo } C_{3-8})$, o $=(\text{espiro}-(\text{heterociclilo de 3-6 miembros}))$, en donde cada R^{34} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , o heterociclilo de 3-8 miembros.
- 10 (9p) Como grupo (9f), en donde m es 0; el enlace a es un enlace sencillo; y Z es $-C(R^{36})_2-$ o $-C(=R^{32})-$, en donde cada R^{36} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-alquilo C_{1-6}-OH$, haloalquilo C_{1-6} , o $-OH$, en donde R^{32} es $=O$, $=C(R^{34})_2$, $=(\text{espiro-cicloalquilo } C_{3-8})$, o $=(\text{espiro}-(\text{heterociclilo de 3-6 miembros}))$, en donde cada R^{34} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , o heterociclilo de 3-8 miembros.
- (9q) Como grupo (9f), en donde el enlace a es un enlace sencillo; y Z es $-N(R^{35})-$ u $-O-$.
- 15 (9r) R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , heterociclilo de 3-10 miembros, o cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , heterociclilo de 3-10 miembros, y cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , son cada uno opcionalmente sustituido por un grupo $=R^{32}$ y uno o dos grupos R^{31} ; los grupos arilo y heteroarilo, son cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^{31} ; en donde
- 20 cada R^{31} es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , $-alquilo C_{1-6}-R^{33}$, haloalquilo C_{1-6} , $-OR$, $-N(R)_2$, $-SR$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)R$, $-S(O)R$, $-S(O)OR$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2OR$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, en donde R^{33} es $-OR$, $-N(R)_2$, o $-SR$; y R^{32} es oxo, $=C(R^{34})_2$, $=(\text{espiro-cicloalquilo } C_{3-8})$, o $=(\text{espiro}-(\text{heterociclilo de 3-10 miembros}))$, en donde cada R^{34} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , o cicloalquilo C_{3-8} .
- 25 (9s) R^3 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , o heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , y heterociclilo de 3-10 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por un grupo $=R^{32}$ y uno, dos, tres, o cuatro grupos R^{31} ; y el arilo y heteroarilo son cada uno opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, o cuatro grupos R^{31} .
- 30 (9t) R^3 es fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, furanilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, imidazolilo, tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, o cuatro grupos R^{31} , y en donde los grupos ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, y piperidinilo son cada uno opcionalmente sustituido por un grupo $=R^{32}$.
- (9u) R^3 es fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohex-1-en-1-ilo, ciclohex-3-en-1-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^{31} , y en donde los grupos ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, y piperidinilo son cada uno opcionalmente sustituido por un grupo $=R^{32}$.
- 35 (9v) Uno cualquiera de los grupos (9a) – (9u), en donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , heterociclilo de 3-10 miembros, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-6} , cicloalqueno C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , o (heterociclilo de 3-10 miembros)alquilo C_{1-6} .
- 40 (9w) Uno cualquiera de los grupos (9a) – (9u), en donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, heteroarilo de 5- o 6-miembros, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , heterociclilo de 3-8 miembros, bencilo, (heteroarilo de 5- o 6-miembros)alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-6} , cicloalqueno C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , o (heterociclilo de 3-6 miembros)alquilo C_{1-6} .
- (9x) Uno cualquiera de los grupos (9a) – (9u), en donde cada R es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

5 La realizaciones particulares de este aspecto de la invención incluyen compuestos de una cualquiera de las fórmulas (II), (II'), y (IIa) – (IId), cada una como se define en cada una de las siguientes filas, en donde cada entrada es un número de grupo como se define anteriormente y un guion "-" indica que la variable es como se define para la fórmula (II), o (II'), o definida de acuerdo con una cualquiera de las definiciones de las variables pertinentes (7a)–(9t) [por ejemplo, cuando R^C es un guion, puede ser ya sea como se define para la Fórmula (II), o (II'), o cualquiera de las definiciones (8a)–(8g)]:

	(II)	n & R ¹	R ^C	R ³
(2)-1	IIb	7a	9b	8c
(2)-2	IIc	7a	9b	8c
(2)-3	IId	7a	9b	8c
(2)-4	IIf	7a	9b	8d
(2)-5	IIg	7a	9b	8d

	(II)	n & R ¹	R ^C	R ³
(2)-6	IIh	7a	9b	8d
(2)-7	IIb	7a	9b	8g
(2)-8	IIc	7a	9b	8g
(2)-9	IId	7a	9b	8g
(2)-10	IIf	7a	9e	8c

	(II)	n & R ¹	R ^C	R ³
(2)-11	IIg	7a	9e	8c
(2)-12	IIh	7a	9e	8c
(2)-13	IIb	7a	9e	8d
(2)-14	IIc	7a	9e	8d
(2)-15	IId	7a	9e	8d
(2)-16	IIf	7a	9e	8g
(2)-17	IIg	7a	9e	8g
(2)-18	IIh	7a	9e	8g
(2)-19	IIb	7a	9v	8c
(2)-20	IIc	7a	9v	8c
(2)-21	IId	7a	9v	8c
(2)-22	IIf	7a	9v	8d
(2)-23	IIg	7a	9v	8d
(2)-24	IIh	7a	9v	8d
(2)-25	IIb	7a	9v	8g
(2)-26	IIc	7a	9v	8g
(2)-27	IId	7a	9v	8g
(2)-28	IIf	7g	9b	8c
(2)-29	IIg	7g	9b	8c
(2)-30	IIh	7g	9b	8c
(2)-31	IIb	7g	9b	8d
(2)-32	IIc	7g	9b	8d
(2)-33	IId	7g	9b	8d
(2)-34	IIf	7g	9b	8g
(2)-35	IIg	7g	9b	8g
(2)-36	IIh	7g	9b	8g
(2)-37	IIb	7g	9e	8c
(2)-38	IIc	7g	9e	8c
(2)-39	IId	7g	9e	8c
(2)-40	IIf	7g	9e	8d
(2)-41	IIg	7g	9e	8d

	(II)	n & R ¹	R ^C	R ³
(2)-42	IIh	7g	9e	8d
(2)-43	IIb	7g	9e	8g
(2)-44	IIc	7g	9e	8g
(2)-45	IId	7g	9e	8g
(2)-46	IIf	7g	9v	8c
(2)-47	IIg	7g	9v	8c
(2)-48	IIh	7g	9v	8c
(2)-49	IIb	7g	9v	8d
(2)-50	IIc	7g	9v	8d
(2)-51	IId	7g	9v	8d
(2)-52	IIf	7g	9v	8g
(2)-53	IIg	7g	9v	8g
(2)-54	IIh	7g	9v	8g
(2)-55	IIb	7h	9b	8c
(2)-56	IIc	7h	9b	8c
(2)-57	IId	7h	9b	8c
(2)-58	IIf	7h	9b	8d
(2)-59	IIg	7h	9b	8d
(2)-60	IIh	7h	9b	8d
(2)-61	IIb	7h	9b	8g
(2)-62	IIc	7h	9b	8g
(2)-63	IId	7h	9b	8g
(2)-64	IIf	7h	9e	8c
(2)-65	IIg	7h	9e	8c
(2)-66	IIh	7h	9e	8c
(2)-67	IIb	7h	9e	8d
(2)-68	IIc	7h	9e	8d
(2)-69	IId	7h	9e	8d
(2)-70	IIf	7h	9e	8g
(2)-71	IIg	7h	9e	8g
(2)-72	IIh	7h	9e	8g

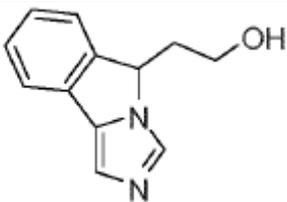
	(II)	n & R ¹	R ^C	R ³
(2)-73	IIb	7h	9v	8c
(2)-74	IIc	7h	9v	8c
(2)-75	IId	7h	9v	8c
(2)-76	IIf	7h	9v	8d
(2)-77	IIg	7h	9v	8d
(2)-78	IIh	7h	9v	8d
(2)-79	IIb	7h	9v	8g
(2)-80	IIc	7h	9v	8g
(2)-81	IId	7h	9v	8g
(2)-82	IIf	7i	9b	8c
(2)-83	IIg	7i	9b	8c
(2)-84	IIh	7i	9b	8c
(2)-85	IIb	7i	9b	8d
(2)-86	IIc	7i	9b	8d
(2)-87	IId	7i	9b	8d
(2)-88	IIf	7i	9b	8g
(2)-89	IIg	7i	9b	8g
(2)-90	IIh	7i	9b	8g
(2)-91	IIb	7i	9e	8c
(2)-92	IIc	7i	9e	8c
(2)-93	IId	7i	9e	8c
(2)-94	IIf	7i	9e	8d
(2)-95	IIg	7i	9e	8d
(2)-96	IIh	7i	9e	8d
(2)-97	IIb	7i	9e	8g
(2)-98	IIc	7i	9e	8g
(2)-99	IId	7i	9e	8g
(2)-100	IIf	7i	9v	8c
(2)-101	IIg	7i	9v	8c
(2)-102	IIh	7i	9v	8c
(2)-103	IIb	7i	9v	8d

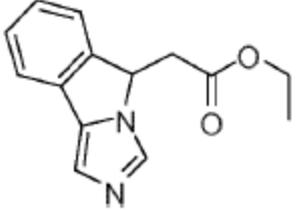
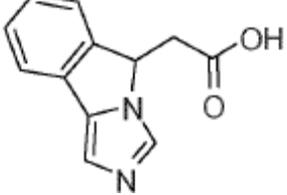
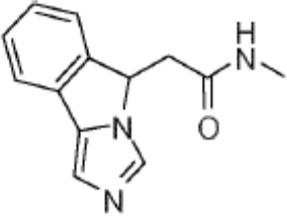
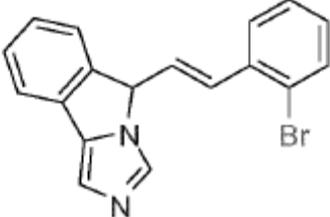
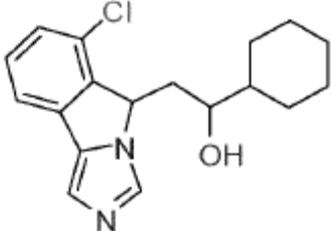
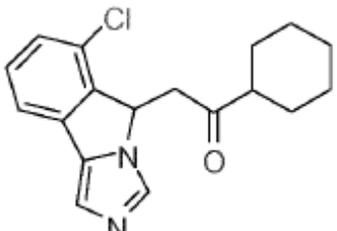
	(II)	n & R ¹	R ^C	R ³
(2)-104	IIc	7i	9v	8d
(2)-105	IId	7i	9v	8d
(2)-106	IIf	7i	9v	8g
(2)-107	IIg	7i	9v	8g
(2)-108	IIh	7i	9v	8g
(2)-109	-	-	9b	8c
(2)-110	-	-	9e	8c
(2)-111	-	-	9v	8c
(2)-112	-	-	9b	8d
(2)-113	-	-	9e	8d
(2)-114	-	-	9v	8d
(2)-115	-	-	9b	8g
(2)-116	-	-	9e	8g
(2)-117	-	-	9v	8g
(2)-118	-	7a	9b	8c
(2)-119	-	7a	9e	8c
(2)-120	-	7a	9v	8c
(2)-121	-	7a	9b	8d
(2)-122	-	7a	9e	8d
(2)-123	-	7a	9v	8d
(2)-124	-	7a	9b	8g
(2)-125	-	7a	9e	8g
(2)-126	-	7a	9v	8g
(2)-127	-	7g	9b	8c
(2)-128	-	7g	9e	8c
(2)-129	-	7g	9v	8c
(2)-130	-	7g	9b	8d
(2)-131	-	7g	9e	8d
(2)-132	-	7g	9v	8d
(2)-133	-	7g	9b	8g
(2)-134	-	7g	9e	8g

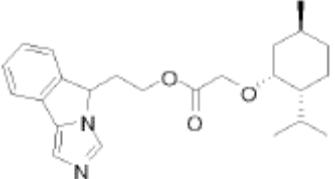
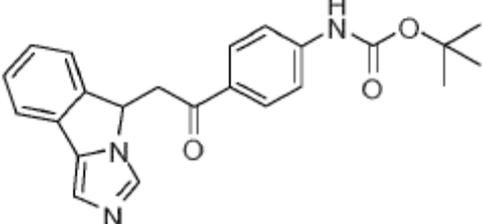
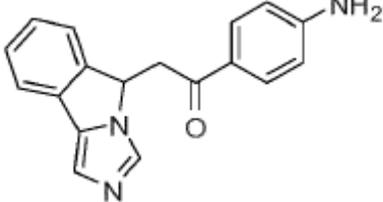
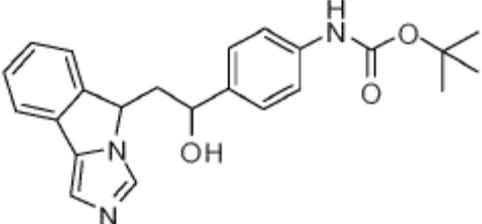
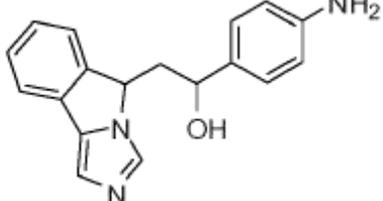
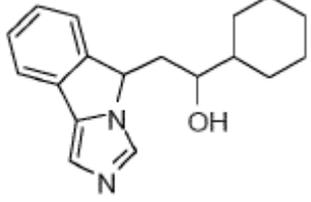
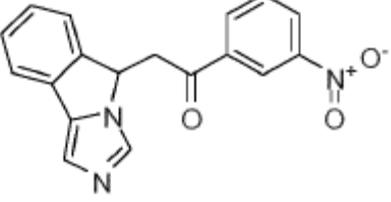
	(II)	n & R ¹	R ^C	R ³
(2)-135	-	7g	9v	8g
(2)-136	-	7h	9b	8c
(2)-137	-	7h	9e	8c
(2)-138	-	7h	9v	8c
(2)-139	-	7h	9b	8d
(2)-140	-	7h	9e	8d
(2)-141	-	7h	9v	8d
(2)-142	-	7h	9b	8g
(2)-143	-	7h	9e	8g
(2)-144	-	7h	9v	8g
(2)-145	-	7i	9b	8c
(2)-146	-	7i	9e	8c
(2)-147	-	7i	9v	8c
(2)-148	-	7i	9b	8d
(2)-149	-	7i	9e	8d
(2)-150	-	7i	9v	8d
(2)-151	-	7i	9b	8g
(2)-152	-	7i	9e	8g
(2)-153	-	7i	9v	8g
(2)-154	-	7a	-	8c
(2)-155	-	7a	-	8d
(2)-156	-	7a	-	8g
(2)-157	-	7g	-	8c

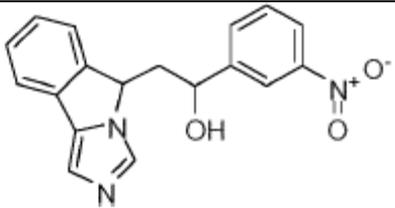
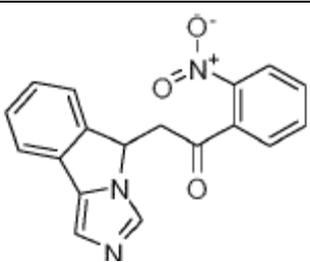
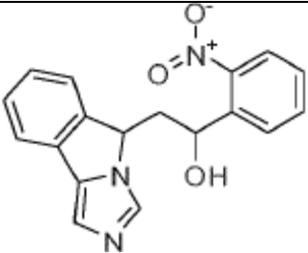
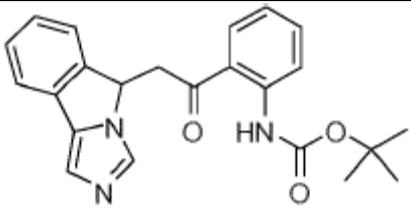
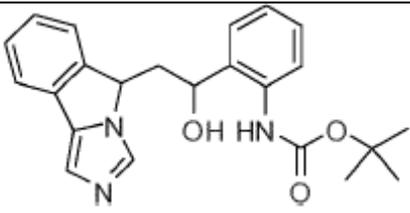
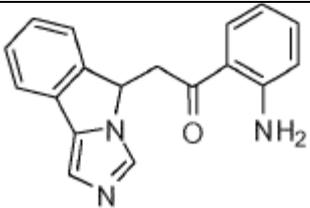
	(II)	n & R ¹	R ^C	R ³
(2)-158	-	7g	-	8d
(2)-159	-	7g	-	8g
(2)-160	-	7h	-	8c
(2)-161	-	7h	-	8d
(2)-162	-	7h	-	8g
(2)-163	-	7i	-	8c
(2)-164	-	7i	-	8d
(2)-165	-	7i	-	8g
(2)-166	-	7a	9b	-
(2)-167	-	7a	9e	-
(2)-168	-	7a	9b	-
(2)-169	-	7g	9e	-
(2)-170	-	7g	9v	-
(2)-171	-	7g	9b	-
(2)-172	-	7h	9e	-
(2)-173	-	7h	9v	-
(2)-174	-	7h	9b	-
(2)-175	-	7i	9e	-
(2)-176	-	7i	9v	-
(2)-177	-	7i	9b	-

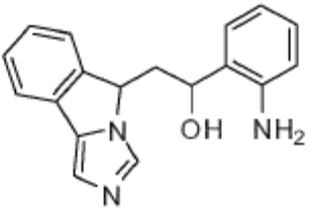
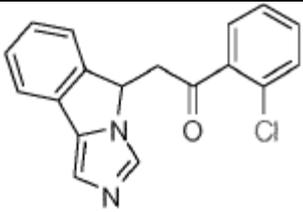
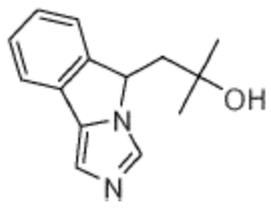
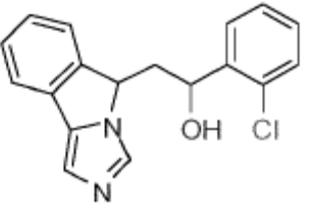
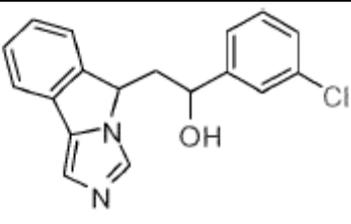
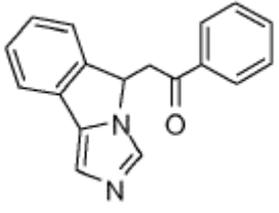
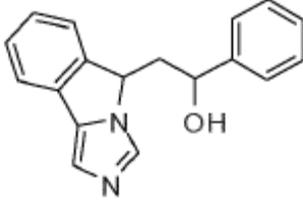
En otro aspecto, la presente divulgación provee los compuestos que son

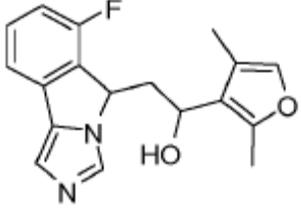
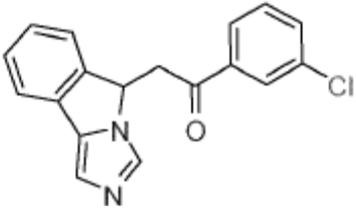
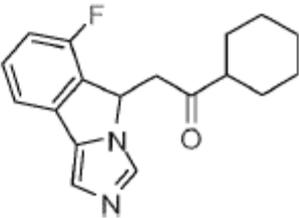
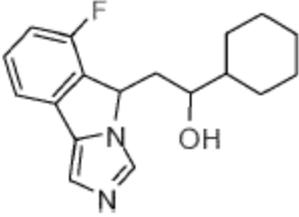
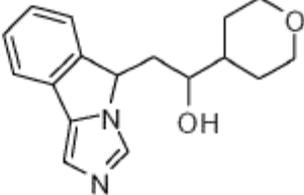
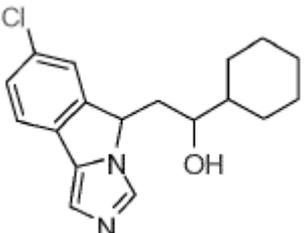
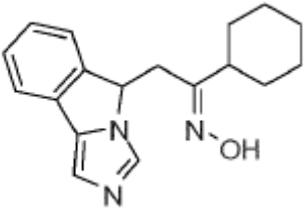
No.	Estructura	Nombre
1254		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol

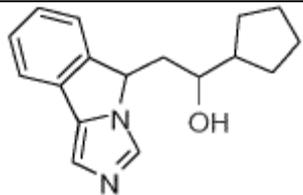
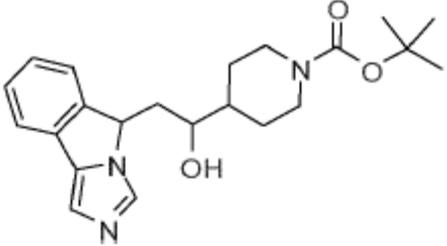
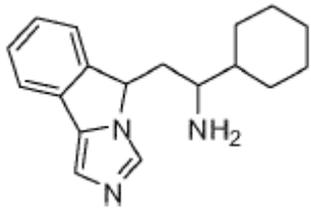
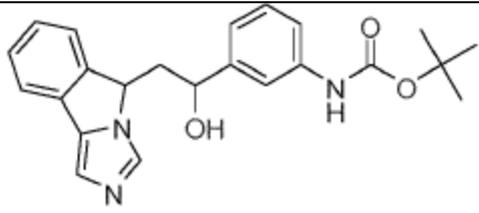
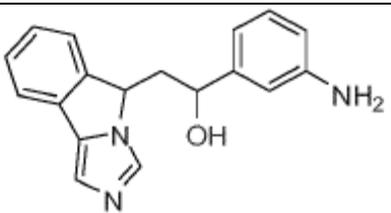
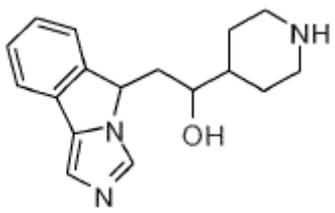
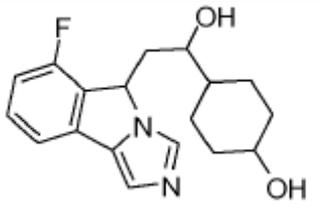
1256		etil 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)acetato
1258		ácido 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)acético
1259		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-N-metilacetamida
1273		(E)-5-(2-bromostiril)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol
1286		2-(6-cloro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-ciclohexiletanol
1287		2-(6-cloro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-ciclohexiletanona

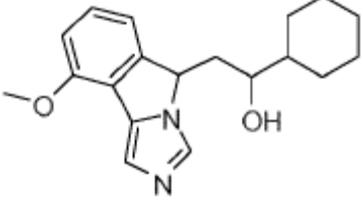
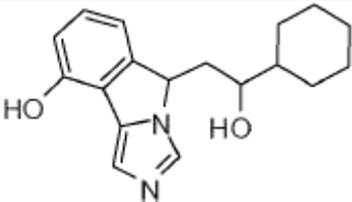
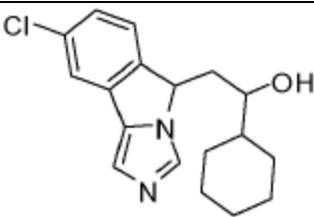
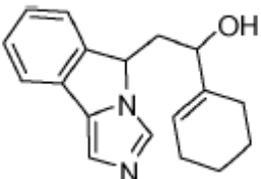
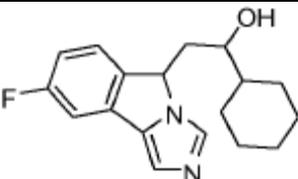
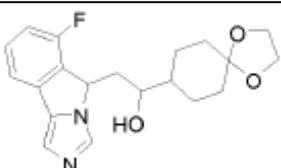
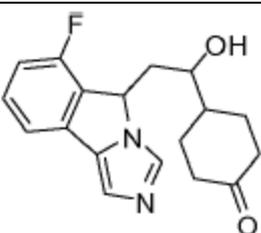
1288		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil 2-(((1R,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)acetato
1300		tert-butil (4-(2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)acetil)fenil)carbamato
1301		1-(4-aminofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanona
1302		tert-butil (4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)fenil)carbamato
1303		1-(4-aminofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol
1304		1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol
1306		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(3-nitrofenil)etanona

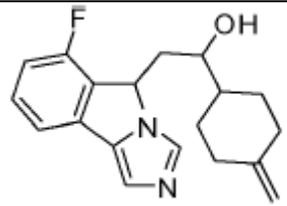
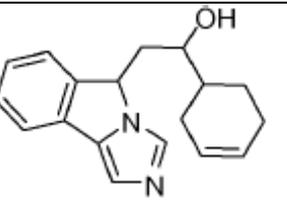
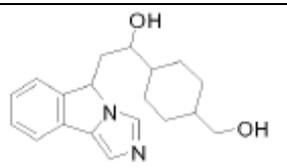
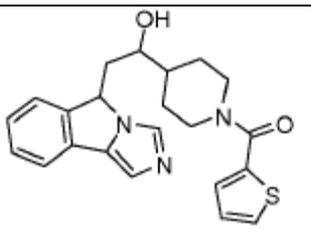
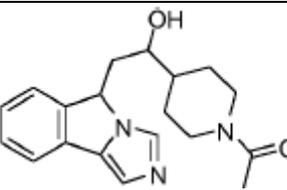
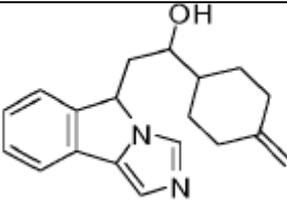
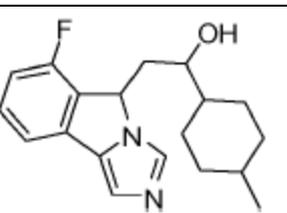
1307		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(3-nitrofenil)etanol
1326		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(2-nitrofenil)etanona
1327		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(2-nitrofenil)etanol
1328		tert-butil (2-(2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)acetil)fenil)carbamato
1329		tert-butil (2-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)fenil)carbamato
1330		1-(2-aminofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanona

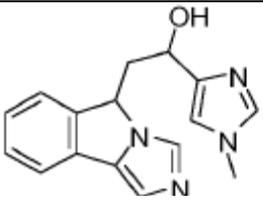
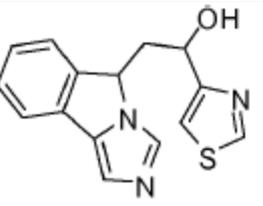
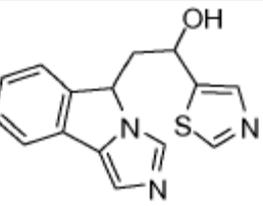
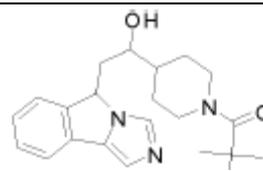
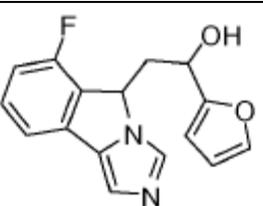
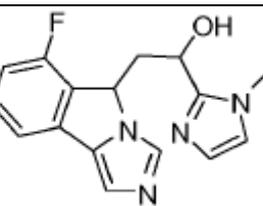
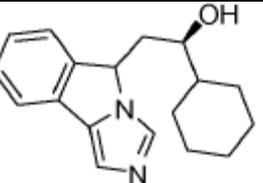
1331		1-(2-aminofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol
1334		1-(2-clorofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanona
1335		1-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-2-metilpropan-2-ol
1336		1-(2-clorofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol
1343		1-(3-clorofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol
1348		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-feniletanona
1349		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-feniletanol

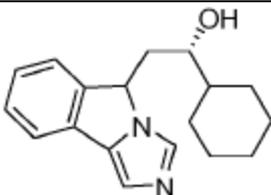
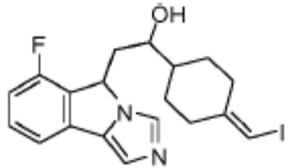
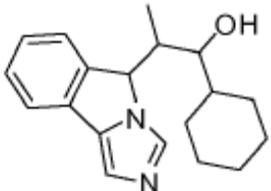
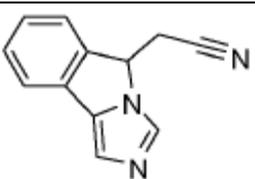
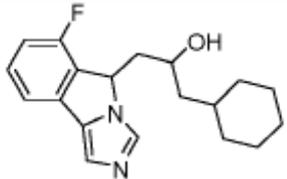
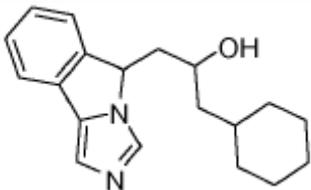
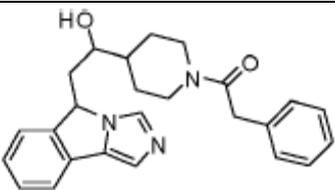
<p>1352</p>		<p>1-(2,4-dimetilfuran-3-il)-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;</p>
<p>1353</p>		<p>1-(3-clorofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanona</p>
<p>1356</p>		<p>1-ciclohexil-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanona</p>
<p>1357</p>		<p>1-ciclohexil-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol</p>
<p>1358</p>		<p>2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(tetrahidro-2Hpiran-4-il)etanol</p>
<p>1359</p>		<p>2-(7-cloro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-ciclohexiletanol</p>
<p>1360</p>		<p>(Z)-1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanona oxima</p>

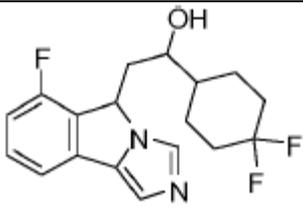
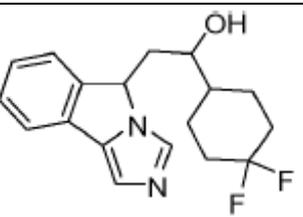
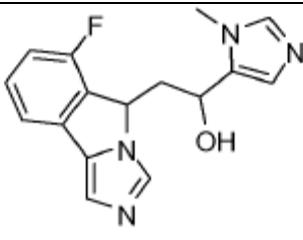
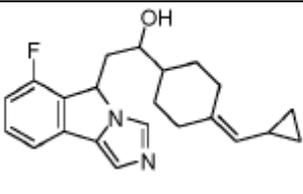
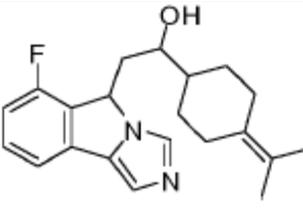
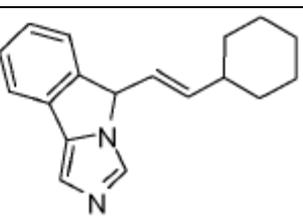
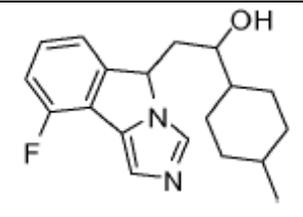
1362		1-ciclopentil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol
1363		tert-butil 4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxilato
1364		1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanamina
1367		tert-butil (3-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)fenil)carbarnato
1369		1-(3-aminofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol
1370		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(piperidin-4-il)etanol
1371		4-(2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxietil)ciclohexanol;

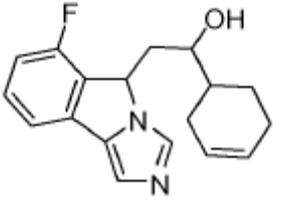
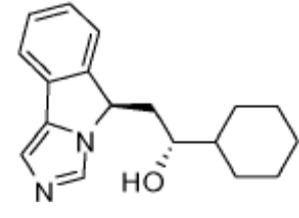
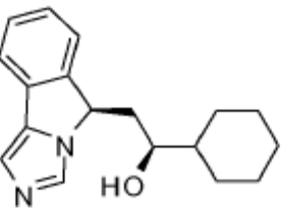
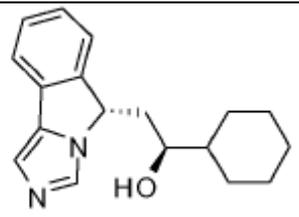
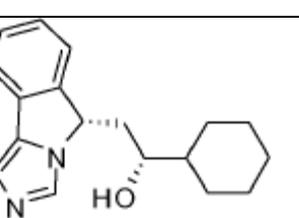
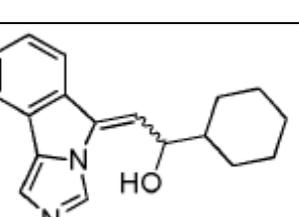
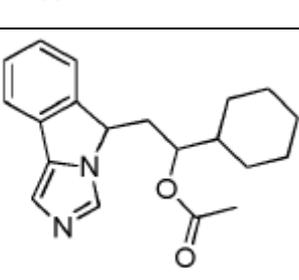
1372		1-(ciclohexil-2-(9-metoxi-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol
1373		5-(2-ciclohexil-2-hidroxietyl)-5H-imidazo[5,1-a] isoindol-9-ol
1374		2-(8-cloro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-ciclohexiletanol;
1375		1-(ciclohex-1-en-1-il)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
1376		1-(ciclohexil-2-(8-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
1378		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)etanol;
1379		4-(2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxietyl)ciclohexanona;

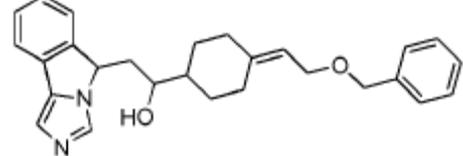
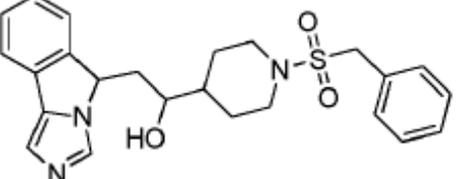
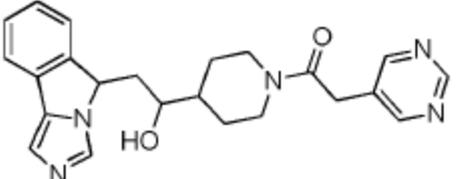
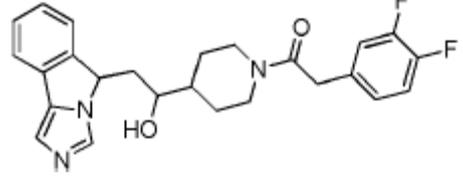
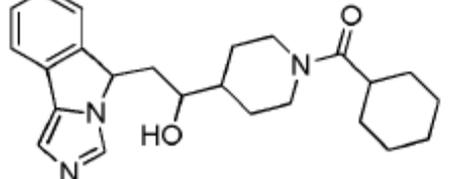
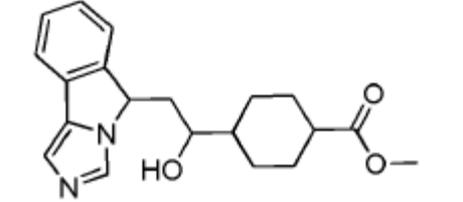
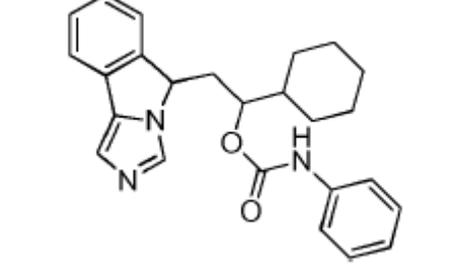
1381		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-metilenociclohexil)etanol;
1382		1-(ciclohex-3-en-1-il)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
1383		1-(4-(hidroximatil)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
1384		(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)(tiofen-2-il)metanona;
1385		1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)etanona;
1386		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-metilenociclohexil)etanol;
1387		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-metilciclohexil)etanol;

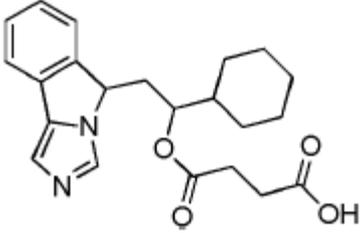
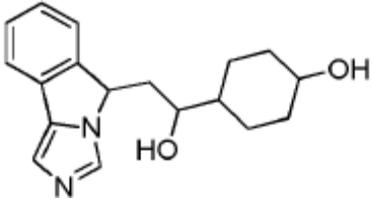
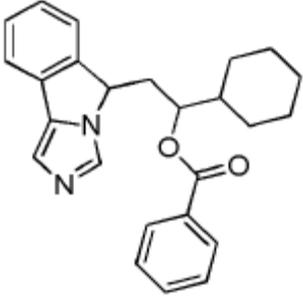
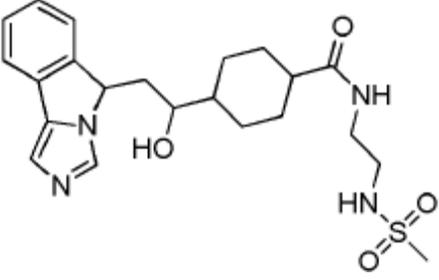
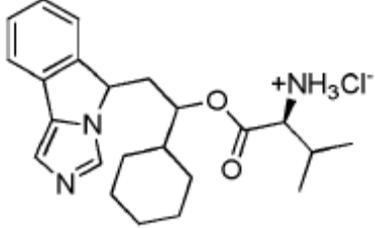
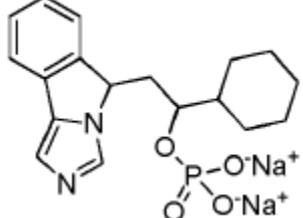
1389		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(1-metil-1Himidazol-4-il)etanol;
1390		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(tiazol-4-il)etanol;
1391		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(tiazol-5-il)etanol;
1392		1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona;
1393		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(furan-2-il)etanol;
1394		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(1-metil-1Himidazol-2-il)etanol;
1396		(1S)-1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;

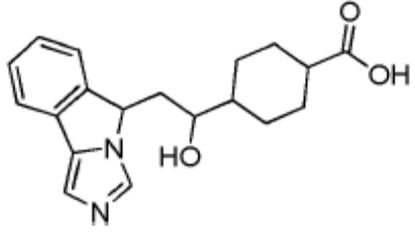
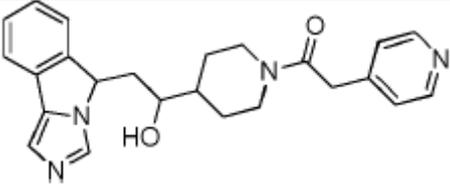
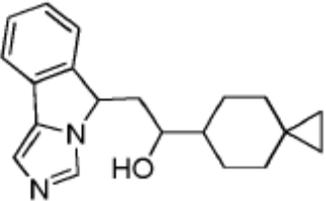
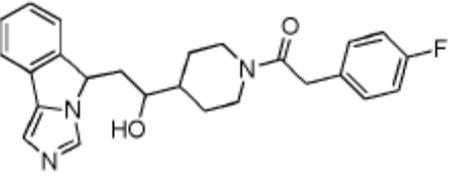
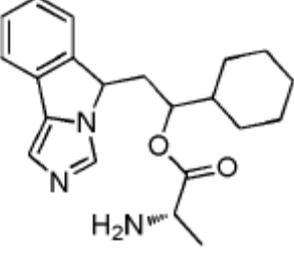
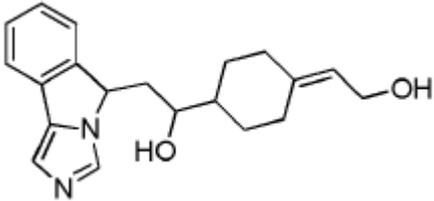
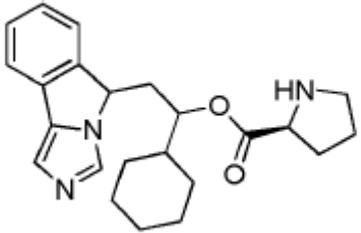
1397		(1R)-1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
1398		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-(iodometileno)ciclohexil)etanol;
1400		1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)propan-1-ol;
1402		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)acetonitrilo;
1403		1-ciclohexil-3-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)propan-2-ol;
1404		1-ciclohexil-3-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)propan-2-ol;
1405		1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-feniletanona;

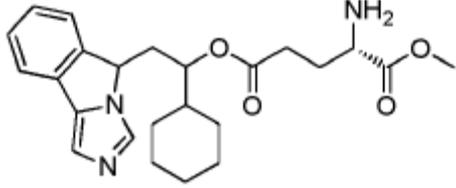
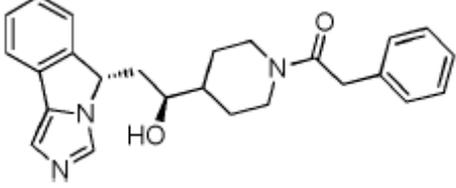
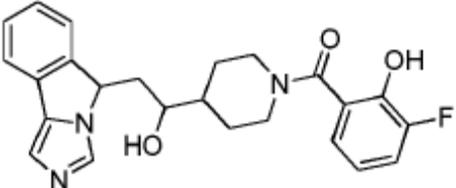
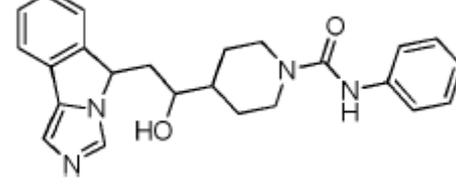
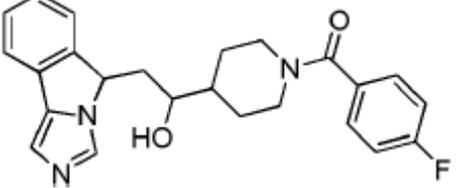
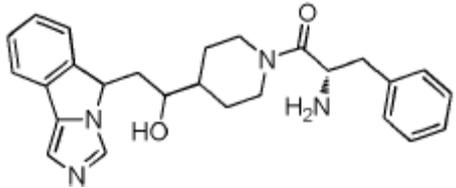
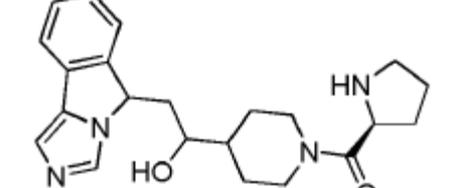
1406		1-(4,4-difluorociclohexil)-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
1407		1-(4,4-difluorociclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
1409		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etanol;
1410		1-(4-(ciclopropilmetileno)ciclohexil)-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
1411		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-(propan-2-ilideno)ciclohexil)etanol;
1412		(E)-5-(2-ciclohexilvinil)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol;
1413		2-(9-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-metilciclohexil)etanol;

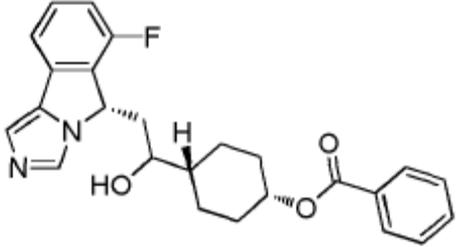
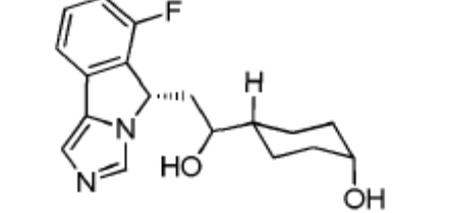
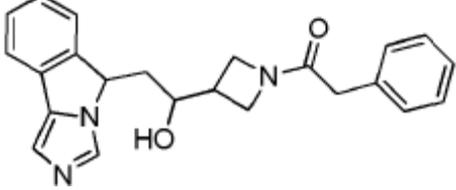
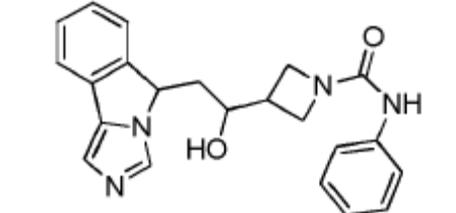
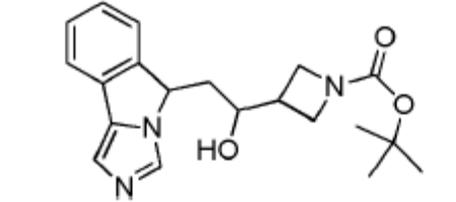
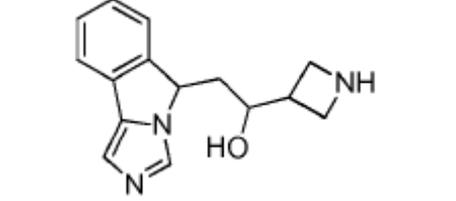
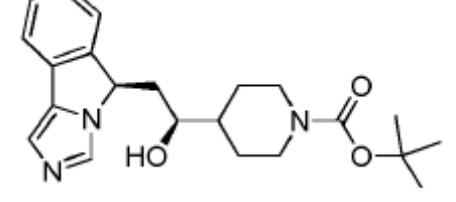
1414		1-(ciclohex-3-en-1-il)-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
1415		(R)-1-ciclohexil-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol
1416		(S)-1-ciclohexil-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol
1417		(S)-1-ciclohexil-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol
1418		(R)-1-ciclohexil-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol
1419		1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-ilideno)etanol
1420		1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etilacetato

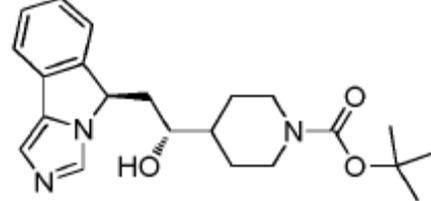
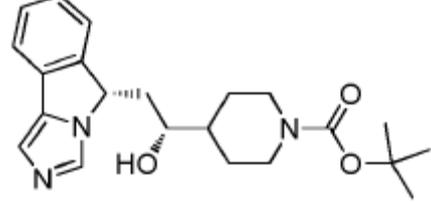
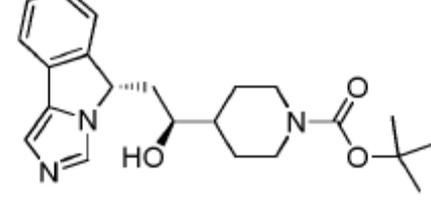
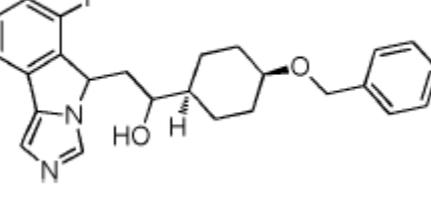
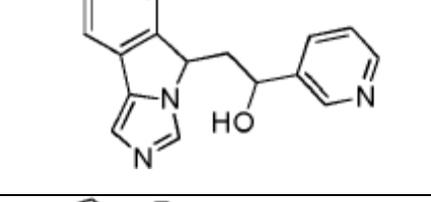
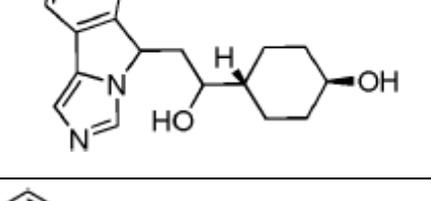
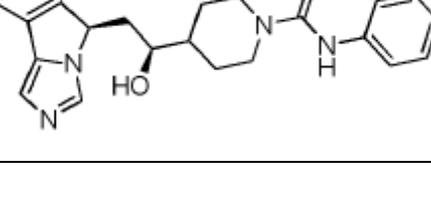
<p>1421</p>		<p>1-(4-(2-(benziloxy)etilideno)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol</p>
<p>1422</p>		<p>1-(1-(bensilsulfonil)piperidin-4-il)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol</p>
<p>1423</p>		<p>1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)etanona</p>
<p>1424</p>		<p>2-(3,4-difluorofenil)-1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)etanona</p>
<p>1425</p>		<p>ciclohexil(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)metanona</p>
<p>1426</p>		<p>metil 4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexanocarboxilato</p>
<p>1427</p>		<p>1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil fenilcarbamato</p>

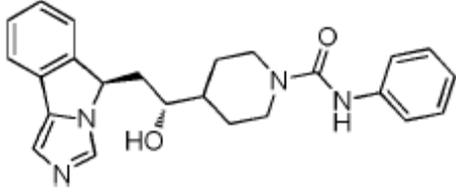
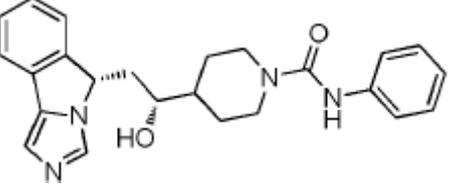
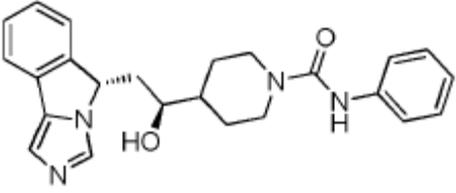
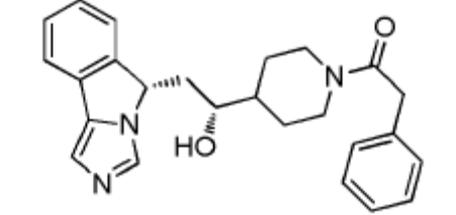
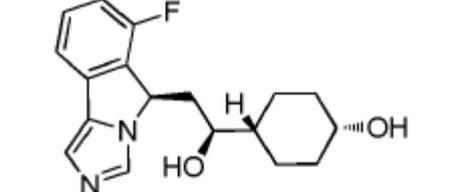
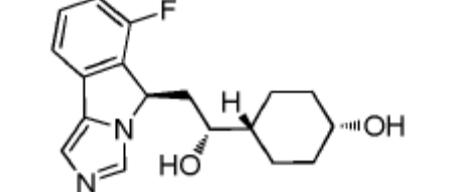
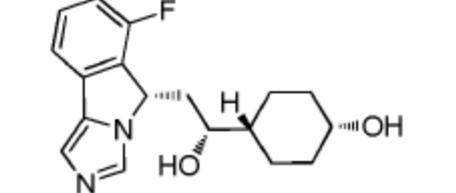
1428		ácido 4-(1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etoxi)-4-oxobutanoico
1429		4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexanol
1431		1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil benzoato
1432		4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-(2-(metilsulfonamido)etil) ciclohexanocarboxamina
1433		(2S)-1-(1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etoxi)-3-metil-1-oxobutan-2-aminio cloruro
1434		sodio 1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil fosfato

1436		ácido 4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexanocarboxílico
1437		1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)etanona
1438		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(espiro[2.5]octan-6-il)etanol
1439		2-(4-fluorofenil)-1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)etanona
1440		(2S)-1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil 2-aminopropanoato
1441		1-(4-(2-hidroxi-1-propenilideno)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol
1442		(2S)-1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil pirrolidina-2-carboxilato

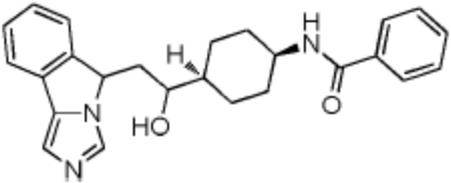
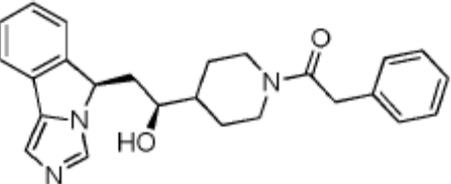
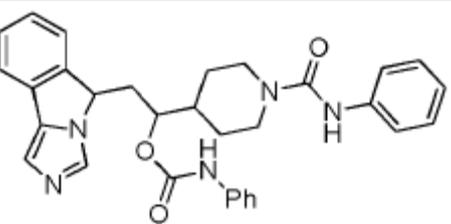
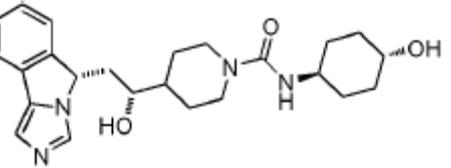
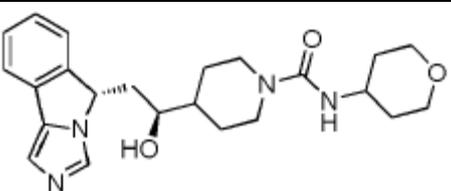
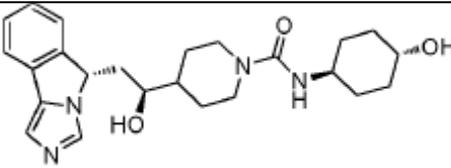
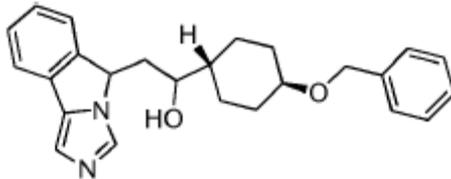
<p>1443</p>		<p>(2S)-5-(1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5- il)etil) 1-metil 2-aminopentanoato</p>
<p>1447</p>		<p>1-(4-((S)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-feniletanona</p>
<p>1448</p>		<p>(3-fluoro-2-hidroxifenil)(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)metanona</p>
<p>1449</p>		<p>4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-Nfenilpiperidina-1-carboxamina</p>
<p>1450</p>		<p>(4-fluorofenil)(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)metanona</p>
<p>1451</p>		<p>(2S)-2-amino-1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona</p>
<p>1454</p>		<p>(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)((S)-pirrolidin-2-il)metanona</p>

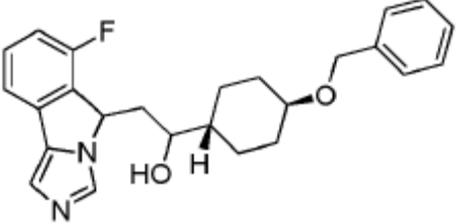
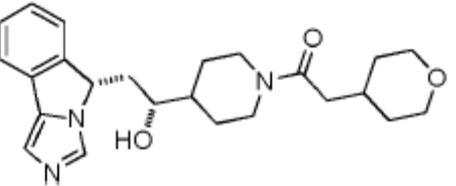
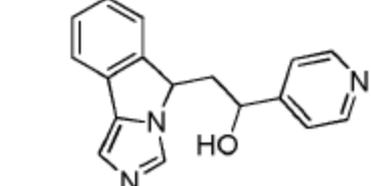
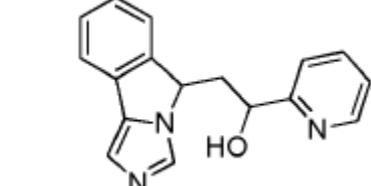
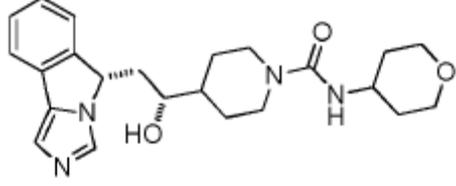
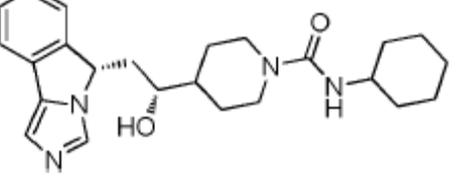
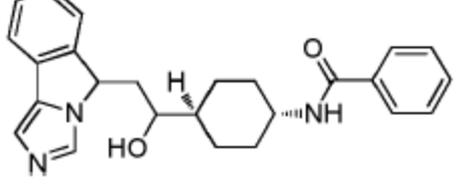
<p>1455</p>		<p>(1R,4s)-4-(2-((S)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxietyl)ciclohexil benzoato</p>
<p>1456</p>		<p>(1R,4s)-4-(2-((S)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxietyl)ciclohexanol</p>
<p>1458</p>		<p>1-(3-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)azetidín-1-il)-2-feniletanona</p>
<p>1459</p>		<p>3-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-Nfenilazetidina-1-carboxamina</p>
<p>1460</p>		<p>tert-butyl 3-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)azetidina-1-carboxilato</p>
<p>1461</p>		<p>1-(azetidín-3-il)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol</p>
<p>1469</p>		<p>tert-butyl 4-((S)-1-hidroxi-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxilato</p>

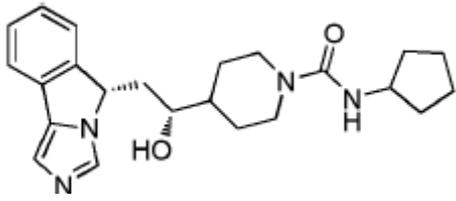
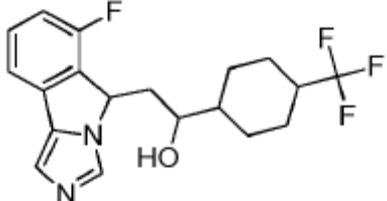
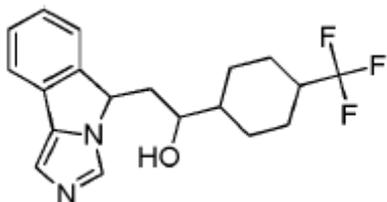
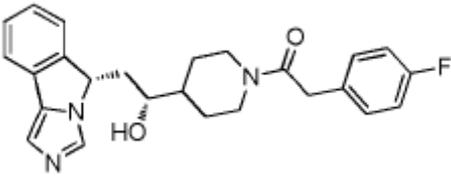
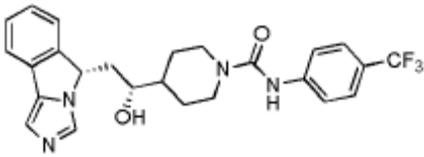
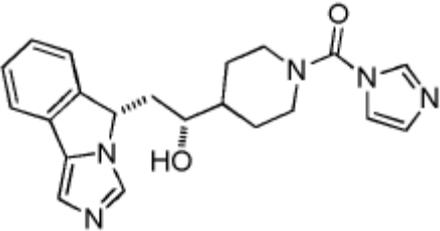
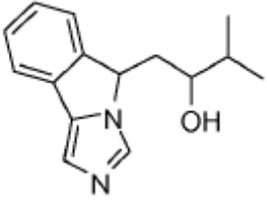
1470		tert-butil 4-((R)-1-hidroxi-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxilato
1471		tert-butil 4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxilato
1472		tert-butil 4-((S)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxilato
1473		1-((1s,4s)-4-(benciloxi)ciclohexil)-2-(6-fluoro-5Himidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol
1474		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(piridin-3-il)etanol
1475		(1r,4r)-4-(2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil)ciclohexanol
1476		4-((S)-1-hidroxi-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-fenilpiperidina-1-carboxamina

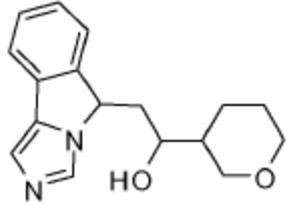
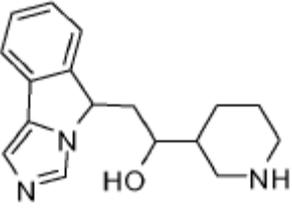
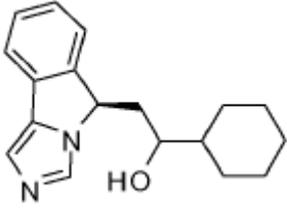
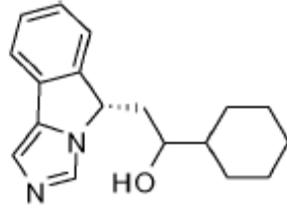
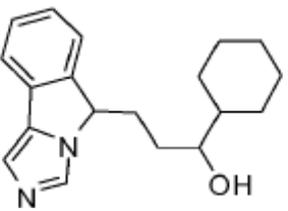
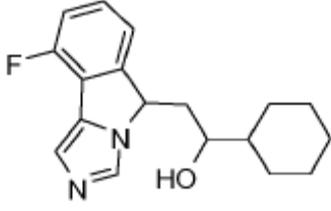
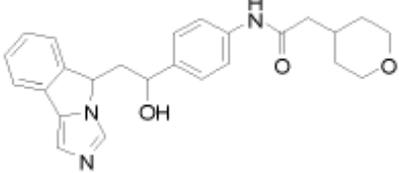
1477		4-((R)-1-hidroxi-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-fenilpiperidina-1-carboxamina
1478		4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-fenilpiperidina-1-carboxamina
1479		4-((S)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-fenilpiperidina-1-carboxamina
1480		1-(4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-feniletanona
1482		(1R,4s)-4-((S)-2-((R)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil)ciclohexanol
1483		(1S,4s)-4-((R)-2-((R)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil)ciclohexanol
1484		(1S,4s)-4-((R)-2-((S)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil)ciclohexanol

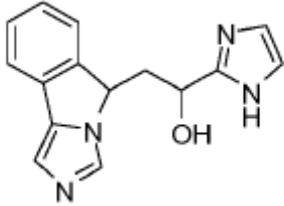
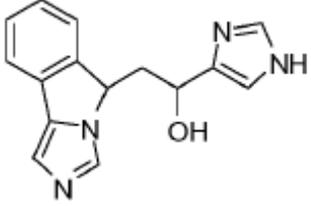
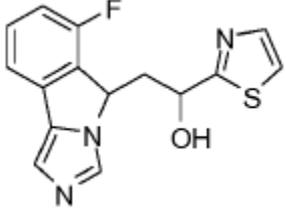
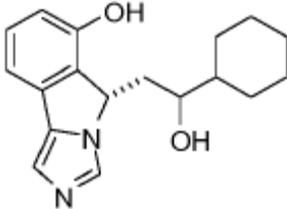
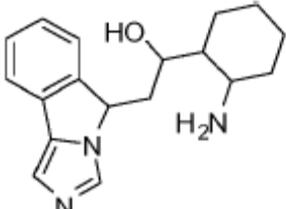
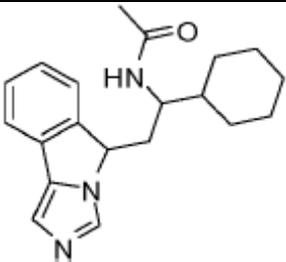
1485		(1R,4s)-4-((S)-2-((S)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxietyl)ciclohexanol
1486		(1S,4r)-4-((S)-2-((S)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxietyl)ciclohexanol
1487		(1S,4r)-4-((S)-2-((R)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxietyl)ciclohexanol
1488		(1R,4r)-4-((R)-2-((S)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxietyl)ciclohexanol
1489		(1R,4r)-4-((R)-2-((R)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxietyl)ciclohexanol
1490		1-(4-((S)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanona
1491		1-(4-((R)-1-hidroxi-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-feniletanona

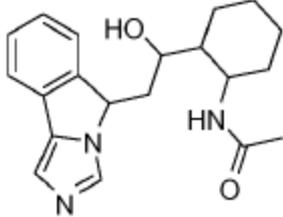
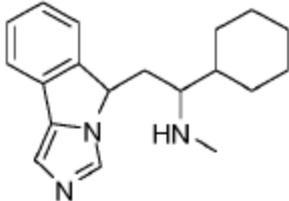
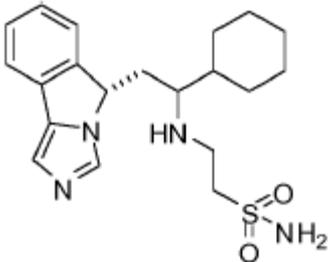
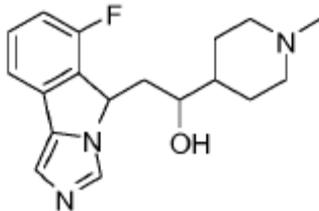
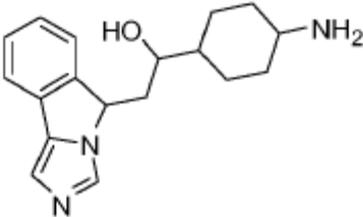
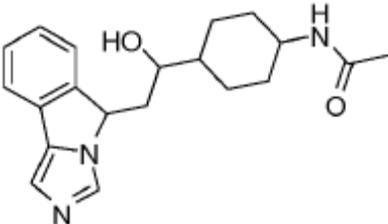
1492		N-((1s,4s)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)benzamida
1493		1-(4-((S)-1-hidroxi-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-feniletanona
1494		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(1-(fenilcarbamoil)piperidin-4-il)etil fenilcarbamato
1495		4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)piperidina-1-carboxamina
1496		4-((S)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidina-1-carboxamina
1497		4-((S)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)piperidina-1-carboxamina
1498		1-((1r,4r)-4-(benciloxi)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol

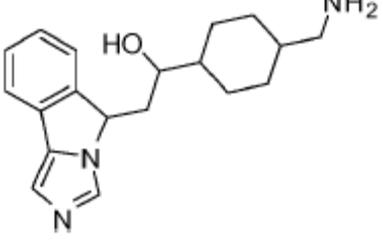
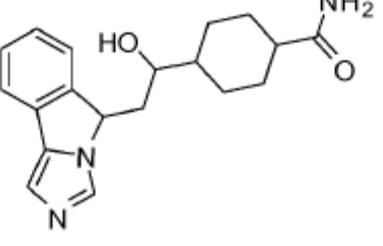
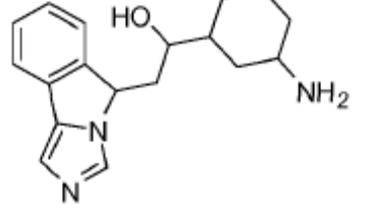
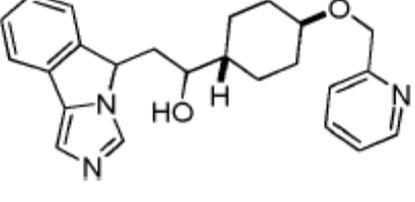
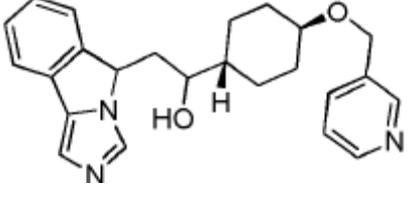
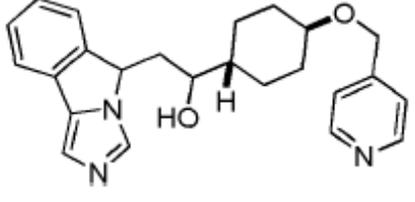
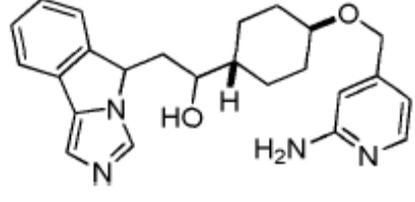
1499		1-((1r,4r)-4-(beniloxi)ciclohexil)-2-(6-fluoro-5Himidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol
1500		1-(4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanova
1501		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(piridin-4-il)etanol
1502		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(piridin-2-il)etanol
1503		4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidina-1-carboxamina
1504		N-ciclohexil-4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxamina
1505		N-((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)benzamida

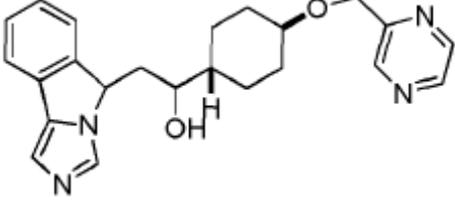
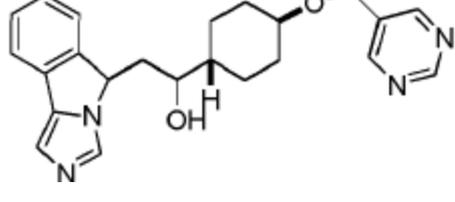
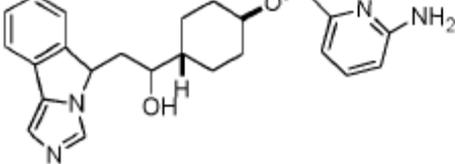
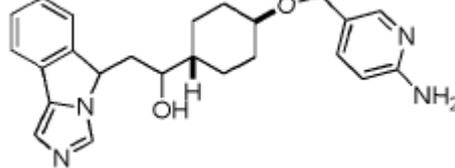
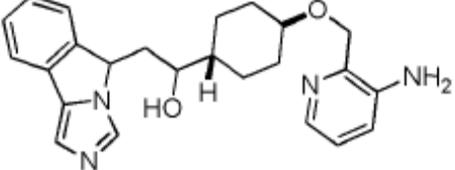
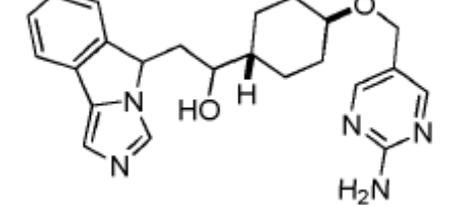
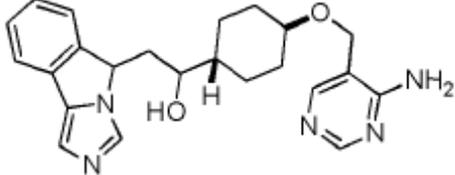
1507		N-ciclopentil-4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxamina
1508		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-(trifluorometil)ciclohexil)etanol
1509		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-(trifluorometil)ciclohexil)etanol
1511		2-(4-fluorofenil)-1-(4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)etanona
1512		4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-1-carboxamina
1513		(4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)(1H-imidazol-1-il)metanona
		1-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-3-metilbutan-2-ol

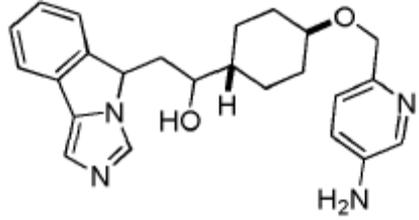
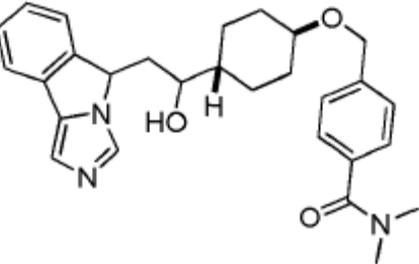
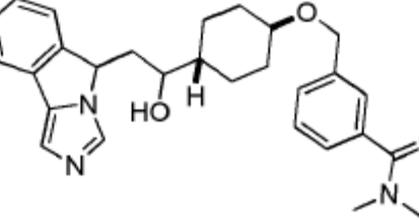
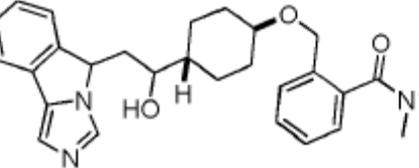
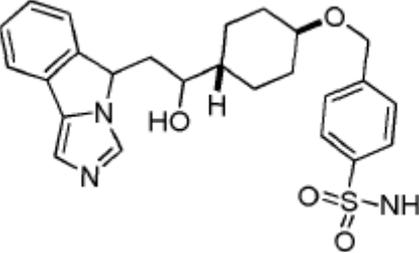
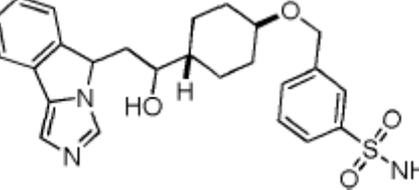
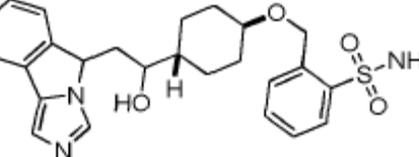
		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)-1-(tetrahydro-2H-piran-3-yl)etanol
		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)-1-(piperidin-3-yl)etanol
		1-ciclohexil-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol
		1-ciclohexil-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol
		1-ciclohexil-3-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)propan-1-ol
		1-ciclohexil-2-(9-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol
		N-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)fenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida

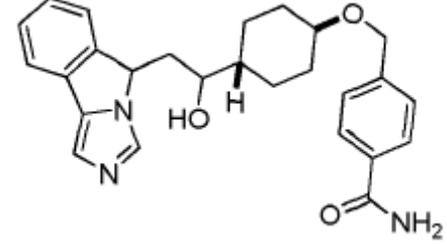
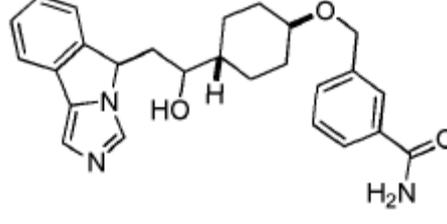
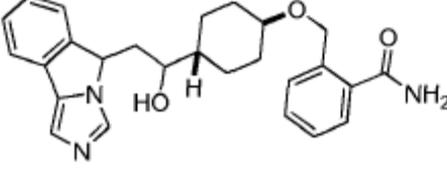
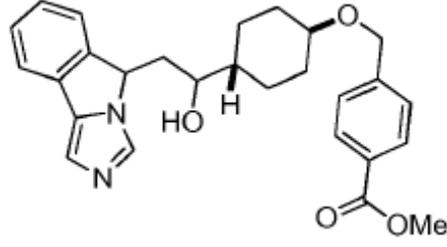
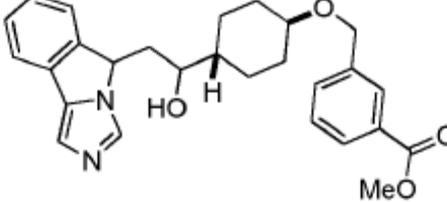
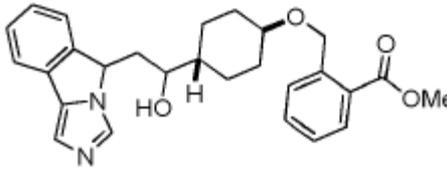
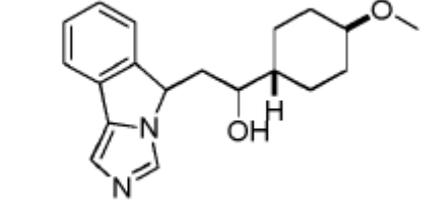
		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)-1-(1H-imidazol-2-yl)etanol
		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)-1-(1H-imidazol-4-yl)etanol
		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)-1-(thiazol-2-yl)etanol
		(5S)-5-(2-ciclohexil-2-hidroxietyl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-6-ol
		1-(2-aminociclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)etanol
		N-(1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)etil)acetamida

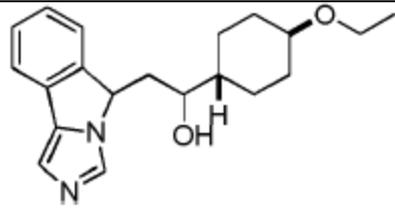
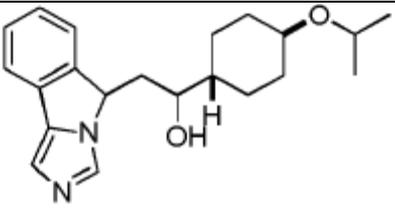
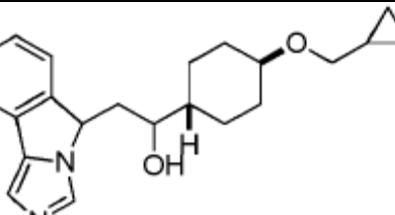
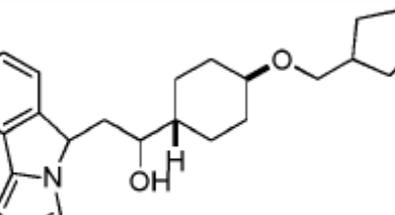
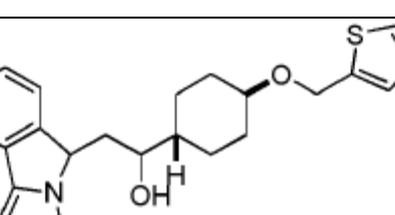
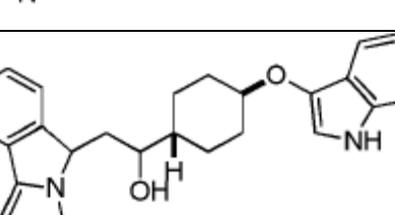
		N-(2-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)acetamida
		1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-Nmetiletanamina
		2-(1-ciclohexil-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)amino)etanosulfonamida
		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(1-metilpiperidin-4-il)etanol
		1-(4-aminociclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol
		N-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)acetamida

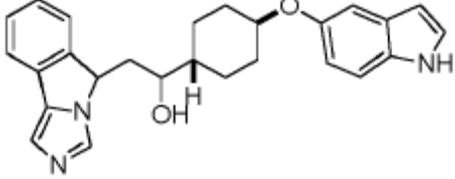
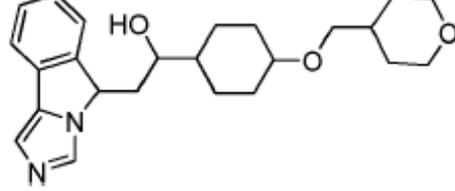
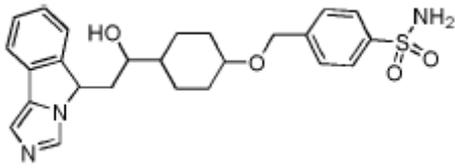
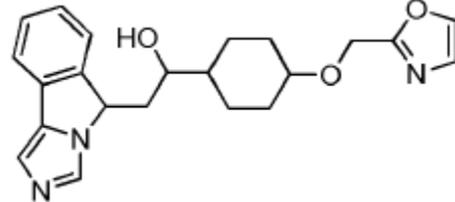
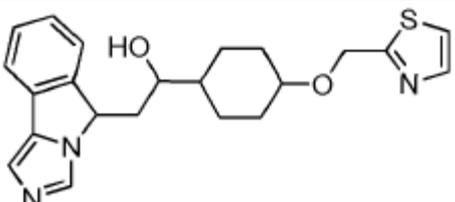
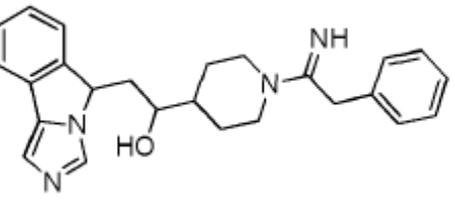
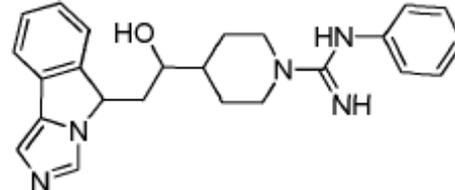
		1-(4-(aminometil)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a] isoindol-5-il)etanol
		4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexanocarboxamina
		1-(3-aminociclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol
		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-((1r,4r)-4-(piridin-2-ilmetoxi)ciclohexil)etanol
		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-((1r,4r)-4-(piridin-3-ilmetoxi)ciclohexil)etanol
		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-((1r,4r)-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)etanol
		1-((1r,4r)-4-((2-aminopiridin-4-il)metoxi)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol

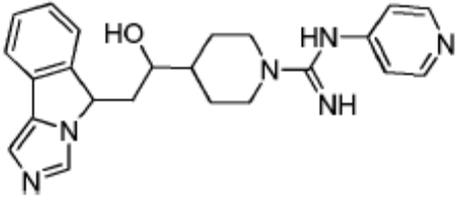
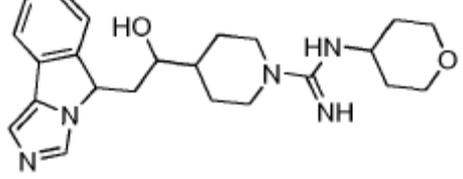
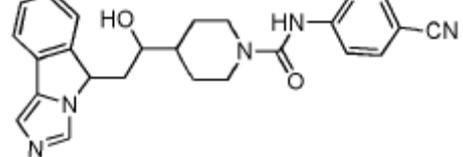
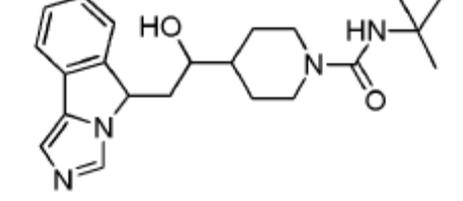
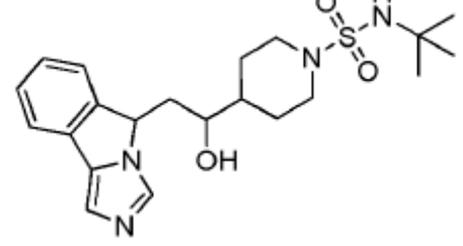
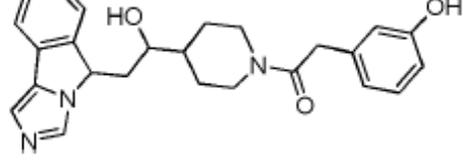
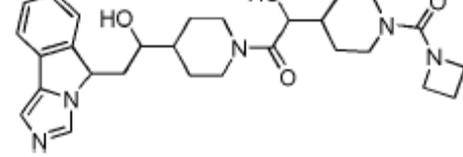
		<p>2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-((1r,4r)-4-(pyrazin-2-ilmetoxi)ciclohexil)etanol</p>
		<p>2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-((1r,4r)-4-(pirimidin-5-ilmetoxi)ciclohexil)etanol</p>
		<p>1-((1r,4r)-4-((6-aminopiridin-2-il)metoxi)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol</p>
		<p>1-((1r,4r)-4-((6-aminopiridin-3-il)metoxi)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol</p>
		<p>1-((1r,4r)-4-((3-aminopiridin-2-il)metoxi)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol</p>
		<p>1-((1r,4r)-4-((2-aminopirimidin-5-il)metoxi)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol</p>
		<p>1-((1r,4r)-4-((4-aminopirimidin-5-il)metoxi)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol</p>

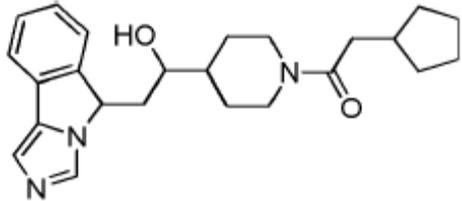
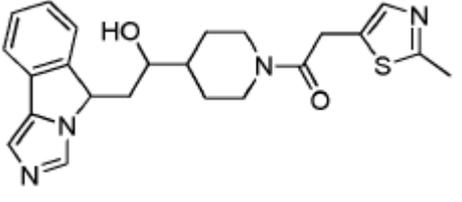
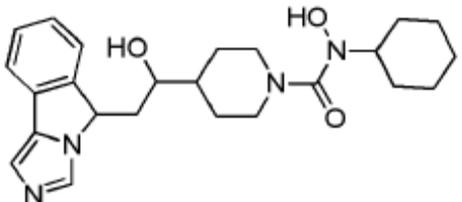
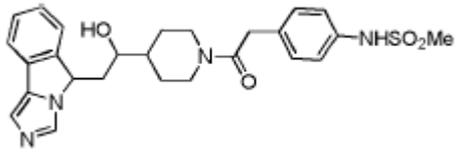
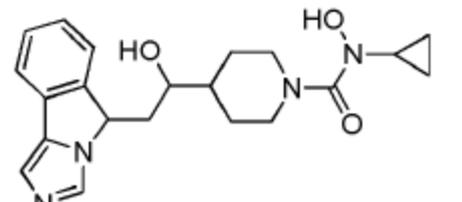
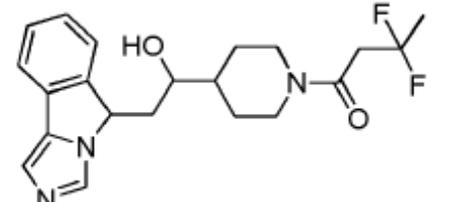
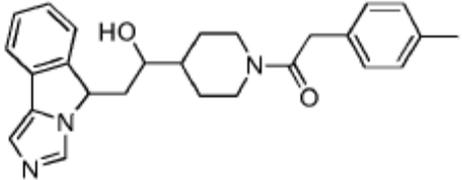
		1-(((1r,4r)-4-((5-aminopiridin-2-il)metoxi)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol
		4-(((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil)-N,N-dimetilbenzamida
		3-(((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil)-N,N-dimetilbenzamida
		2-(((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil)-N,N-dimetilbenzamida
		4-(((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil) bencenosulfonamida
		3-(((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil) bencenosulfonamida
		2-(((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil) bencenosulfonamida

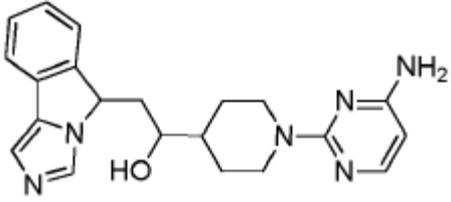
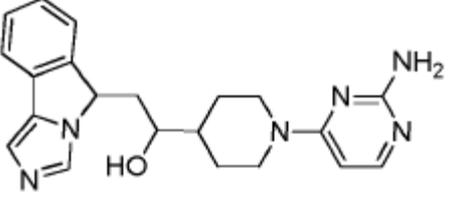
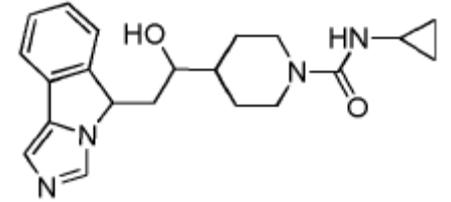
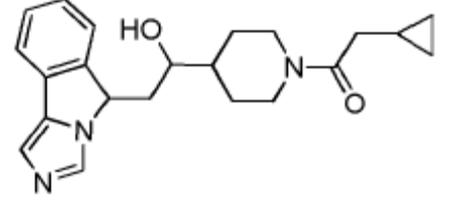
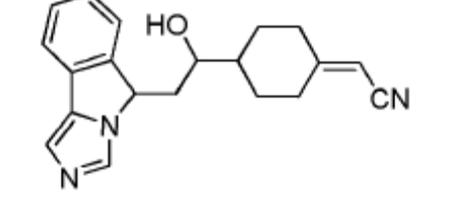
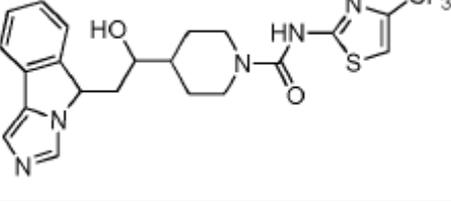
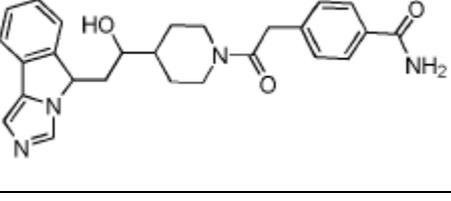
		<p>4-(((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil)benzamida</p>
		<p>3-(((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil)benzamida</p>
		<p>2-(((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil)benzamida</p>
		<p>metil 4-(((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil)benzoato</p>
		<p>metil 3-(((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil)benzoato</p>
		<p>metil 2-(((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil)benzoato</p>
		<p>2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)etanol</p>

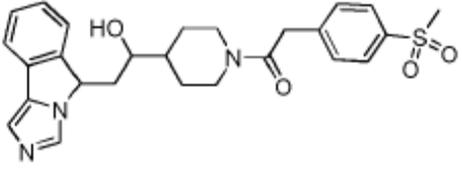
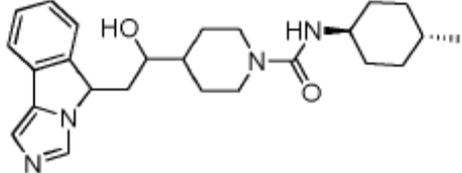
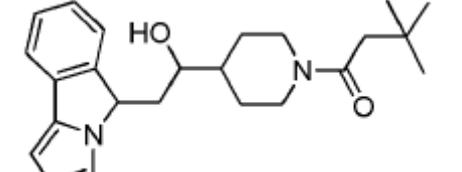
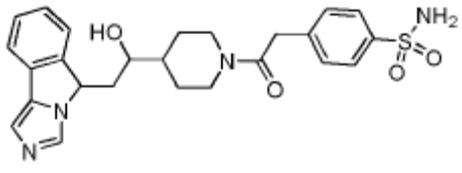
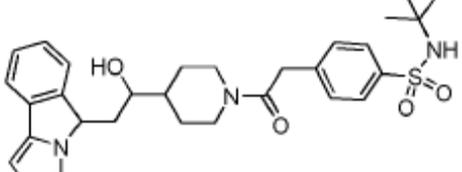
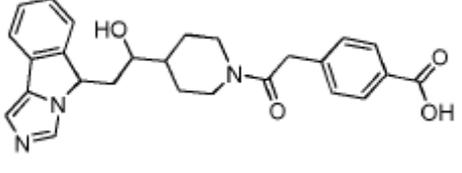
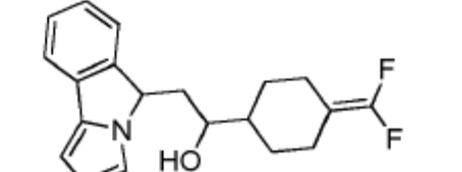
		1-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a] isoindol-5-il)etanol
		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-((1r,4r)-4-isopropoxyciclohexil)etanol
		1-((1r,4r)-4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil)-2-(5Himidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol
		1-((1r,4r)-4-(ciclopentilmetoxi)ciclohexil)-2-(5Himidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol
		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-((1r,4r)-4-(tiofen-2-ilmetoxi)ciclohexil)etanol
		1-((1r,4r)-4-((1H-indol-3-il)oxi)ciclohexil)-2-(5Himidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol

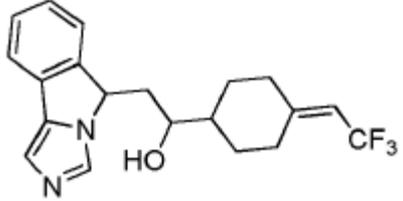
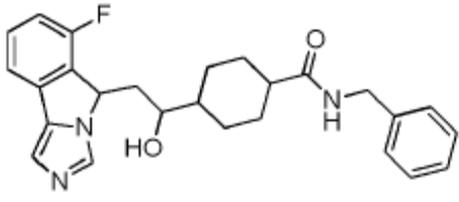
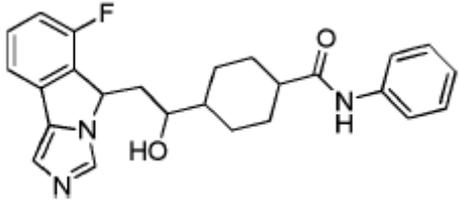
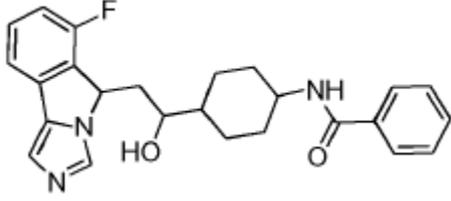
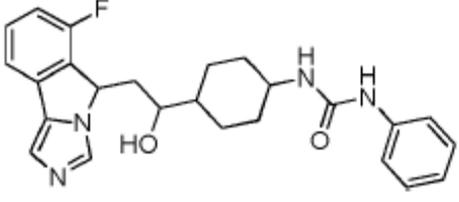
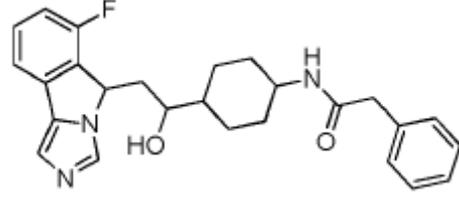
		1-((1r,4r)-4-((1H-indol-5-yl)oxi)ciclohexil)-2-(5Himidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol
		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-((tetrahydro-2Hpiran-4-il)metoxi)ciclohexil)etanol
		4-(((4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil)bencenosulfonamida
		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-(oxazol-2-ilmetoxi)ciclohexil)etanol
		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-(tiazol-2-ilmetoxi)ciclohexil)etanol
		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(1-(1-imino-2-feniletil)piperidin-4-il)etanol
		4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-Nfenilpiperidina-1-carboximidamida

		<p>4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-(piridin-4-il)piperidina-1-carboximidamida</p>
		<p>4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidina-1-carboximidamida</p>
		<p>N-(4-cianofenil)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxamina</p>
		<p>N-(tert-butil)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxamina</p>
		<p>N-(tert-butil)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-sulfonamida</p>
		<p>1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-(3-hidroxifenil)etanona</p>
		<p>2-(1-(azetidina-1-carbonil)piperidin-4-il)-2-hidroxi-1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)etanona</p>

		<p>2-ciclopentil-1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a] isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)etanona</p>
		<p>1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-(2-metiltiazol-5-il)etanona</p>
		<p>N-ciclohexil-N-hidroxi-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxamina</p>
		<p>N-(4-(2-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)fenil) metanosulfonamida</p>
		<p>N-ciclopropil-N-hidroxi-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxamina</p>
		<p>3,3-difluoro-1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)butan-1-ona</p>
		<p>1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-(p-tolil)etanona</p>

		1-(11-(4-aminopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)etanol
		1-(1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)etanol
		N-ciclopropil-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxamina
		2-ciclopropil-1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a] isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)etanona
		2-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexilideno)acetonitrilo
		4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxamina
		4-(2-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)benzamida

		<p>1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)etanona</p>
		<p>4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-((1r,4r)-4-metilciclohexil)piperidina-1-carboxamina</p>
		<p>1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona</p>
		<p>4-(2-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)bencenosulfonamida</p>
		<p>N-(tert-butil)-4-(2-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)bencenosulfonamida</p>
		<p>ácido 4-(2-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)benzoico</p>
		<p>1-(4-(difluorometileno)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol</p>

		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-(2,2,2-trifluoroetilideno)ciclohexil)etanol
		N-bencil-4-(2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil)ciclohexanocarboxamina
		4-(2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil)-N-fenilciclohexanocarboxamina
		N-(4-(2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil)ciclohexil)benzamida
		1-(4-(2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil)ciclohexil)-3-fenilurea
		N-(4-(2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil)ciclohexil)-2-fenilacetamida
		y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto, la presente divulgación provee compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos precedentes de la invención o cualquier realización de la misma, junto con un excipiente, diluyente, o portador farmacéuticamente aceptable.

- 5 En otro aspecto de la divulgación, se describen los métodos para tratar inmunosupresión mediada por indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la administración de una cantidad eficaz de

inhibición de indolamina 2,3- dioxigenasa de un compuesto o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los aspectos precedentes de la invención o cualquier realización de la misma.

En una realización, la inmunosupresión está asociada con una enfermedad infecciosa, o cáncer.

- 5 En otra realización, la inmunosupresión está asociada con una enfermedad infecciosa y la enfermedad infecciosa es una infección viral seleccionada del grupo que consiste en: virus de la hepatitis C (HCV), virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (EBV), virus de la polio, virus de la varicela zoster, virus coxsackie, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

En otra realización, la inmunosupresión es la inmunosupresión asociada con la infección por VIH-1.

En otra realización, la inmunosupresión está asociada con un cáncer.

- 10 En una realización, la inmunosupresión es la inmunosupresión específica de tumor asociado con el cáncer.

En otra realización, la inmunosupresión está asociada con un cáncer, en donde el cáncer es cáncer de colon, páncreas, mama, próstata, pulmón, cerebro, ovario, cuello del útero, testículos, renal, cabeza o cuello, o linfoma, leucemia, o melanoma.

- 15 En otro aspecto, la invención provee el uso de compuestos descritos por uno cualquiera de los aspectos precedentes (y cualquier realización de la misma), como se define anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de condiciones médicas que se benefician de la inhibición de la actividad enzimática de indolamina-2,3-dioxigenasa. Las condiciones médicas contempladas en este aspecto incluyen todas las condiciones descritas en este documento.

- 20 En otro aspecto, la invención provee un uso de los compuestos descritos por uno cualquiera de los aspectos precedentes (y cualquier realización de la misma), como se define anteriormente, para la preparación de un medicamento para estimular la proliferación de células T o para revertir un estado inmunológico de anergia o inmunosupresión.

En una realización, la anergia o inmunosupresión es causada por la expresión de la enzima indolamina- 2,3-dioxigenasa.

- 25 En otro aspecto, la invención provee el uso de compuestos descritos por uno cualquiera de los aspectos precedentes (y cualquier realización de la misma), como se define anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de inmunosupresión asociada con el cáncer, enfermedades infecciosas o infecciones virales.

- 30 En una realización, la invención provee el uso de compuestos descritos en uno cualquiera de los aspectos precedentes (y cualquier realización de la misma), como se define anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la inmunosupresión específica de tumor asociada con el cáncer. Preferiblemente, el cáncer es cáncer de colon, páncreas, mama, próstata, pulmón, cerebro, ovario, cuello del útero, testículos, renal, o de cabeza y cuello, linfoma, leucemia, melanoma, y similares.

- 35 En otra realización, la invención provee el uso de compuestos descritos en cualquiera de los aspectos precedentes (y cualquier realización de la misma), como se define anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades infecciosas, donde la enfermedad infecciosa es una infección viral. Preferiblemente, la infección viral se selecciona del grupo que consiste en: influenza, virus de la hepatitis C (HCV), virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (EBV), virus varicela zoster, virus de la polio, virus coxsackie y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Más preferiblemente, la infección viral es el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

- 40 Definiciones

- 45 Los términos utilizados en este documento pueden estar precedidas y/o seguidas de un único guion "-", o un guion doble "=", para indicar el orden de enlace del enlace entre el sustituyente denominado y su unidad estructural de origen; un único guion indica un enlace sencillo y un doble guion indica un doble enlace o un par de enlaces simples en el caso de un sustituyente espiro. En la ausencia de un único o doble guion se entiende que se forma un enlace sencillo entre el sustituyente y su unidad estructural de origen; además, los sustituyentes están destinados a ser leídas "izquierda a derecha" a menos que un guion indica lo contrario. Por ejemplo, alcoxicarboniloxi C₁-C₆ y -OC (O) alquilo C₁-C₆ indican la misma funcionalidad; del mismo modo arilalquilo, arilalquil-, y -alquilaril indican la misma funcionalidad.

Además, ciertos términos en este documento se pueden usar como radicales de enlace tanto monovalente como divalente como sería familiar para los expertos en el arte, y por su presentación de enlace entre otras dos unidades estructurales. Por ejemplo, un grupo alquilo puede ser tanto un radical monovalente como un radical divalente; en este último caso, sería evidente para un experto en el arte que un átomo de hidrógeno adicional se elimina de un radical alquilo monovalente para proporcionar una unidad estructural divalente apropiada.

El término "alqueno" como se utiliza en este documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, a menos que se especifique lo contrario, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, 3-decenilo, y 3,7-dimetilocta-2,6-dienilo.

El término "alcoxi" como se utiliza en este documento, significa un grupo alquilo, como se define en este documento, unido a la unidad estructural molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, tert-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

El término "alquilo" como se utiliza en este documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, a menos que se especifique lo contrario. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo. Cuando un grupo "alquilo" es un grupo de unión entre otras dos unidades estructurales, entonces también puede ser una cadena lineal o ramificada; ejemplos incluyen, pero no se limitan a $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$.

El término "arilo", como se utiliza en este documento, significa un fenilo (esto es, arilo monocíclico), o un sistema de anillo bicíclico que contiene al menos un anillo fenilo o un anillo bicíclico aromático que contiene solo átomos de carbono en el sistema de anillo bicíclico aromático. El arilo bicíclico puede ser azuleno, naftilo, o un fenilo condensado con un cicloalquilo monocíclico, un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclilo monocíclico. El arilo bicíclico se une a la unidad estructural molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro de la porción fenilo del sistema bicíclico, o cualquier átomo de carbono con el anillo naftilo o azuleno. Las porciones cicloalquilo monocíclico o heterociclilo monocíclico fusionadas del arilo bicíclico son opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos oxo y/o tio. Ejemplos representativos de los arilos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, azuleno, naftilo, dihidroinden-1-ilo, dihidroinden-2-ilo, dihidroinden-3-ilo, dihidroinden-4-ilo, 2,3-dihidroindol-4-ilo, 2,3-dihidroindol-5-ilo, 2,3-dihidroindol-6-ilo, 2,3-dihidroindol-7-ilo, inden-1-ilo, inden-2-ilo, inden-3-ilo, inden-4-ilo, dihidronaftalen-2-ilo, dihidronaftalen-3-ilo, dihidronaftalen-4-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo, benzo[d][1,3]dioxol-4-ilo, benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2H-cromen-2-on-5-ilo, 2H-cromen-2-on-6-ilo, 2H-cromen-2-on-7-ilo, 2H-cromen-2-on-8-ilo, isoindolina-1,3-dion-4-ilo, isoindolina-1,3-dion-5-ilo, inden-1-on-4-ilo, inden-1-on-5-ilo, inden-1-on-6-ilo, inden-1-on-7-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxan-5-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxan-6-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on-5-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on-6-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on-7-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on-8-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-5-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-6-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-7-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-8-ilo, quinazolin-4(3H)-on-5-ilo, quinazolin-4(3H)-on-6-ilo, quinazolin-4(3H)-on-7-ilo, quinazolin-4(3H)-on-8-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-5-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-6-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-7-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-8-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-4-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-5-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-6-ilo, y, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-7-ilo. En ciertas realizaciones, el arilo bicíclico es (i) naftilo o (ii) un anillo fenilo condensado con ya sea un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalqueno monocíclico de 5 o 6 miembros, o un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalqueno, y heterociclilo condensados son opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tio.

El término "arilalquilo", "-alquilaril", y "arilalquil-" como se utiliza en este documento, significa un grupo arilo, como se define en este documento, unido a la unidad estructural molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en este documento. Ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, y 2-naft-2-iletil.

Los términos "ciano" y "nitrilo" como se utiliza en este documento, significa un grupo $-CN$.

El término "cicloalquilo" como se utiliza en este documento, significa un sistema de anillo cicloalquilo monocíclico o uno bicíclico. Los sistemas de anillo monocíclicos son grupos de hidrocarburos cíclicos que contienen de 3 a 8 átomos de carbono, donde dichos grupos pueden ser saturados o insaturados, pero no aromáticos. En ciertas realizaciones, los grupos cicloalquilo están completamente saturados. Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los sistemas de anillos cicloalquilo bicíclicos están en puente con anillos monocíclicos o anillos bicíclicos condensados. Los anillos

monocíclicos en puente contienen un anillo de cicloalquilo monocíclico donde dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están unidos por un puente de alquileo entre uno y tres átomos de carbono adicionales (esto es, un grupo de puente de la forma $-(CH_2)_w-$, donde w es 1, 2, o 3). Ejemplos representativos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, biciclo [3.1.1] heptano, biciclo [2.2.1] heptano, biciclo [2.2.2] octano, biciclo [3.2.2] nonano, biciclo [3.3.1] nonano, y biciclo [4.2.1] nonano. Los sistemas de anillos cicloalquilo bicíclicos condensados contienen un anillo de cicloalquilo monocíclico condensado con ya sea un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalqueno monocíclico, un heterociclilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico. El cicloalquilo bicíclico condensado o en puente está unido a la unidad estructural molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro del anillo cicloalquilo monocíclico. Los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia. En ciertas realizaciones, el cicloalquilo bicíclico condensado es un anillo de cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros condensado con cualquiera un anillo de fenilo, un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalqueno monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o un heteroarilo de 5 o 6 miembros monocíclico, en donde el cicloalquilo bicíclico condensado es opcionalmente sustituido por uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

"Cicloalqueno", como se utiliza en este documento se refiere a un sistema de anillo monocíclico o uno bicíclico cicloalqueno. Los sistemas de anillo monocíclicos son grupos de hidrocarburos cíclicos que contienen de 3 a 8 átomos de carbono, donde dichos grupos son insaturados (esto es, que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono anular), pero no aromático. Ejemplos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen ciclopenteno y ciclohexeno. Anillos de cicloalqueno bicíclicos están en puente con anillos monocíclicos o anillos bicíclicos condensados. Los anillos monocíclicos en puente contienen un anillo de cicloalqueno monocíclico donde dos átomos de carbono no adyacentes al anillo monocíclico están unidos por un puente de alquileo de entre uno y tres átomos de carbono adicionales (esto es, un grupo de puente de la forma $-(CH_2)_w-$, donde w es 1, 2, o 3). Ejemplos representativos de cicloalquenos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, norborneno y biciclo [2.2.2] oct-2-eno. Los sistemas de anillos cicloalqueno bicíclico condensado contienen un anillo de cicloalqueno monocíclico condensado con cualquiera un fenilo, un grupo cicloalquilo monocíclico, un cicloalqueno monocíclico, un heterociclilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico. El cicloalqueno bicíclico en puente o fusionado está unido a la unidad estructural molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro del anillo de cicloalqueno monocíclico. Los grupos cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

El término "halo" o "halógeno" tal como se utiliza en este documento, significa $-Cl$, $-Br$, $-I$ o $-F$.

El término "haloalquilo", como se utiliza en este documento, significa al menos un halógeno, como se define en este documento, unido a la unidad estructural molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en este documento. Ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "heteroarilo", como se utiliza en este documento, significa un heteroarilo monocíclico o un sistema de anillo bicíclico que contiene al menos un anillo heteroaromático. El heteroarilo monocíclico puede ser un anillo de 5 o 6 miembros. El anillo de 5 miembros se compone de dos enlaces dobles y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o azufre. El anillo de 6 miembros se compone de tres enlaces dobles y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. El heteroarilo de 5 o 6 miembros que está conectado al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heteroarilo. Ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste de un heteroarilo monocíclico condensado con un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalqueno monocíclico, un heterociclilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico. La porción de cicloalquilo o heterociclilo condensado del grupo heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia. Cuando el heteroarilo bicíclico contiene un anillo cicloalquilo, cicloalqueno, o heterociclilo condensado, a continuación, el grupo heteroarilo bicíclico está conectado a la unidad estructural molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno contenido dentro de la porción de heteroarilo monocíclico del sistema de anillo bicíclico. Cuando el heteroarilo bicíclico es un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo fenilo o un heteroarilo monocíclico, a continuación, el grupo heteroarilo bicíclico está conectado a la unidad estructural molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno dentro del sistema de anillo bicíclico. Ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzoxatiadiazolilo, benzotiazolilo, cinolinilo, 5,6-dihidroquinolin-2-ilo, 5,6-dihidroisoquinolin-1-ilo, furopiridinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinolinilo, purinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-4-ilo, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-1-ilo, tienopiridinilo, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, y 6,7-dihydrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4(5H)-onilo. En ciertas realizaciones, el heteroarilo bicíclico condensado es un anillo de heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros condensado con ya sea un anillo de fenilo, un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalqueno monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o un

heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, y heterociclilo condensados son opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

5 El término "heteroarilalquilo" y "-alquilheteroarilo" como se utiliza en este documento, significa un heteroarilo, como se define en este documento, unido a la unidad estructural molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en este documento. Ejemplos representativos de heteroarilalquilo incluyen, pero no se limitan a, fur-3-ilmetilo, 1H-imidazol-2-ilmetilo, 1H-imidazol-4-ilmetilo, 1- (piridin-4-il) etilo, piridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, pirimidin-5-ilmetilo, 2- (pirimidin-2-il) propilo, tien-2-ilmetilo, y tien-3-ilmetilo.

10 El término "heterociclilo" como se utiliza en este documento, significa un heterociclo monocíclico o un heterociclo bicíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N, y S, donde el anillo es saturado o insaturado, pero no aromático. El anillo de 3 o 4 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 5 miembros puede contener cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 6 o 7 miembros contiene cero, uno o dos enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El heterociclo monocíclico está conectado a la unidad estructural molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo monocíclico. Ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiofano, 1,3-ditiano, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotieno, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolina sulfona), tiopirano, y tritiano. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico condensado con cualquiera un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalquenilo monocíclico, un heterociclo monocíclico o un heteroarilo monocíclico. El heterociclo bicíclico está conectado a la unidad estructural molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro de la porción heterociclo monocíclico del sistema de anillo bicíclico. Ejemplos representativos de heterociclilos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, 2,3-dihidrobencofuran-2-ilo, 2,3-dihidrobencofuran- 3-ilo, indolin-1-ilo, indolin-2-ilo, indolin-3-ilo, 2,3-dihidrobencotien-2-ilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, octahidro-1H-indolilo, y octahidrobencofuranilo. Los grupos heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia. En ciertas realizaciones, el heterociclilo bicíclico es un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros anillo condensado con anillo fenilo, un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalquenilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el heterociclilo bicíclico es opcionalmente sustituido por uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

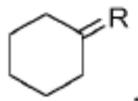
El término "hidroxi", como se utiliza en este documento, significa un grupo -OH.

35 El término "nitro", como se utiliza en este documento, significa un grupo -NO₂.

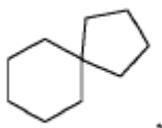
El término "oxo", como se utiliza en este documento significa un grupo =O.

El término "saturado", como se utiliza en este documento significa la estructura química que se hace referencia no contiene enlaces carbono-carbono múltiples. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo saturado como se define en este documento incluye ciclohexilo, ciclopropilo, y similares.

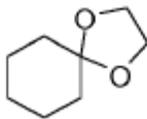
40 El término "espiro" como se utiliza en este documento, se refiere a una unidad estructural cíclica formada por el átomo sustituido y dos posiciones sustituibles disponibles en el mismo átomo. Por ejemplo, unidad estructural tal como



donde R es un grupo espiro-cicloalquil= incluye compuestos tal como



donde el grupo espiro-ciclopentilo es el grupo R unido al anillo de ciclohexilo original por dos enlaces sencillos. Del mismo modo, donde R es un grupo espiro-heterociclilo, dichos compuestos incluyen



donde el anillo espiro-1,3-dioxolanilo es el grupo R unido al anillo de ciclohexilo original por dos enlaces sencillos.

- 5 El término "tia", como se utiliza en este documento significa un grupo =S.
- El término "insaturado", como se utiliza en este documento significa que la estructura química que se hace referencia contiene al menos un enlace múltiple carbono-carbono, pero no es aromático. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo insaturado como se define en este documento incluye ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, y similares.
- 10 Como se utiliza en este documento, el término "célula" tiene la intención de referirse a una célula que es *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas realizaciones, una célula *ex vivo* puede ser parte de una muestra de tejido extirpado de un organismo tal como un mamífero. En algunas realizaciones, una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas realizaciones, una célula *in vivo* es una célula viva en un organismo tal como un mamífero.
- 15 Como se utiliza en este documento, el término "poner en contacto" se refiere a reunir las unidades estructurales indicadas en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" la enzima IDO con un compuesto incluye la administración de un compuesto descrito en este documento a un individuo o paciente, tal como un humano, que tiene IDO, así como, por ejemplo, la introducción de un compuesto en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la enzima IDO.
- 20 Como se utiliza en este documento, el término "paciente" o "individuo" utilizado indistintamente, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, o primates, y más preferiblemente seres humanos.
- Como se utiliza en este documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que está siendo buscada en un tejido, sistema, animal, individuo o humano por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico.
- 25 En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad apropiada para (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, condición o trastorno pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad;
- (2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno; o
- 30 (3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (esto es, revirtiendo la patología y/o sintomatología), tales como la disminución de la gravedad de la enfermedad.
- 35 Como se utiliza en este documento, los términos "tratamiento" y "tratar" significan (i) mejorar el estado de enfermedad de referencia, por ejemplo, mejorar una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (esto es, revertir o mejorar la patología y/o sintomatología), tales como la disminución de la gravedad de la enfermedad; o (ii) provocar el efecto biológico de referencia (por ejemplo, modulación de IDO o inhibición de la degradación triptófano).
- 40 La manifestación de mejora de una condición de enfermedad con la inmunosupresión de IDO subyacente mediada puede requerir la administración concomitante o secuencial de los agentes terapéuticos adicionales, tales como agentes antineoplásicos en el caso del cáncer, o agentes antirretrovirales en el caso de las enfermedades virales. Por ejemplo, la administración de inhibidores de IDO para el tratamiento del cáncer no siempre produce un efecto antitumoral directo cuando se utiliza como agente único. Sin embargo, cuando se combina con fármacos quimioterapéuticos (antineoplásicos) el efecto antitumoral observado es mayor que la suma de los efectos de cada agente solo.
- 45 Como se utiliza en este documento, los términos "bolsillo catalítico", "sitio catalítico", "sitio activo" colectiva e indistintamente se refieren a una región de la enzima que contiene residuos de aminoácidos responsables de la unión del sustrato (carga, hidrofobicidad, impedimento estérico) y los residuos de aminoácidos catalíticos que actúan como

donantes de protones o aceptores o son responsables de la unión de un cofactor y participar en la catálisis de una reacción química.

5 Como se utiliza en este documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición tanto de ácido como de base farmacéuticamente aceptables y solvatos. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos tales como clorhídrico, fosfórico, bromhídrico, sulfúrico, sulfínico, fórmico, toluenosulfónico, metanosulfónico, nítrico, benzoico, cítrico, tartárico, maleico, yodhídrico, alcanico tal como acético, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ donde n es 0-4, y similares. sales de adición de bases farmacéuticas no tóxicas incluyen sales de bases tales como sodio, potasio, calcio, amonio, y similares. Los expertos en el arte reconocerán una amplia variedad de sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

10 Métodos de uso

15 Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en este documento pueden modular la actividad de la enzima indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO). El término "modular" se entiende que se refiere a la capacidad de disminuir la actividad de una enzima o receptor. De acuerdo con lo anterior, los compuestos descritos en este documento se pueden utilizar en métodos para modular la IDO poniendo en contacto la enzima con una cualquiera o más de los compuestos o composiciones descritas en este documento. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento pueden actuar como inhibidores de IDO. En realizaciones adicionales, los compuestos descritos en este documento se pueden utilizar para modular la actividad de IDO en una célula o en un individuo en necesidad de modulación de la enzima mediante la administración de una cantidad moduladora (por ejemplo, inhibiendo) de un compuesto descrito en este documento.

20 Se revelan además métodos para inhibir la degradación de triptófano y prevenir la producción de N-formilquinurenina en un sistema que contiene células que expresan IDO tal como un tejido, organismo vivo, o cultivo celular. En algunas realizaciones métodos de alteración (por ejemplo, aumentando) los niveles de triptófano extracelular en un mamífero comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica proporcionada en este documento. Los métodos para medir los niveles de triptófano y la degradación del triptófano son de rutina en la técnica.

25 Se describen además métodos para inhibir la inmunosupresión, tales como inmunosupresión mediada por IDO en un paciente mediante la administración al paciente de una cantidad eficaz de un compuesto o composición mencionada en este documento. La inmunosupresión mediada por IDO se ha asociado con, por ejemplo, tipos de cáncer, crecimiento tumoral, metástasis, enfermedades infecciosas (por ejemplo, infección viral), replicación viral, etc.

30 Se revelan además métodos para tratar la inmunosupresión específica de tumor asociada con el cáncer en un paciente mediante la administración al paciente de una cantidad eficaz de un compuesto o composición mencionados en este documento. Ejemplo de inmunosupresión específica de tumor asociada con cánceres tratables por los métodos en este documento incluyen la inmunosupresión asociada con cáncer de colon, páncreas, mama, próstata, pulmón, cerebro, ovario, cuello del útero, testículos, renal, cabeza y cuello, linfoma, leucemia, melanoma, y similares.

35 Por ejemplo, un paciente que se somete o que ha completado un ciclo de quimioterapia y/o terapia de radiación para el tratamiento de un estado de enfermedad, tal como un cáncer, se puede beneficiar de la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición descritos en este documento para inhibir la inmunosupresión resultante del estado de la enfermedad y/o tratamiento de los mismos.

40 Se revelan además métodos para tratar la inmunosupresión asociada con una enfermedad infecciosa, por ejemplo, infección por VIH-1, en un paciente mediante la administración al paciente de una cantidad eficaz de un compuesto o composición mencionados en este documento.

Por ejemplo, la inmunosupresión mediada por IDO asociada con la infección viral, se asocia con una infección viral seleccionada del grupo que consiste en: influenza, virus de la hepatitis C (HCV), virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (EBV), virus de la polio, virus de la varicela zoster, virus coxsackie, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

45 Se revelan además métodos de tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad o expresión, incluyendo la actividad anormal y/o la sobreexpresión, de IDO en un individuo (por ejemplo, paciente) por la administración al individuo en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz o dosis de un compuesto descrito en este documento o una composición farmacéutica del mismo. Enfermedades de ejemplo pueden incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que está directa o indirectamente ligado a la expresión o actividad de la enzima IDO, tal como sobre la expresión o actividad anormal. Una enfermedad IDO asociada también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que se puede prevenir, mejorar, o curar mediante la modulación de la actividad enzimática.

50

5 Ejemplos de enfermedades asociadas con IDO incluyen cáncer, infecciones virales como infección por VIH, depresión, trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington, trauma, cataratas relacionadas con la edad, trasplante de órganos (por ejemplo, rechazo del trasplante de órganos), y enfermedades autoinmunes incluyendo asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis y lupus eritematoso sistémico. Ejemplos de cánceres tratables por los métodos en este documento incluyen cáncer de colon, páncreas, mama, próstata, pulmón, cerebro, ovario, cuello del útero, testículos, renal, cabeza y cuello, linfoma, leucemia, melanoma, y similares.

Terapia de combinación

10 Uno o más agentes farmacéuticos adicionales para métodos de tratamiento tales como, por ejemplo, agentes anti-virales, quimioterapéuticos u otros agentes anti-cáncer, potenciadores del sistema inmunitario, inmunosupresores, radiación, anti-tumor y vacunas anti-virales, terapia con citocinas (por ejemplo, IL2, GM-CSF, etc.), y/o inhibidores de la tirosina quinasa se pueden utilizar en combinación con los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en este documento para el tratamiento de enfermedades, trastornos o condiciones asociados con IDO (como se señaló anteriormente) o para mejorar la eficacia del tratamiento de un estado o condición de enfermedad, tales como el cáncer.

15 Los agentes se pueden combinar con los presentes compuestos en una forma de dosificación única, o los agentes se pueden administrar simultánea o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

20 Se espera que los agentes terapéuticos que constituyen el estándar de cuidado para un tipo particular de cáncer o de enfermedades infecciosas beneficien cuando se combina con inhibidores de IDO de la presente invención. Por ejemplo, para el caso de tumores, es preferible que el tumor sea sensible a los efectos citotóxicos del agente quimioterapéutico con el fin de estimular la liberación de antígenos que eventualmente mediaran una respuesta inmune que se ve reforzada por la adición de inhibidores de IDO al tratamiento de combinación. Un experto en el arte sabrá cómo seleccionar dicho agente quimioterapéutico basado en las características clínicas y sensibilidad conocidas de cada tumor a diferentes agentes antineoplásicos.

25 Los agentes antivirales apropiados contemplados para uso en combinación con los compuestos descritos en este documento pueden comprender inhibidores de transcriptasa inversa de nucleótidos y nucleósidos (NRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI), inhibidores de proteasa y otros fármacos antivirales.

30 Un ejemplo de NRTI apropiado incluye zidovudina (AZT); didanosina (ddI); zalcitabina (ddC); estavudina (d4T); lamivudina (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis (POM) -PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-10652; emitricitabina [(-) - FTC]; beta-L-FD4 (también llamado beta-L-D4C y nombrado beta-L-2', 3'-dicleoxi-5-fluoro-citideno); DAPD, ((-)- beta-D-2,6-diamino-purina dioxolano); e iodenosina (FddA). NNRTI apropiados típicos incluyen nevirapina (BI-RG-587); delaviradina (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoxi-metil) -5-(1-metiletil) - 6-(fenilmetil) - (2,4 (1H, 3H) pirimidindiona); y (+) - calanolida A (NSC-675451) e inhibidores de proteasa apropiados típicos incluyen saquinavir B. (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfnavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; y AG-1549 Otros agentes antivirales incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y Yissum Project No. 11607.

35 Quimioterapéuticos apropiados u otros agentes anti-cáncer incluyen, por ejemplo, agentes de alquilación (sin limitación, mostaza de nitrógeno, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triazenos), tales como mostaza de uracilo, clormetina, ciclofosfamida (Cytoxan TM), ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromano, trietilen-melamina, trietilfosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estrepto-zocina, dacarbazina, y temozolomida.

40 Quimioterapéuticos apropiados u otros agentes anti-cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (incluyendo, sin limitación, antagonistas de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de adenosina desaminasa), tales como metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina, y gemcitabina.

45 Quimioterapéuticos apropiados u otros agentes anti-cáncer incluyen además, por ejemplo, ciertos productos naturales y sus derivados (por ejemplo, alcaloides de la vinca, antibióticos antitumorales, enzimas, linfoquinas y epidofilotoxinas), tales como vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, ara-C, paclitaxel (Taxol TM), docetaxel, mitramicina, deoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (especialmente IFN- α), etopósido y tenipósido.

50 Otros agentes citotóxicos incluyen navelbena, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabina, raloxifeno, ciclofosfamida, ifosfamida y droloxafina.

También son apropiados los agentes citotóxicos tales como epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de la topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino tales como cis-platino y

carboplatino; modificadores de respuesta biológica; inhibidores de crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; y factores de crecimiento hematopoyéticos.

Otro(s) agente(s) anti-cáncer incluyen anticuerpos terapéuticos, tales como trastuzumab (Herceptin), anticuerpos para moléculas coestimuladoras tales como CTLA-4, 4-1BB y PD-1, o anticuerpos para las citoquinas (IL-10, TGF β , etc.).

- 5 Otros agentes anti-cáncer también incluyen los que bloquean la migración de células inmunes, tales como antagonistas de los receptores de quimiocinas, incluyendo CCR2, CCR4 y CCR6.

Otros agentes anti-cáncer también incluyen aquellos que aumentan el sistema inmunológico, tal como adyuvantes o transferencia adoptiva de células T.

Las vacunas anti-cáncer incluyen células dendríticas, péptidos sintéticos, vacunas de ADN y los virus recombinantes.

- 10 Los métodos para la administración segura y eficaz de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos son conocidos por los expertos en el arte. Además, su administración se describe en la literatura estándar. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en el "Physicians' Desk Reference" (PDR, por ejemplo, 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, N.J.).

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

- 15 Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento generalmente comprenden una combinación de un compuesto descrito en este documento y un portador, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones están sustancialmente libres de componentes no farmacéuticamente aceptables, esto es, contienen cantidades menores de los componentes que no son farmacéuticamente aceptables, que las permitidas por los requisitos reguladores de los Estados Unidos en el momento de presentar esta solicitud. En algunas realizaciones de este aspecto, si el compuesto se disuelve o suspende en agua, la composición comprende además opcionalmente un portador, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable adicional. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento son composiciones farmacéuticas sólidas (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, etc.).

- 25 Estas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y se pueden administrar por una variedad de rutas, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área que se va a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo administración oftálmica y a las membranas mucosas incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral o parenteral. Los métodos para la administración ocular pueden incluir la administración tópica (gotas para los ojos), inyección subconjuntival, periocular o intravítrea o introducción de catéter con balón o insertos oftálmicos colocados quirúrgicamente en el saco conjuntival. La administración parenteral incluye administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular o infusión; o intracraneal, por ejemplo, administración intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis de bolo, o puede ser, por ejemplo, por una bomba de perfusión continua. Las composiciones farmacéuticas y formulaciones para la administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizaciones, líquidos y polvos. Los portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

- 40 También, las composiciones farmacéuticas pueden contener, como el ingrediente activo, uno o más de los compuestos descritos en este documento anteriormente en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Al preparar las composiciones descritas en este documento, el ingrediente activo se mezcla por lo general con un excipiente, se diluye mediante un excipiente o se encierra dentro de dicho portador en la forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel, u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido, o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, comprimidos para deshacer en la boca, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles.

- 50 En la preparación de una formulación, el compuesto activo se puede moler para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler hasta un tamaño de partícula de malla inferior a 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente malla 40.

- Algunos ejemplos de excipientes apropiados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; emulsionantes y agentes de suspensión; agentes conservantes tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones descritas en este documento se pueden formular de forma que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.
- Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, cada dosificación que contiene desde aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg, más habitualmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg, del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico apropiado.
- El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad de compuesto realmente administrada será normalmente determinada por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo la condición que se va a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y la respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente, y similares.
- Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto descrito en este documento. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se dispersa por lo general de manera uniforme en toda la composición de manera que la composición se pueda subdividir fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de, por ejemplo, 0.1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de un compuesto descrito en este documento.
- Los comprimidos o píldoras se pueden recubrir o de otra manera componer para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Una variedad de materiales se puede utilizar para tales capas entéricas o recubrimientos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.
- Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones se pueden incorporar para la administración por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.
- Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos, o mezclas de los mismos, farmacéuticamente aceptables, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados como se describe *supra*. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser inhaladas directamente del dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización se puede unir a una máscara de tipo tienda facial, o máquina de respiración de presión positiva intermitente. Composiciones de solución, suspensión, o en polvo se pueden administrar por vía oral o nasal a partir de dispositivos que suministran la formulación de una manera apropiada.
- La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que está siendo administrado, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la condición de la enfermedad que se está tratando, así como por el juicio del médico a cargo dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, peso y estado general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en la forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales, o se pueden filtrar de forma estéril. Las soluciones acuosas se pueden envasar para su uso tal como están, o liofilizar, siendo la preparación liofilizada combinada con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuesto por lo general estará entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y más preferiblemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, portadores o estabilizadores anteriores resultará en la formación de sales de productos farmacéuticos.

La dosis terapéutica de los compuestos puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se hace el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el juicio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto descrito en este documento en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de un número de factores que incluyen la dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos descritos en este documento se pueden proporcionar en una solución reguladora fisiológica acuosa que contiene aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. La dosis es probable que dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente, y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de dosis–respuesta derivadas de sistemas de prueba de modelo *in vitro* o animales.

Los compuestos descritos en este documento también se pueden formular en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico tal como agentes anti-virales, vacunas, anticuerpos, potenciadores inmunológicos, inmunosupresores, agentes anti-inflamatorios y similares.

Los compuestos marcados y métodos de ensayo

Otro aspecto se refiere a un colorante fluorescente, marcador de espín, metales pesados o derivados radiomarcados de los compuestos descritos en este documento que serían útiles no sólo en formación de imágenes sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar el enzima IDO en muestras de tejido, incluyendo humanos, y para identificar ligandos de enzima IDO por la inhibición de la unión de un compuesto marcado. En consecuencia, la condición adicional son ensayos enzimáticos IDO que contienen dichos compuestos marcados.

Además, se proporcionan los compuestos marcados con isótopos de los compuestos descritos en este documento. Un compuesto "isotópicamente" o "radio-marcado" es un compuesto descrito en este documento, donde uno o más átomos están reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico normalmente encontrado en la naturaleza (esto es, de origen natural). Los radionucleidos apropiados que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a ^2H (también escrito como D de deuterio), ^3H (también escrito como T de tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionúclido que se incorpora en los compuestos radiomarcados instantáneos dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para el etiquetado *in vitro* de enzima IDO y ensayos de competencia, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , o ^{35}S o generalmente serán más útiles. Para aplicaciones de formación de radio-imágenes ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br serán generalmente los más útiles.

Se entiende que un compuesto o "radiomarcado" "etiquetado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionúclido. En algunas realizaciones el radionúclido se selecciona del grupo que consiste de ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

Los métodos sintéticos para la incorporación de radioisótopos en compuestos orgánicos son aplicables a los compuestos descritos en este documento y son bien conocidos en la técnica.

Un compuesto radiomarcado descrito en este documento se puede usar en un ensayo de detección para identificar/evaluar los compuestos. En términos generales, un compuesto recién sintetizado o identificado (esto es, compuesto de ensayo) se puede evaluar por su capacidad para reducir la unión del compuesto radiomarcado se describe en este documento para la enzima IDO. De acuerdo con lo anterior, la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con el compuesto radiomarcado por la unión a la enzima IDO se correlaciona directamente con su afinidad de unión.

Kits

También se incluyen kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con IDO, obesidad, diabetes y otras enfermedades que se refieren en este documento, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de

un compuesto descrito en este documento. Tales kits pueden incluir, además, si se desea, uno o más de los diversos componentes del kit farmacéutico convencional, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más, portadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será fácilmente evidente para los expertos en el arte. Instrucciones, ya sea como insertos o como etiquetas, que indican cantidades de los componentes que se van a administrar, directrices para la administración y/o directrices para mezclar los componentes, también pueden ser incluidos en el kit.

Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos, y no pretenden limitar la divulgación de ninguna manera. Los expertos en el arte reconocerán fácilmente una diversidad de parámetros no críticos que se pueden cambiar o modificar para producir esencialmente los mismos resultados. Se encontró que los siguientes compuestos de ejemplo eran inhibidores de IDO de acuerdo con uno o más de los ensayos descritos en este documento.

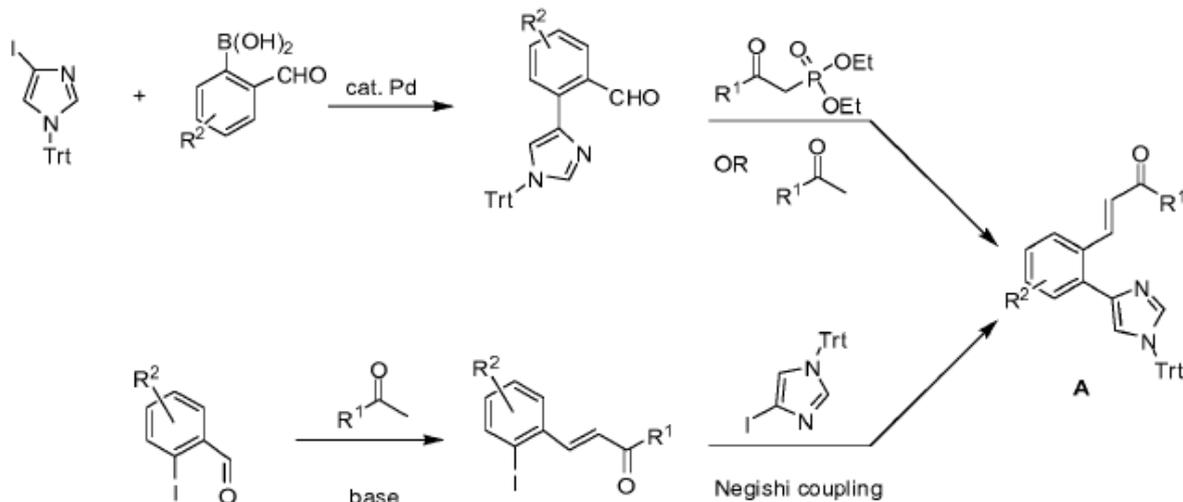
Ejemplos

Todos los reactivos y solventes se adquirieron de fuentes comerciales. Se utilizaron todos los reactivos y solventes comerciales tal como se recibieron sin purificación adicional. Las reacciones se controlaron mediante cromatografía en capa fina analítica (TLC) con placas de sílica gel de 0.25 mm EM Science (60F-254). Las placas de TLC se visualizaron desarrollados por la luz UV de onda corta (254 nm) o por inmersión en una solución de permanganato de potasio seguido de calentamiento en una placa caliente. La cromatografía instantánea se realizó con sílica gel Selecto Scientific, tamaños de partículas de 32-63 μm . Todas las reacciones se realizaron en material de vidrio secado a la llama o al horno bajo una atmósfera de nitrógeno. Todas las reacciones se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario. Los espectros ^1H RMN se obtuvieron con un espectrómetro Bruker DRX400, Varian VXR400 o VXR300. Los espectros ^1H RMN se reportaron en partes por millón (δ) con relación a TMS (0.0), DMSO- d_6 (2.50) o CD_3OD (4.80) como referencia interna. Todos los espectros ^1H RMN se tomaron en CDCl_3 a menos que se indique lo contrario. Los siguientes materiales de partida se prepararon de acuerdo con sus procedimientos de la literatura: (*E*)-etil 3-(2-yodofenil)acrilato (Synth. Comm. 2007, 37, 2989-2994), 2-cloro-6-yodobenzaldehído (J. Agric. Food Chem. 2008, 56, 5247-5253), 2-yodo-3-metoxibenzaldehído (Chem. - Eur. J., 2004, 10, 5233-5242), dimetil (2-(ciclohex-1-en-1-il)-2-oxoetil)fosfonato (Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem., 1999, 155, 67-80), dimetil (2-(ciclohexil-2-oxo)etil)fosfonato (Patente: US5807892 A1, 1998), etil 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (Patente: US2008/306084 A1, 2008), (*trans*)-etil 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclohexanocarboxilato (Patente: US2006/25383 A1, 2006), etil espiro[2.5]octano-6-carboxilato (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 5280-5284), etil 4-(ciclopropilmetileno)ciclohexanocarboxilato (Patente: US4584013 A1, 1986).

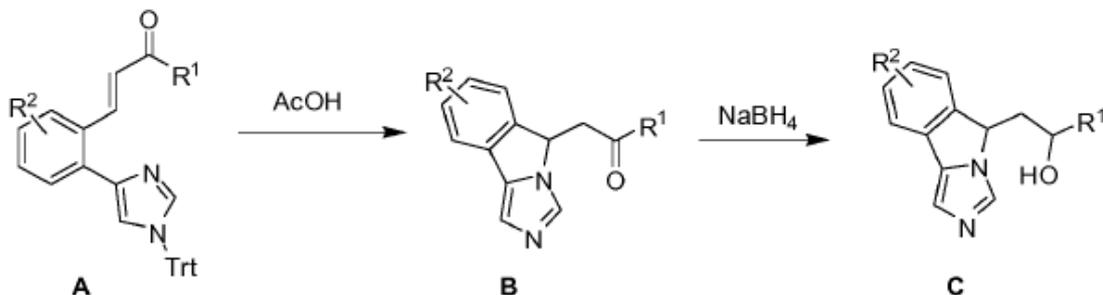
Los compuestos mencionados anteriormente se les asignan números de identificación de compuestos 86-91 y 113-115, respectivamente, para futura referencia en esta patente.

Una variedad de métodos utilizados en esta patente para sintetizar intermedio A se describen a continuación en el Esquema 1. Acoplamiento cruzado Suzuki catalizado con paladio de 4-yodo-1-tritil-1*H*-imidazol con ácidos fenilborónicos da lugar a 2-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)benzaldehídos. Los 2-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)benzaldehídos resultantes se ven afectados por condensaciones aldólicas o reacciones de Horner-Wadsworth para proporcionar el intermedio A. Alternativamente, la síntesis del intermedio A se puede lograr permitiendo 2-yodobenzaldehído para reaccionar con metil cetonas sustituidas en presencia de una base para proporcionar 3-(2-yodofenil)prop-2-en-1-onas. Acoplamiento cruzado de Negishi de las 3-(2-yodofenil)prop-2-en-1-onas resultante con 4-yodo-1-tritil-1*H*-imidazol, también conduce al intermedio A. Someter el intermedio de A a condiciones de desprotección de tritilo I da lugar a 2-(5*H*-imidazo[5,1-*a*]isoindol-5-il)etanona B, que puede ser reducido a 2-(5*H*-imidazo[5,1-*a*]isoindol-5-il)etanol C (Esquema 2).

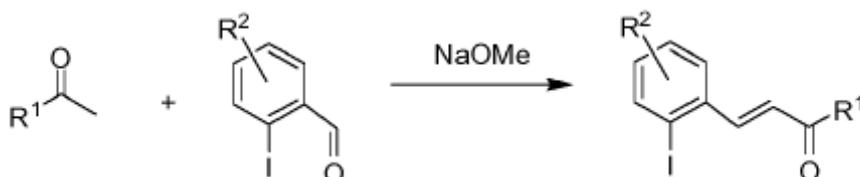
Esquema 1. Síntesis de (*E*)-3-(2-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)fenil)prop-2-en-1-onas (Intermedio A)



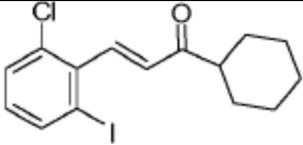
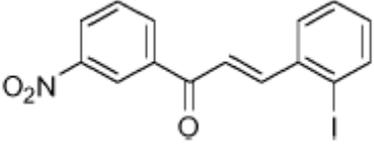
Esquema 2. Síntesis de (2-(5*H*-imidazo[5,1-*a*]isoindol-5-il)etanonas y su correspondiente (2-(5*H*-imidazo[5,1-*a*]isoindol-5-il)etanoles



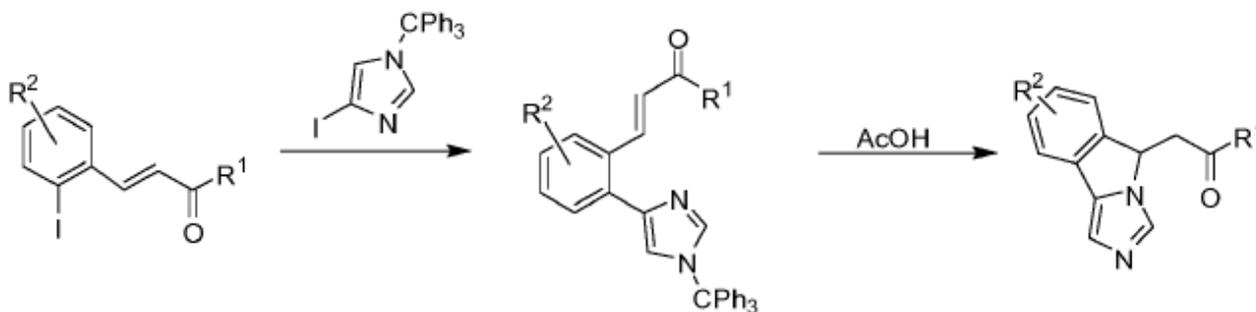
Ejemplo 1 Procedimiento general para la síntesis de 3-(2-yodofenil)prop-2-en-1-onas por condensación aldólica



- 5 A una solución del benzaldehído disponible comercialmente apropiado o 87 (4.31 mmol) en MeOH anhidro (15 mL) a rt se le adicionó NaOMe (4.31 mmol, 0.5 M en MeOH) y la solución de color amarillo se dejó agitar, durante 5 min. La cetona apropiada (4.31 mmol) se adicionó gota a gota como una solución en MeOH (3 mL). Después de agitar durante la noche, el solvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se diluyó con NH₄Cl saturado (20 mL). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el solvente se separó por destilación a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en sílica para proporcionar los siguientes compuestos.
- 10

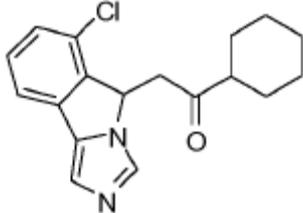
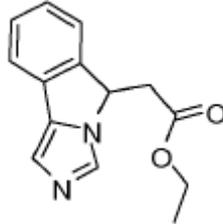
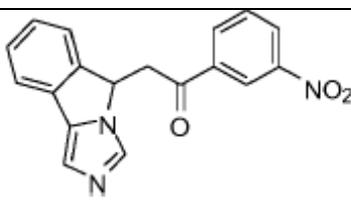
#	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)
1		(<i>E</i>)-3-(2-cloro-6-yodofenil)-1-ciclohexilprop-2-en-1-ona	63
	¹ H RMN 1.22–1.45 (m, 5 H), 1.70–1.74 (m, 1H), 1.79–1.85 (m, 2H), 1.93–1.99 (m, 2H), 2.61–2.65 (m, 1H), 6.67 (d, 1H, <i>J</i> = 16 Hz), 6.93 (t, 1H, <i>J</i> = 8 Hz), 7.42 (d, 1H, <i>J</i> = 8 Hz), 7.48 (d, 1H, <i>J</i> = 16 Hz), 7.82 (d, 1H, <i>J</i> = 8 Hz)		
2		(<i>E</i>)-3-(2-yodofenil)-1-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona	53
	¹ H RMN 7.10–7.16 (m, 1H), 7.34 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 7.41–7.46 (m, 1H), 7.71–7.76 (m, 2H), 7.94–7.97 (m, 1H), 8.05 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 8.34–8.48 (m, 2H), 8.81 (s, 1H)		

Ejemplo 2 Procedimiento general para la síntesis de 2-(5*H*-imidazo[5,1-*a*]isoindol-5-il)etanonas por acoplamiento cruzado Negishi catalizado con paladio de yoduro de arilos 1 y 2 con 4-yodo-1-tritil-1*H*-imidazol.

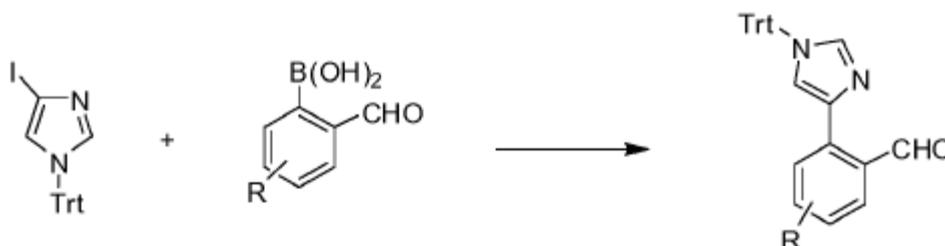


- 5 A una solución agitada de 4-yodo-1-tritil-1*H*-imidazol (218 mg, 0.5 mmol) en THF anhidro (4 mL) a rt se le adicionó gota a gota EtMgBr (1.0 M en THF, 0.5 mmol, 0.5 mL), con una atmósfera de N₂. La solución resultante se dejó agitar, durante 90 min y se le adicionó ZnCl₂ anhidro (0.5 mmol, 68.2 mg). La suspensión de color blanco resultante se dejó agitar, durante 90 min y una solución del yoduro de arilo apropiado 1, 2 o 86 (0.5 mmol) en THF (1 mL) se le adicionó seguido de la adición inmediata de Pd(PPh₃)₄ (56 mg, 0.05 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 70 °C, durante 12 h con una atmósfera de N₂. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se diluyó con CH₂Cl₂ (20 mL) y la capa orgánica se lavó con una solución reguladora EDTA (acuosa) (pH = 9) (2 x 5 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución del producto en bruto imidazol a partir de la etapa anterior se le adicionó ácido acético (1.0 mL) y MeOH (4.0 mL). La solución se agitó a 90 °C, durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el pH se ajustó a ~10 con K₂CO₃ saturado (acuoso). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron. El solvente se eliminó a vacío para proporcionar el residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en columna instantánea en sílica gel para proporcionar los siguientes compuestos.

20

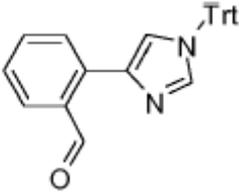
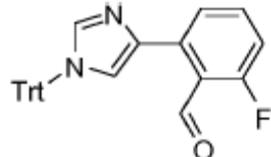
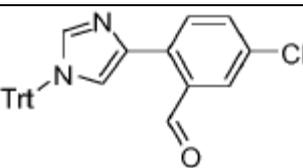
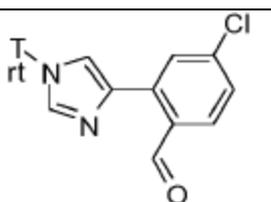
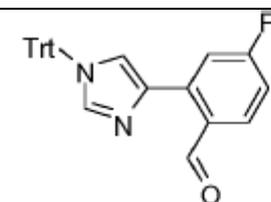
#	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)
1287		2-(6-cloro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-ciclohexiletanona	25
	¹ H RMN 1.18–1.36 (m, 5H), 1.68–1.88 (m, 5H), 2.37–2.40 (m, 1H), 2.64 (dd, 1H, <i>J</i> = 20.0 Hz, 10.0 Hz), 3.79 (dd, 1H, <i>J</i> = 16.0 Hz, 4.0 Hz), 5.70 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.17–7.20 (m, 2H), 7.32 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.43 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.61 (s, 1H)		
1256		etil 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)acetato	23
	¹ H RMN 1.31 (t, 3H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 2.67 (dd, 1H, <i>J</i> = 20.0 Hz, 12.0 Hz), 3.07 (dd, 1H, <i>J</i> = 20.0 Hz, 4.0 Hz), 4.25 (q, 2H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 5.53 (dd, 1H, <i>J</i> = 12.0 Hz, 4.0 Hz), 7.16 (s, 1H), 7.21–7.37 (m, 3H), 7.51 (d, 1H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 7.75 (s, 1H)		
1306		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(3-nitrofenil)etanona	15
	¹ H RMN 3.49 (dd, 1H, <i>J</i> = 18.6 Hz, 9.6 Hz), 3.80 (dd, 2H, <i>J</i> = 18.3 Hz, 3.3 Hz), 5.84 (dd, 1H, <i>J</i> = 3 Hz, 9.3 Hz), 7.26–7.32 (m, 1H), 7.38–7.49 (m, 2H), 7.55–7.59 (m, 1H), 7.70–7.76 (m, 2H), 8.32 (d, 1H, <i>J</i> = 6 Hz), 8.46–8.50 (m, 1H), 8.78 (s, 1H)		

Ejemplo 3 acoplamiento cruzado Suzuki de 4-yodo-1-tritil-1H-imidazol con ácidos fenilborónicos



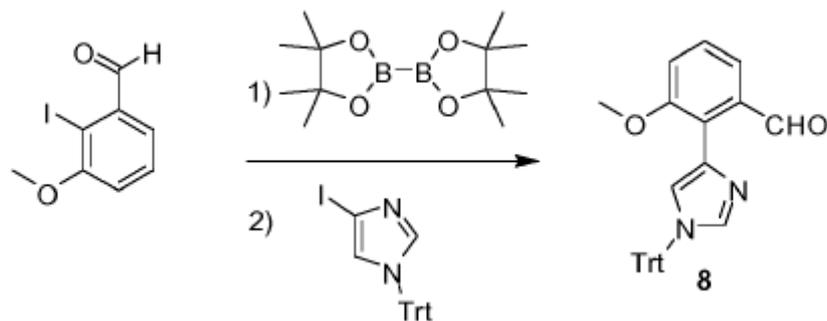
5 Una suspensión de 4-yodo-1-tritil-1H-imidazol (6.88 mmol), el derivado ácido 2-formil borónico apropiado (10.31 mmol) y K_3PO_4 (20.63 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL) y agua (6 mL) se purgó con nitrógeno, durante 5 minutos, seguido por la adición de $Pd(PPh_3)_4$ y la mezcla se purgó con nitrógeno, durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C, durante 16 h con una atmósfera de N_2 . La solución se dejó enfriar y se filtró a través de un tapón de celite. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y EtOAc (25 mL). La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa

se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 25 mL), salmuera y se secaron (Na₂SO₄). La solución se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna instantánea en sílica gel para proporcionar los siguientes compuestos.

#	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)
3		2-(1-tritil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)benzaldehido	52
		¹ H RMN 7.03 (s, 1H), 7.18–7.20 (m, 6 H), 7.36–7.39 (m, 10H), 7.53–7.58 (m, 3H), 7.64 (d, 1H, <i>J</i> = 7.78 Hz), 7.93 (d, 1H, <i>J</i> = 7.87 Hz)	
4		2-fluoro-6-(1-tritil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)benzaldehido	46
		¹ H RMN 7.02–7.07 (m, 1H), 7.10 (d, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 7.16–7.18 (m, 6H), 7.36–7.39 (m, 9H), 7.46–7.52 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 10.27 (s, 1H)	
5		5-cloro-2-(1-tritil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)benzaldehido	48
		¹ H RMN 7.04 (d, 1H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 7.10–7.19 (m, 5H), 7.32–7.38 (m, 12H), 7.58 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.4, 8.4 Hz), 7.57–7.59 (m, 2H), 7.89 (d, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 10.34 (s, 1H)	
6		4-cloro-2-(1-tritil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)benzaldehido	55
		¹ H RMN 7.08–7.38 (m, 18 H), 7.60 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 10.41 (s, 1H)	
7		4-fluoro-2-(1-tritil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)benzaldehido	89
		¹ H RMN (MeOH- <i>d</i> ₄) 7.16–7.27 (m, 6H), 7.29–7.47 (m, 3H), 7.60–7.70 (m, 9H), 7.85–7.90 (m, 2H), 10.26 (s, 1H)	

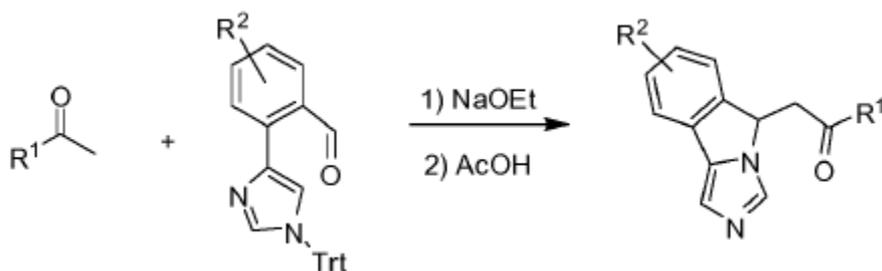
5

Ejemplo 4 3-Metoxi-2-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)benzaldehido



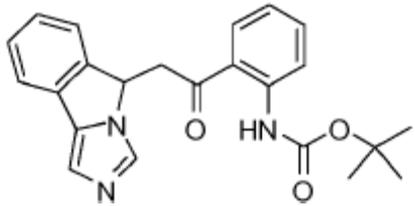
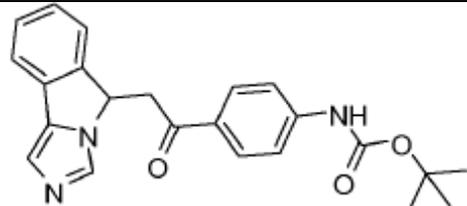
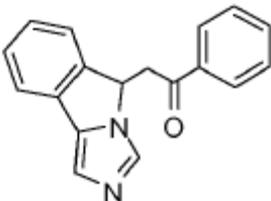
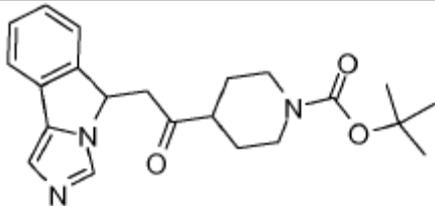
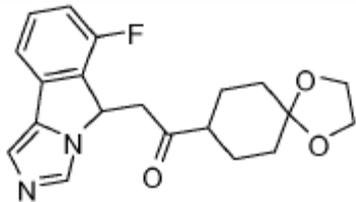
5 Una suspensión de 88 (667 mg, 2.55 mmol), bis(pinacolato)diboro (711 mg, 2.88 mmol), KOAc (749 mg, 7.64 mmol), Pd(OAc)₂ (17 mg, 76 μmol) en DMF (10 mL) se agitó a 80 °C, durante 16 h. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite y el filtrado se vertió en agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 10 mL), salmuera, se secaron y se concentraron. El producto en bruto se utilizó sin purificación adicional. Una suspensión de 4-yodo-1-tritil-1*H*-imidazol (400 mg, 0.917 mmol), 3-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehido (288 mg, 1.10 mmol), K₂CO₃ (444 mg, 3.21 mmol), complejo Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (150 mg, 0.18 mmol) en DMSO (10 mL) se calentó a 80 °C, durante 20 h. La solución se filtró a través de Celite y el filtrado se vertió en agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 mL), salmuera, se secaron, y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea para proporcionar 8, como un sólido de color blanco (78 mg, 19%).
 10 ¹H RMN : 3.75 (s, 3H), 7.08 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.20–7.25 (m, 7H), 7.30–7.36 (m, 10H), 7.52 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 10.31 (s, 1H).

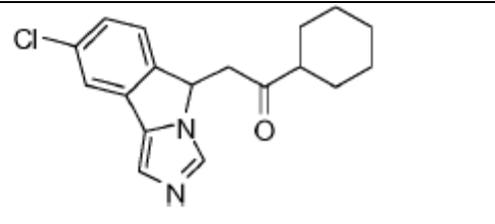
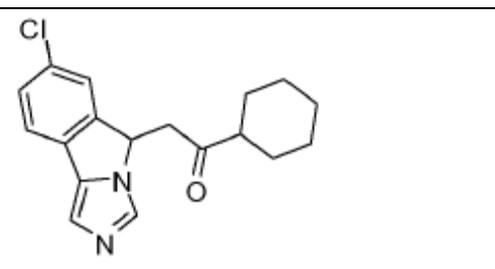
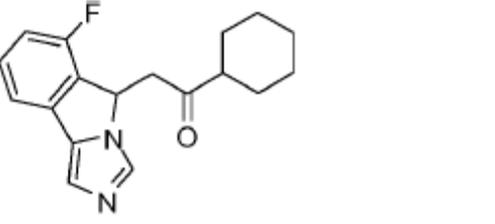
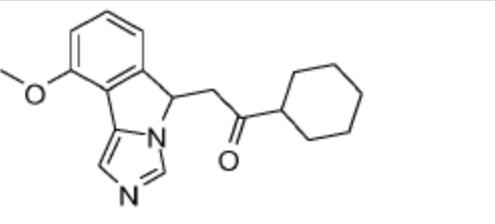
15 Ejemplo 5 Procedimiento general para la síntesis de 2-(5*H*-imidazo[5,1-*a*]isoindol-5-il)etanonas por condensación aldólica de 2-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)benzaldehidos con metil cetonas seguido por ciclación

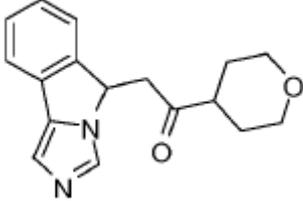
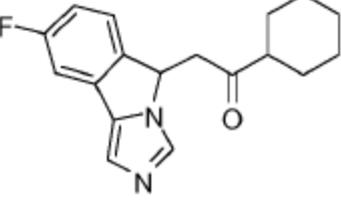
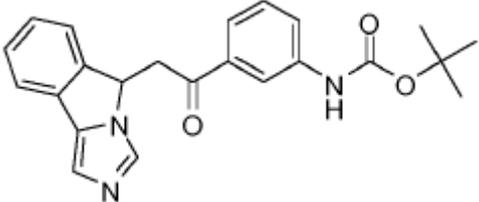
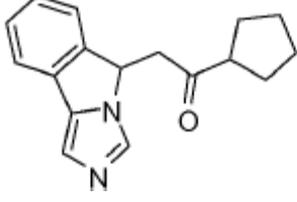
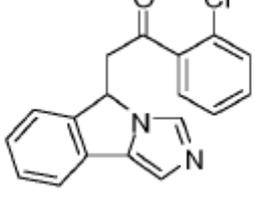


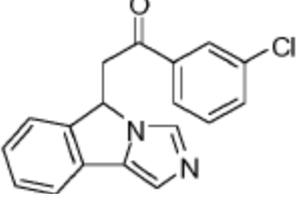
20 A una solución del aldehído apropiado 3–8 (0.97 mmol) y cetona (0.97 mmol) en THF anhidro (5 mL) a rt se le adicionó NaOEt (1.25 mmol, solución al 21 % en peso en EtOH) y la solución de color amarillo se dejó agitar 3 h a rt. El solvente se separó por destilación y el producto en bruto se diluyó con NH₄Cl saturada (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. Al producto en bruto de imidazol a partir de la etapa anterior se le adicionó ácido acético (1.0 mL) y MeOH (4.0 mL). La solución se agitó a 90 °C, durante 3–10 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el pH se ajustó a ~10 con K₂CO₃ saturado (acuoso).
 25 La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, y se secaron. El solvente se eliminó a vacío para proporcionar el residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en columna instantánea en sílica gel para proporcionar los siguientes compuestos.

#	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)
1326		2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)-1-(2-nitrofenil)etanona	16

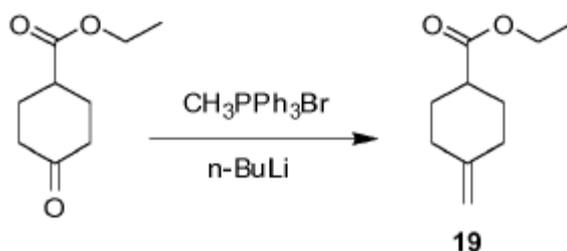
	¹ H RMN 3.19 (dd, 1H, <i>J</i> = 20.0 Hz, 8.0 Hz), 3.65 (dd, 1H, <i>J</i> = 20.0 Hz, 4.0 Hz), 5.81 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz, 4.0 Hz), 7.19 (s, 1H), 7.22–7.28 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.54 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.61–7.65 (m, 1H), 7.70–7.74 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz).		
1328		tert-butil (2-(2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)acetil)fenil)carbamato	44
	¹ H RMN 1.50 (s, 9H), 3.47 (dd, 1H, <i>J</i> = 18.0 Hz, 9.6 Hz), 3.77 (dd, 1H, 18.0 Hz, 3.3 Hz), 5.77–5.81 (m, 1H), 6.98 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.19 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.37 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.41 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.52–7.56 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.77 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz)		
1300		tert-butil (4-(2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)acetil)fenil)carbamato	39
	¹ H RMN 1.52 (s, 9H), 3.39 (dd, 1H, <i>J</i> = 18.6 Hz, 9.6 Hz), 3.68 (dd, 1H, <i>J</i> = 18.3 Hz, 3.3 Hz), 5.83 (dd, 1H, <i>J</i> = 3 Hz, 9.3 Hz), 6.88 (s, 1H), 7.14–7.58 (m, 7H), 7.75 (s, 1H), 7.92 (d, 2H, <i>J</i> = 9 Hz)		
1348		2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)-1-feniletanona	45
	¹ H RMN 3.44 (dd, 1H, <i>J</i> = 20.0 Hz, 8.0 Hz), 3.72 (dd, 1H, <i>J</i> = 20.0 Hz, 4.0 Hz), 5.83 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.18 (s, 1H), 7.25–7.29 (m, 1H), 7.40 (t, 2H, <i>J</i> = 10 Hz), 7.47 (t, 2H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.57 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.61 (t, 1H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 7.74 (s, 1H), 7.97 (d, 2H, <i>J</i> = 8 Hz)		
9		tert-butil 4-(2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)acetil)piperidina-1-carboxilato	19
	¹ H RMN 1.44 (s, 9H), 1.50–1.82 (m, 4H), 2.72–2.76 (m, 2H), 2.90 (dd, 1H, <i>J</i> = 18.5 Hz, 9.4 Hz), 3.21 (dd, 1H, <i>J</i> = 18.57 Hz, 3.6 Hz), 5.63 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.6 Hz, 3.6 Hz), 7.16 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.35–7.39 (m, 1H), 7.53 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.59 (s, 1H)		
10		2-(6-fluoro-5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)etanona	18

	¹ H RMN (MeOH-d4) 1.50–1.90 (m, 6H), 2.35–2.60 (m, 2H), 2.98 (dd, 1H, <i>J</i> = 18.9 Hz, 10.2 Hz), 3.61 (dd, 1H, <i>J</i> = 18.9 Hz, 2.7 Hz), 5.78–5.82 (m, 1H), 7.01–7.07 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.42–7.45 (m, 2H), 7.66 (s, 1H)		
11		2-(8-cloro-5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>] isoindol-5-il)-1-ciclohexiletanona	21
	¹ H RMN (MeOH-d4) 1.10–1.90 (m, 10H), 2.42–2.48 (m, 1H), 2.99 (dd, 1H, <i>J</i> = 18.9 Hz, 9 Hz), 3.40 (dd, 1H, <i>J</i> = 18.9 Hz, 3.6 Hz), 5.58–5.62 (m, 1H), 6.95–7.08 (m, 1H), 7.16–7.88 (m, 4H)		
12		2-(7-cloro-5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>] isoindol-5-il)-1-ciclohexiletanona	43
	¹ H RMN 1.19–1.46 (m, 5H), 1.68–1.70 (m, 1H), 1.78–1.91 (m, 5H), 2.35–2.43 (m, 1H), 2.91 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.0, 20.0 Hz), 3.18 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.0, 20.0 Hz), 5.611 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.0, 8.0 Hz), 7.15 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.45 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.60 (s, 1H)		
13		1-ciclohexil-2-(6-fluoro-5 <i>H</i> imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)etanona	50
	¹ H RMN 1.20–1.48 (m, 5H), 1.66–1.69 (m, 1H), 1.78–1.92 (m, 5H), 2.36–2.44 (m, 1H), 2.79 (dd, <i>J</i> = 12.0, 20.0 Hz), 3.50 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.0, 20.0 Hz), 5.77 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.94 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.18 (s, 1H), 7.31–7.37 (m, 2H), 7.62 (s, 1H)		
14		1-ciclohexil-2-(9-metoxi-5 <i>H</i> imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)etanona	41
	¹ H RMN 1.32–1.42 (m, 2H), 1.66–1.69 (m, 1H), 1.78–1.90 (m, 4H), 2.35–2.38 (m, 1H), 2.88 (dd, 1H, <i>J</i> = 18.4 Hz, 10 Hz), 3.17 (dd, 1H, <i>J</i> = 13.8 Hz, 3.2 Hz), 3.96 (s, 3H), 5.60–5.64 (m, 1H), 6.88 (d, 2H, <i>J</i> = 8 Hz), 7.15 (s, 1H), 7.21 (t, 1H, <i>J</i> = 8 Hz), 7.59 (s, 1H),		

15		2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)- 1-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4- il)etanona	61
¹ H RMN 1.75–1.84 (m, 4H), 2.58–2.62 (m, 1H), 2.90 (dd, 1H, <i>J</i> = 18.4 Hz, 9.6 Hz), 3.21 (dd, 1H, <i>J</i> = 18.4 Hz, 3.6 Hz), 3.38–3.45 (m, 2H), 3.99–4.01 (m, 2H), 5.65 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.6 Hz, 3.6 Hz), 7.17 (s, 1H), 7.22–7.30 (m, 2H), 7.38 (dt, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz, 0.8 Hz), 7.54 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.61 (s, 1H)			
16		1-ciclohexil-2-(8-fluoro-5 <i>H</i> imidazo [5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)etanona	58
¹ H RMN a			
17		<i>tert</i> -butil (3-(2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>] isoindol-5- il)acetil)fenil)carbamato	80
¹ H RMN a			
18		1-ciclopentil-2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>] isoindol-5-il)etanona	11
¹ H RMN a			
1334		1-(2-clorofenil)-2-(5 <i>H</i> imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)etanona	15
¹ H RMN 3.30–3.50 (m, 1H), 3.65–3.85 (m, 1H), 5.50–5.70 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.20–7.60 (m, 8H), 7.75 (s, 1H)			

1353		1-(3-clorofenil)-2-(5H imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanona	20
¹ H RMN 3.30–3.50 (m, 1H), 3.60–3.75 (m, 1H), 5.75–5.85 (m, 1H), 7.15 (s, H), 7.20–7.60 (m, 6H), 7.69 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, <i>J</i> = 10.4 Hz), 7.93(t, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz)			
a El compuesto no se caracterizó y se utilizó como tal para la siguiente etapa de síntesis			

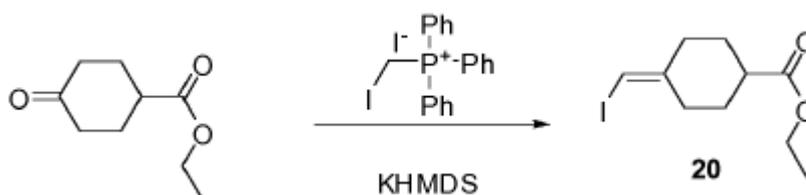
Ejemplo 6 Etil 4-metilenociclohexanocarboxilato



5 A una suspensión de metiltrifenilfosfonio bromuro (1.57 g, 4.41 mmol) en THF (9 mL) a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le adicionó *n*-BuLi (2.5 M en hexanos, 1.65 mL, 4.11 mmol) gota a gota y la solución se dejó agitar, durante 1h. se le adicionó etil 4-oxociclohexanocarboxilato (0.47 mL, 2.94 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 h. Se le adicionó acetona (3 mL) y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se suspendió en diclorometano y éter etílico (1:1), se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea para proporcionar 19 como aceite de color claro (419 mg, 85%). ¹H RMN: 1.25 (t, 3H), 1.50–1.70 (m, 2H), 1.90–2.16 (m, 4H), 2.30–2.50 (m, 3H), 4.12 (q, 2H), 4.65 (s, 2H).

10

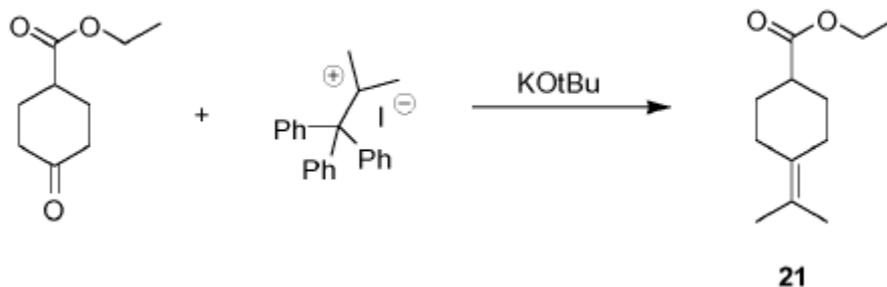
Ejemplo 7 Etil 4-(yodometileno)ciclohexanocarboxilato



15 A una suspensión de yodometiltrifenilfosfonio yoduro (1.95 g, 3.67 mmol) en THF (10 mL) a $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le adicionó lentamente una solución de hexametildisilazano potasio (20% en tolueno, 7.34 mL, 3.67 mmol) y la solución resultante se dejó agitar, durante 15 min. Se le adicionó etil 4-oxociclohexanocarboxilato (500 mg, 2.94 mmol). El baño frío se eliminó y la solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con éter (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron durante MgSO_4 anhidro y se concentró para obtener el producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna para obtener

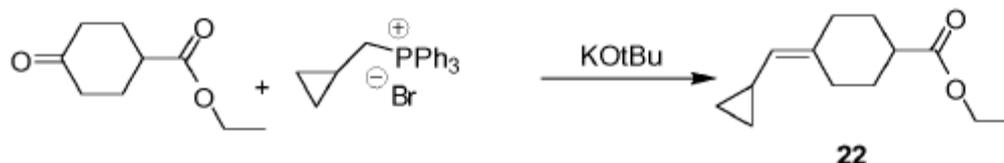
20 20 como aceite de color rosa claro (207 mg, 24%). ¹H RMN : 1.21–1.52 (m, 2H), 1.93–2.13 (m, 4H), 2.30–2.50 (m, 4H), 2.49–2.70 (m, 4H), 4.12 (q, 2H), 4.60 (s, 1H)

Ejemplo 8 Etil 4-(propan-2-ilideno)ciclohexanocarboxilato



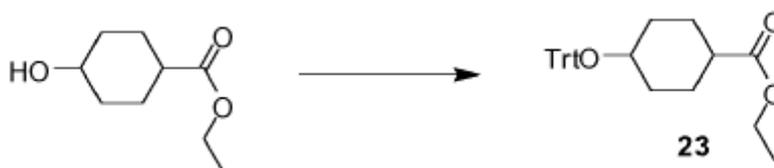
5 A una suspensión de isopropiltrifenilfosfonio yoduro (3.81g, 8.81 mmol) en THF anhidro (20 mL) a 0 °C se le adicionó una solución de *t*-BuOK (1.19g, 10.58 mmol) en THF (15 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a rt y se agitó durante 1 h. La mezcla resultante se enfrió a 0 °C, se le adicionó éster etílico de ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico (1.0 g, 5.88 mmol) durante un periodo de 5 min. La solución se dejó calentar lentamente a rt y se agitó durante 2h. La solución se agitó a 50 °C, durante la noche. El solvente se separó por destilación a presión reducida y el producto en bruto se sometió a partición entre CH₂Cl₂ (50 mL) y NH₄Cl saturado (30 mL). La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en sílica gel para proporcionar 21 como un aceite de color claro (280 mg, 24%). ¹H RMN : 1.24 (t, 3H, J = 6.0 Hz), 1.43–1.50 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.74–1.83 (m, 2H), 1.92–1.98 (m, 2H), 2.39–2.47 (m, 1H), 2.58–2.69 (m, 2H).

Ejemplo 9 Etil 4-(ciclopropilmetileno)ciclohexanocarboxilato

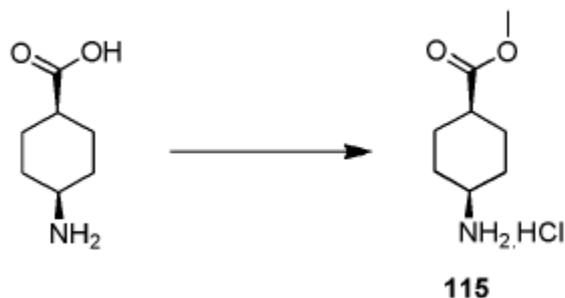


15 A una suspensión de ciclopropilmetiltrifenilfosfonio yoduro (3.5 g, 8.81 mmol) en THF anhidro (20 mL) a 0 °C se le adicionó una solución de *t*-BuOK (1.19g, 10.58 mmol) en THF (15 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a rt y se agitó durante 1 h. La mezcla resultante se enfrió a 0 °C, éster etílico del ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico (1.0 g, 5.88 mmol) se le adicionó durante un periodo de 5 min. La solución se dejó calentar lentamente a rt y se agitó durante 2h. La solución se agitó a 50 °C, durante la noche. El solvente se separó por destilación a presión reducida y el producto en bruto se sometió a partición entre CH₂Cl₂ (50 mL) y NH₄Cl saturado (30 mL). La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en sílica gel para proporcionar 22 como aceite incoloro (800 mg, 65%). ¹H RMN : CDCl₃ 0.22–0.26 (m, 2H), 0.62–0.68 (m, 2H), 1.22 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.39–1.47 (m, 3H), 1.75–2.04 (m, 4H), 2.14–2.20 (m, 1H), 2.37–2.46 (m, 1H), 2.67–2.75 (m, 1H), 4.10 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 4.49 (d, 1H, J = 9.3 Hz).

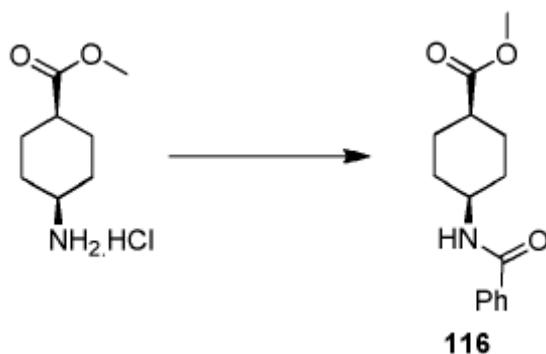
25 Ejemplo 10 Etil 4-(tritoloxi)ciclohexanocarboxilato



30 A una solución de trifenilmetil cloruro (0.97 g, 3.48 mmol) en diclorometano (10 mL) se le adicionaron DBU (0.61 mL, 4.06 mmol) y etil 4-hidroxyciclohexanocarboxilato (500 mg, 2.90 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo, durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió y se le adicionó agua fría (40 mL). La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea para proporcionar 23 como aceite incoloro (714 mg, 59%). ¹H RMA : (mezcla de isómeros cis y trans (1:1.4)) 1.06 (t, 2H, J = 12.4 Hz), 1.16–1.26 (m, 14H), 1.32–1.35 (m, 2H), 1.54–1.58 (m, 2H), 1.76–1.79 (m, 3H), 1.95–2.04 (m, 2H), 2.11–2.22 (m, 2H), 3.35–3.41 (m, 1.4H), 3.72–3.76 (m, 1H), 4.04 (q, 2.8H, J = 7.2 Hz), 4.14 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 7.22–7.27 (m, 24H, condensado con CHCl₃), 7.49–7.51 (m, 13H).

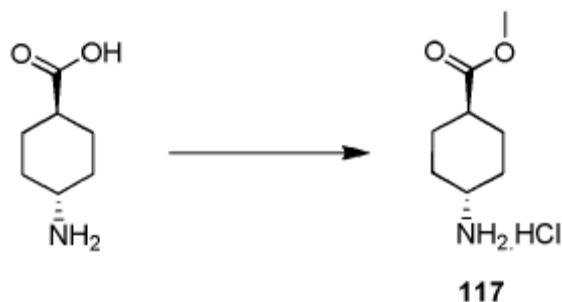
Ejemplo 11 Metil *cis*-4-aminociclohexanocarboxilato clorhidrato

5 Una solución del ácido *cis*-4-aminociclohexanocarboxílico (1.04 g, 7.26 mmol) en 10 mL de metanol se enfrió a 0 °C y se le adicionó cloruro de tionilo (1.58 mL, 21.79 mmol). La mezcla de reacción se calentó a rt y se agitó durante 18 h. La solución de reacción se concentró, y el residuo se lavó con éter etílico para obtener 115 como cristales incoloros (1.3 g, 92%). ¹H RMN (CD₃OD): 1.73–1.77 (m, 4H), 1.92–1.96 (m, 2H), 2.16–2.73 (m, 2H), 2.70–2.73 (m, 1H), 3.19–3.24 (m, 1H), 3.74 (s, 3H).

Ejemplo 12 Metil *cis*-4-benzamidociclohexanocarboxilato

10 A una suspensión de metil *cis*-4-aminociclohexanocarboxilato clorhidrato (0.63 g, 3.26 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) a 0 °C se le adicionó diisopropiletilamina (1.71 mL, 9.79 mmol) y la suspensión se agitó durante 10 minutos. Se le adicionó gota a gota cloruro de benzoilo (0.45 mL, 3.92 mmol) y la solución clara se dejó calentar a rt y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua (15 mL) y CH₂Cl₂ (15 mL), la capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 116 como un gel claro (850 mg, 100%). ¹H RMN : 1.70–1.73 (m, 2H), 1.76–1.90 (m, 4H), 1.95–2.06 (m, 2H), 2.55–2.61 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.14–4.20 (m, 1H), 6.14 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.43–7.47 (m, 2H), 7.49–7.51 (m, 1H), 7.76–7.78 (m, 2H).

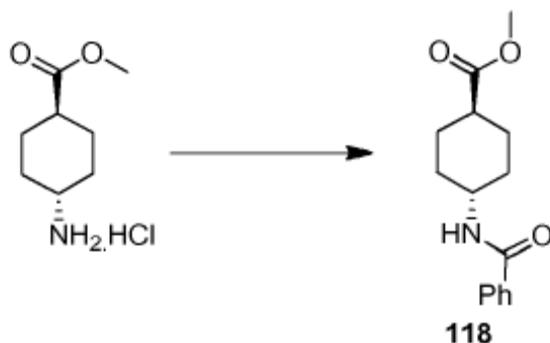
15

Ejemplo 13 Metil *trans*-4-aminociclohexanocarboxilato clorhidrato

20 Una solución del ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico (1.24 g, 8.66 mmol) en 12 mL de metanol se enfrió a 0 °C y se le adicionó cloruro de tionilo (1.89 mL, 25.98 mmol). La mezcla de reacción se calentó a rt y se agitó durante 18 h.

La solución de reacción se concentró, y el residuo se lavó con éter etílico para obtener 117 como cristales incoloros (1.61 g, 95%). $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD): 1.43–1.61 (m, 4H), 2.11–2.15 (m, 4H), 2.39 (dt, 1H, $J = 2.8, 11.8$ Hz), 3.12 (dt, 1H, $J = 3.2, 8.0$ Hz), 3.70 (s, 3H).

Ejemplo 14 Metil *trans*-4-benzamidociclohexanocarboxilato



5

A una suspensión de metil *trans*-4-aminociclohexanocarboxilato clorhidrato (0.63 g, 3.26 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) a 0 °C se le adicionó diisopropiletilamina (1.71 mL, 9.79 mmol) y la suspensión se agitó durante 10 minutos. Se le adicionó gota a gota cloruro de benzoilo (0.45 mL, 3.92 mmol) y la solución clara se dejó calentar a rt y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua (15 mL) y CH_2Cl_2 (15 mL), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 25 mL). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar 118 como un sólido de color blanco (200 mg, 24%). $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD): 1.46 (q, 2H, $J = 11.5$ Hz), 1.60 (q, 2H, $J = 12.0$ Hz), 2.09 (d, 4H, $J = 11.2$ Hz), 2.37 (t, 1H, $J = 12.0$ Hz), 3.71 (s, 3H), 3.90 (t, 1H, $J = 11.4$ Hz), 7.46–7.57 (m, 3H), 7.83 (d, 2H, $J = 7.1$ Hz).

10

Ejemplo 15 1-*tert*-butil 3-metil azetidina-1,3-dicarboxilato

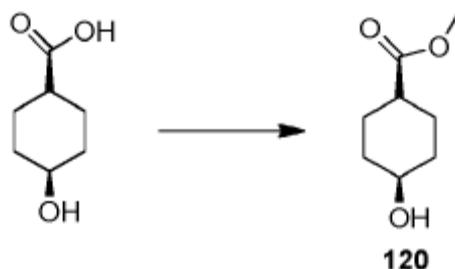


15

El ácido 1-(*t*-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico (2.03 g, 10.09 mmol) se disolvió en MeOH (10 mL) y DCM (10 mL) y luego se enfrió a 0 °C. A 2M solución de trimetilsilildiazometano en éter (7.57 mL, 15.1 mmol) luego se adicionó gota a gota durante 5 minutos. La solución se agitó durante 10 minutos a 0 °C y a continuación se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se concentró a presión reducida para eliminar los volátiles para proporcionar producto en bruto 119, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. $^1\text{H RMN}$: 1.44 (s, 9H), 3.35 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.10 (d, 4H, $J = 7.6$ Hz).

20

Ejemplo 16 Metil *cis*-4-hidroxiciclohexanocarboxilato

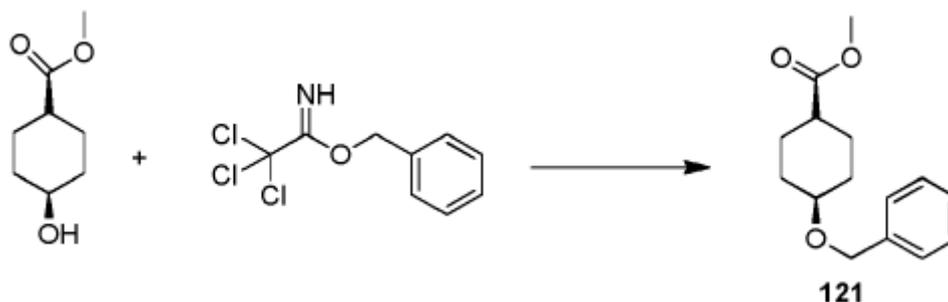


25

A una solución de ácido *cis*-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (5.0 g, 34.7 mmol) en MeOH seco (40 mL) a rt, se le adicionó H_2SO_4 concentrado (0.2 mL, 3.47 mmol) y la solución se agitó a 65 °C, durante 16 h. El solvente se separó por

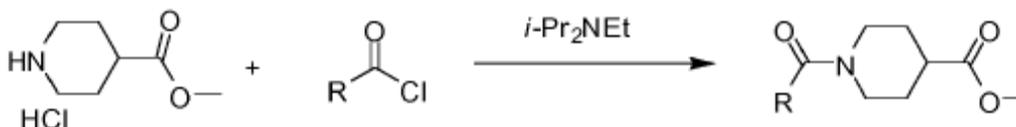
destilación y el producto en bruto se disolvió en EtOAc (40 mL) y la solución se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (25 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 120 (4.90 g, 89%). ¹H RMN : 1.62–2.01 (m, 8H), 2.34–2.38 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.82–3.88 (m, 1H).

5 Ejemplo 17 Metil *cis*-4-(benciloxi)ciclohexanocarboxilato



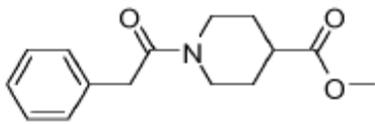
10 A una solución de metil *cis*-4-hidroxyciclohexanocarboxilato (4.80 g, 30.3 mmol) en hexano/CHCl₃ 2:1 (60 mL) se le adicionó bencil trichloroacetimidato (9.19 g, 36.4 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (683 mg, 4.55 mmol) a 23 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h y se diluyó con EtOAc (300 mL). La mezcla se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna en sílica gel para proporcionar 121 (4.60 g, 18.5 mmol).

Ejemplo 18 Procedimiento general para la reacción de metil piperidina-4-carboxilato clorhidrato con cloruros ácidos

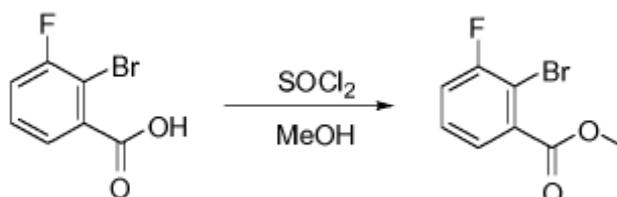


15 A una suspensión de metil piperidina-4-carboxilato clorhidrato (5.6 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) a 0 °C se le adicionó diisopropiletil amina (16.7 mmol) y la suspensión se agitó durante 10 minutos. Se le adicionó gota a gota cloruro ácido apropiado (8.4 mmol) y la solución se dejó calentar a rt y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua (15 mL) y CH₂Cl₂ (15 mL). La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar los siguientes compuestos.

#	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)
24		metil 1-pivaloilpiperidina-4-carboxilato	77
	¹ H RMN 1.21 (s, 9H) 1.65–1.53 (m, 2H), 1.87–1.92 (m, 2H), 2.48–2.52 (m, 1H), 2.89–2.93 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 4.18–4.22 (m, 1H), 4.24–4.27 (m, 1H)		
25		metil 1-(tiofeno-2-carbonil)piperidina-4-carboxilato	91
	¹ H RMN 1.69–1.79 (m, 2H), 1.89–1.95 (m, 2H), 2.56–2.63 (m, 1H), 3.12 (t, 2H, J= 12.0 Hz), 3.68 (s, 3H), 4.28–4.31 (m, 2H), 7.0–7.02 (m, 1H), 7.24–7.26 (m, 1H), 7.40–7.42 (m, 1H)		

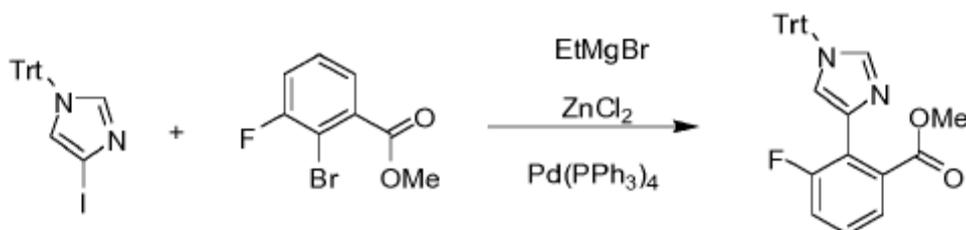
26		metil 1-(2-fenilacetil)piperidina-4-carboxilato	44
¹ H RMN 1.30–1.95 (m, 4H), 2.35–2.55(m, 1H), 2.70–2.85 (m, 1H), 2.95–3.10 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.70–3.85(m, 1H), 4.30–4.40 (m, 1H), 7.15–7.35 (m, 5H)			

Ejemplo 19 Metil 2-bromo-3-fluorobenzoato



5 A una suspensión de ácido 2-bromo-3-fluorobenzoico (300 mg, 1.37 mmol) en metanol (10 mL) a rt, se le adicionó SOCl₂ (0.11 mL, 1.51 mmol) y la mezcla se agitó a rt, durante 18 h. El solvente se separó por destilación a presión reducida. El producto en bruto se basificó adicionando solución saturada acuosa de NaHCO₃ y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El producto en bruto obtenido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 20 Metil 3-fluoro-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)benzoato

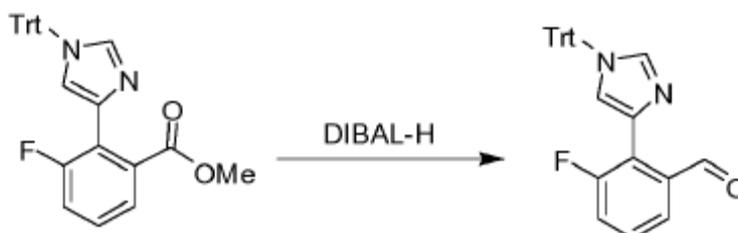


10

15 A una solución agitada de 4-yodo-1-tritil-1H-imidazol (436 mg, 1.0 mmol) en THF anhidro (6 mL) se le adicionó EtMgBr (3.0 M en THF, 1.20 mmol, 0.40 mL) con una atmósfera de N₂. La solución resultante se dejó agitar, durante 90 min y se le adicionó ZnCl₂ (0.5 M en THF, 2.40 mL, 1.20 mmol). La suspensión de color blanco resultante se dejó agitar, durante 90 min y una solución de metil 2-bromo-3-fluorobenzoato (280 mg, 1.20 mmol) en THF (1 mL) se le adicionó seguido de la adición inmediata de Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0.05 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 90 °C, durante 18 h con una atmósfera de N₂. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se diluyó con CH₂Cl₂ (20 mL) y la capa orgánica se lavó con una solución reguladora EDTA (acuosa) (pH = 9) (2 x 5 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea para proporcionar el producto deseado como aceite de color amarillo (190 mg, 41 %). ¹H RMN :

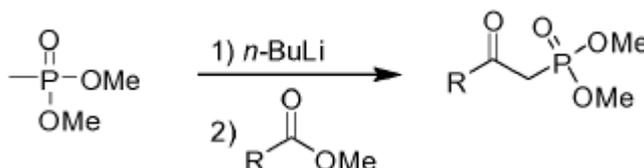
20 3.93 (s, 3H), 7.12–7.59 (m, 18H), 7.56 (s, 1H), 7.73–7.75 (m, 1H).

Ejemplo 21 3-Fluoro-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)benzaldehido



5 A una solución de metil 3-fluoro-2-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)benzoato (62 mg, 0.134 mmol) en tolueno (4 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le adicionó gota a gota una solución de DIBAH (1 M, 0.161 mL, 0.161 mmol). La agitación se continuó, durante 10 min. A esta temperatura, se adicionó metanol seco. La mezcla se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (5 mL), se diluyó con EtOAc (15 mL), se agitó vigorosamente, durante 3 min, se adicionó salmuera (5 mL), se agitó de nuevo, las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y evaporó para proporcionar el aldehído deseado que se utilizó sin purificación adicional.

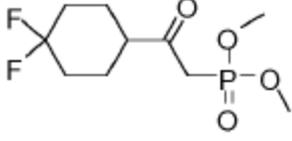
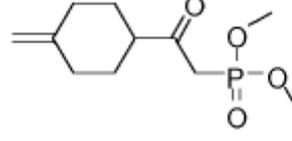
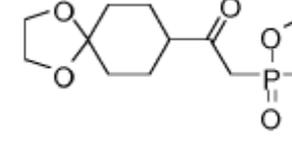
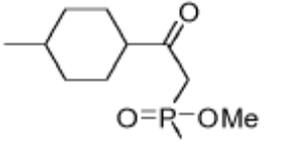
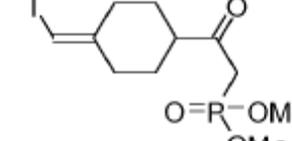
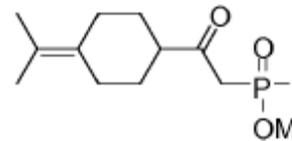
Ejemplo 22 Procedimiento general para la síntesis de Dimetil (2-oxo)fosfonatos

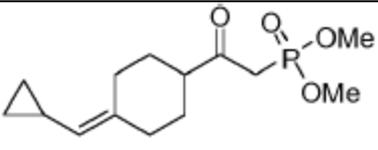
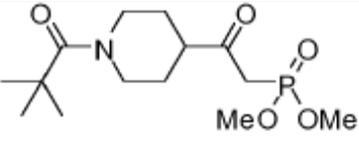
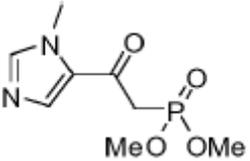
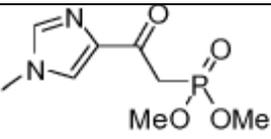
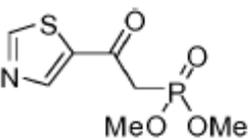
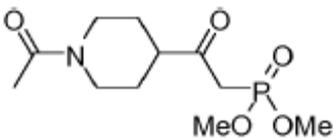
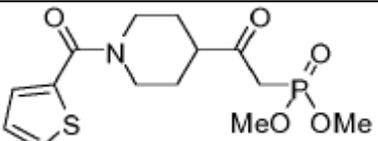


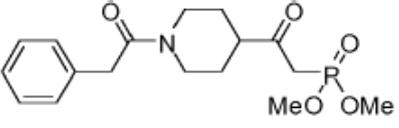
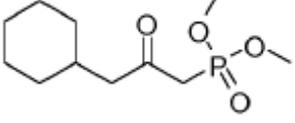
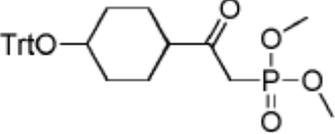
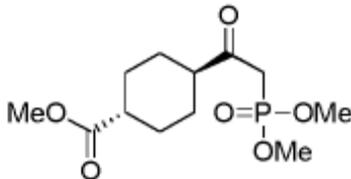
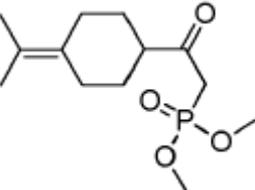
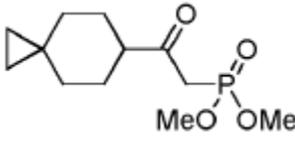
10 A una solución agitada de dimetil metilfosfonato (3.14 g, 25.3 mmol) en 20 mL de tetrahidrofurano anhidro a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le adicionó gota a gota una solución de *n*-butil litio (10.13 mL, 25.3 mmol, 2.5 M en hexanos) con una atmósfera de N_2 , y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A esta mezcla de reacción se le adicionó gota a gota una solución del éter metílico o etílico apropiado disponible comercialmente o 19-26, 91 o 115-121 (12.7 mmol) como una solución en THF (5 mL). Después de ser agitado durante 30 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se agitó durante 1 h. El solvente se separó por destilación y el producto en bruto se diluyó con NH_4Cl saturada (10 mL) y 10 mL de agua.

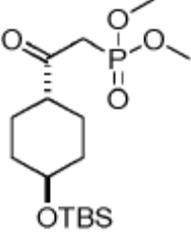
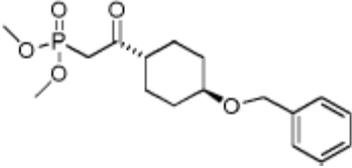
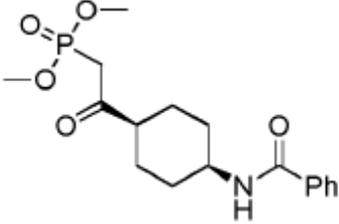
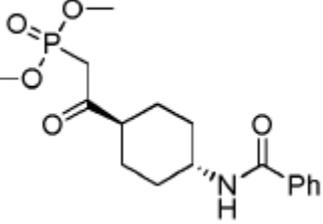
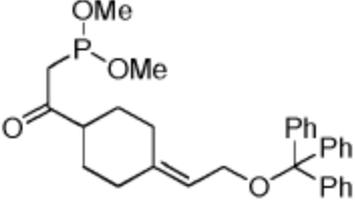
15 La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con agua (1 x 20 mL), salmuera (1 x 20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar los siguientes compuestos.

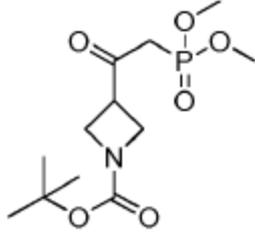
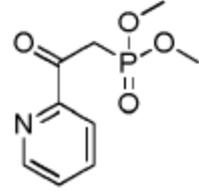
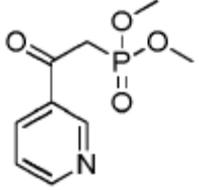
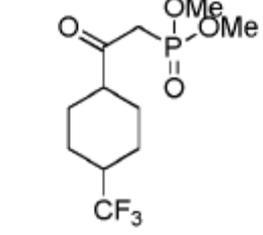
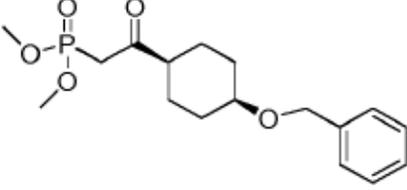
#	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)
27		dimetil (2-(2,5-dimetilfuran-3-il)-2-oxoetil)fosfonato	52
	$^1\text{H RMN}$ 2.23 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.31 (d, 2H, $J = 22.5$ Hz), 3.75 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.24 (s, 1H)		
28		dimetil (2-(furan-2-il)-2-oxoetil)fosfonato	63
	$^1\text{H RMN}$ 3.52 (d, 2H, $J = 22.6$ Hz), 3.75 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.56 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 7.29 (s, 1H), 7.62 (s, 1H)		
29		dimetil (2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-2-oxoetil)fosfonato	45
	$^1\text{H RMN}$ 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.88 (d, 2H, $J = 22.2$ Hz), 4.01 (s, 3H), 7.07 (s, 1H), 7.18 (s, 1H)		
30		dimetil (2-oxo-2-(tiazol-4-il)etil)fosfonato	91
	$^1\text{H RMN}$ 3.76 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (d, 2H, $J = 22.8$ Hz), 8.32 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)		

31		dimetil 2-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxoetilfosfonato	82
¹ H RMN 1.72–1.81 (m, 4H), 1.96–1.98 (m, 2H), 2.11–2.13 (m, 2H), 2.68–2.70 (m, 1H), 3.14 (d, 2H, <i>J</i> = 22.4 Hz), 3.79 (d, 6H, <i>J</i> = 11.2 Hz)			
32		dimetil 2-(4-metilenociclohexil)-2-oxoetilfosfonato	67
¹ H RMN 1.43–1.53 (m, 2H), 1.95–2.13 (m, 4H), 2.37–2.41 (m, 2H), 2.72–2.78 (m, 1H), 3.18 (d, 2H, <i>J</i> = 22.5 Hz), 3.82 (d, 6H, <i>J</i> = 11.3 Hz), 4.68 (s, 2H)			
33		dimetil 2-oxo-2-(1,4-dioxaspiro [4.5]decan-8-il)etilfosfonato	72
¹ H RMN 1.31–1.39 (m, 2H), 1.70–1.85 (m, 5H), 1.85–1.98 (m, 2H), 3.15 (d, 2H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 3.77 (d, <i>J</i> = 18 Hz, 6H), 3.92 (m, 4H)			
34		dimetil 2-(4-metilciclohexil)-2-oxoetilfosfonato	60
¹ H RMN 0.88–0.90 (m, 3H), 1.20–1.50 (m, 2H), 1.50–1.65 (m, 5H), 1.80–1.95 (m, 2H), 2.62–2.71 (m, 2H), 3.13 (d, <i>J</i> = 22.8 Hz, 2H), 3.73 y 3.80 (dos s, 6H)			
35		dimetil 2-(4-(yodometileno)ciclohexil)-2-oxoetilfosfonato	47
¹ H RMN 1.20–1.52 (m, 2H), 1.93–2.10 (m, 4H), 2.30–2.36 (m, 1H), 2.49–2.58 (m, 4H), 3.07–3.10 (m, 2H), 3.73–3.76 (m, 6H), 4.60 (s, 1H)			
36		dimetil (2-oxo-2-(4-(propan-2-ilideno)ciclohexil)etil)fosfonato	70
¹ H RMN 1.28–1.42 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.72–1.96 (m, 4H), 2.65–2.75 (m, 3H), 3.12 (d, 1H, <i>J</i> = 21.0 Hz), 3.75 (d, 6H, <i>J</i> = 12.0 Hz)			

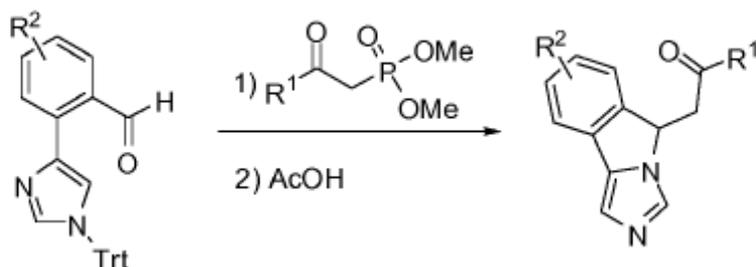
37		dimetil (2-(4-(ciclopropilmetileno)ciclohexil)-2-oxoetil)fosfonato	68
¹ H RMN 0.24 (s, 2H), 0.67 (d, 2H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 1.39–1.43 (m, 3H), 1.86–2.07 (m, 4H), 2.17–2.21 (m, 1H), 2.71–2.79 (m, 2H), 3.13 (d, 2H, <i>J</i> = 22.5 Hz), 3.77 (d, 6H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 4.50 (d, 1H, <i>J</i> = 9.3 Hz)			
38		dimetil (2-oxo-2-(1-pivaloilpiperidin-4-il)etil)fosfonato	68
¹ H RMN 1.23 (s, 9H), 1.51 (m, 1H), 1.87 (m, 3H), 2.85 (m, 3H), 3.02 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 3.75 (d, 6H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 4.34 (m, 1H), 4.37 (m, 1H)			
39		dimetil (2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-2-oxoetil)fosfonato	36
¹ H RMN 3.35 (d, 2H, <i>J</i> = 22.8 Hz), 3.74 (d, 6H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 3.86 (s, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.78 (s, 1H)			
40		dimetil (2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-oxoetil)fosfonato	29
¹ H RMN 3.66–3.74 (s, 3H condensado con d, 2H, <i>J</i> = 22.5 Hz), 3.78 (d, 6H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.63 (s, 1H)			
41		dimetil (2-oxo-2-(tiazol-5-il)etil)fosfonato	18
¹ H RMN 3.53 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.73 (d, 6H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 8.52 (s, 1H), 9.04 (s, 1H)			
42		dimetil (2-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-oxoetil)fosfonato	64
¹ H RMN 1.44–1.69 (m, 2H), 1.83–1.89 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.66–2.73 (m, 1H), 2.79–2.85 (m, 1H), 3.03–3.22 (m, 3H), 3.72–3.83 (m, 1H superpuesto con d, 6H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 4.53 (d, 1H, <i>J</i> = 13.4 Hz)			
43		dimetil (2-oxo-2-(1-(tiofeno-2-carbonil)piperidin-4-il)etil)fosfonato	59
¹ H RMN 1.63 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.89 (s, 1H), 3.07 (m, 2H), 3.10 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.77 (d, 6H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 4.38 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3.7 Hz), 7.25 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1.1 Hz), 7.42 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz,			

	1.2 Hz)		
44		dimetil 2-oxo-2-(1-(2-fenilacetil)piperidin-4-il)etilfosfonato	39
	¹ H RMN 1.20–1.90 (m, 4H), 1.67 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 1.84 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 2.55–2.75 (m, 2H), 2.90–3.15 (m, 2H), 3.65(s, 2H), 3.70 (d, 6H, J = 11.2 Hz), 3.90 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 4.48 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 7.10–7.30 (m, 5H)		
45		dimetil 3-ciclohexil-2-oxopropilfosfonato	70
	¹ H RMN 0.60–1.15 (m, 5H), 1.35–1.71 (m, 5H), 2.28 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 2.83 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.59 (s, 1H)		
46		dimetil (2-oxo-2-(4-(tritoloxi)ciclohexil)etil)fosfonato	79
	¹ H RMN (mezcla de isómeros cis y trans) 1.08–1.36 (m, 5H), 1.59–1.91 (m, 3H), 2.41–2.52 (m, 1H), 3.03 y 3.13 (dos d, 2H, J = 20.0 Hz), 3.35–3.79 (m, 1H), 3.73–3.79 (m, 6H), 7.22–7.29 (m, 9H), 7.49–7.51 (m, 6H)		
122		(trans)-metil 4-(2-(dimetoxifosforil)acetil)ciclo hexanocarboxilato	70
	¹ H RMN 1.31–1.53 (m, 4H), 2.00–2.20 (m, 4H), 2.23–2.31 (m, 1H), 2.53–2.61 (m, 1H), 3.13 (d, 2H, J = 22.6 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.79 (d, 6H, J = 11.2 Hz)		
124		dimetil (2-oxo-2-(4-(propan-2-ilideno)ciclohexil)etil)fosfonato	70
	¹ H RMN 1.28–1.42 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.72–1.96 (m, 4H), 2.65–2.75 (m, 3H), 3.12 (d, 1H, J = 21.0 Hz), 3.75 (d, 6H, J = 12.0 Hz)		
125		dimetil (2-oxo-2-(espiro[2.5]octan-6-il)etil)fosfonato 77	
	¹ H RMN 0.13–0.27 (m, 4H), 0.91–0.95 (m, 2H), 1.40–2.06 (m, 6H), 2.52–2.58 (m, 1H), 3.11 (d, 2H, J = 24.0 Hz), 3.75 (d, 6H, J = 12.0 Hz)		

126		dimetil (2-((<i>trans</i>)-4-((<i>tert</i> butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-2-oxoetil) fosfonato	96
¹ H RMN 0.11 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 1.19–1.32 (m, 4H), 1.85–1.88 (m, 4H), 2.41–2.47 (m, 1H), 3.08 (d, 2H, J = 24.0 Hz), 3.72 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)			
127		dimetil (2-((<i>trans</i>)-4-(benciloxi)ciclohexil)-2-oxoetil) fosfonato	16
¹ H RMN 1.13–1.41 (m, 4H), 1.93–2.02 (m, 2H), 2.12–2.15 (m, 2H), 2.51–2.56 (m, 1H), 3.11 (d, 2H, J = 24 Hz), 3.27–3.32 (m, 1H), 3.75 (d, 6H, J = 12 Hz), 7.22–7.32 (m, 5H)			
128		dimetil (2-(<i>cis</i> -4-benzamidociclohexil)-2-oxoetil) fosfonato	83
¹ H RMN 1.76–1.85 (m, 8H), 2.78–2.79 (m, 1H), 3.18 (d, 2H, J = 22.8 Hz), 3.82 (d, 6H, J = 11.2 Hz), 4.21–4.25 (m, 1H), 7.40–7.52 (m, 3H), 7.76–7.78 (m, 2H)			
129		dimetil (2-(<i>trans</i> -4-benzamidociclohexil)-2-oxoetil) fosfonato	54
¹ H RMN 1.29 (dq, 2H, J = 3.1, 12.1 Hz), 1.54 (dq, 2H, J = 3.0, 11.5 Hz), 2.04 (d, 2H, J = 12.9 Hz), 2.12 (dd, 2H, J = 3.0, 12.6 Hz), 2.60 (tt, 1H, J = 3.4, 12.0 Hz), 3.15 (d, 2H, J = 22.6 Hz), 3.79 (d, 6H, J = 11.2 Hz), 3.93–3.99 (m, 1H), 5.98 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.41–7.45 (m, 2H), 7.48–7.52 (m, 2H), 7.74 (d, 2H, J = 7.1 Hz)			
130		dimetil (2-oxo-2-(4-(2-(tritolioxi)etilideno)ciclohexil)etil) fosfonato	42
¹ H RMN 1.26–1.60 (m, 2H), 1.35–1.37 (m, 1H), 1.80–2.30 (m, 3H), 2.25–2.40 (m, 2H), 2.70–2.76 (m, 1H), 3.05 (d, J = 27 Hz, 2H), 3.57–3.61 (m, 2H), 3.71–3.75 (d, J = 12 Hz, 2H), 7.19–7.32 (m, 9H), 7.44–7.51 (m, 6H)			

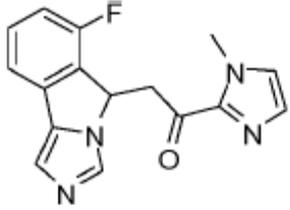
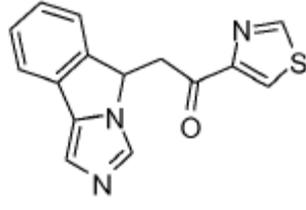
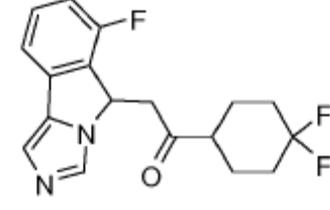
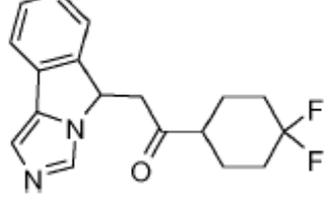
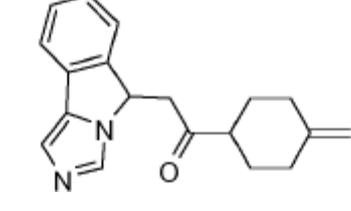
131		<i>tert</i> -butil 3-(2-(dimetoxifosforil)acetil)azetidina-1-carboxilato	99
¹ H RMN 1.43 (s, 9H), 3.11 (d, J = 24 Hz, 2H), 3.68–3.82 (m, 7H), 3.81–4.12 (m, 4H)			
132		dimetil (2-oxo-2-(piridin-2-il)etil)fosfonato	56
¹ H RMN 3.69–3.77 (m, 6H), 3.96–4.04 (m, 2H), 7.45–7.48 (m, 1H), 7.80–7.85 (m, 1H), 8.03–8.09 (m, 1H), 8.66–8.69 (m, 1H)			
133		dimetil (2-oxo-2-(piridin-3-il)etil)fosfonato	65
¹ H RMN 3.60–3.80 (m, 8H), 7.41–7.45 (m, 1H), 8.26–8.29 (m, 1H), 8.78–8.79 (m, 1H), 9.18 (m, 1H)			
134		dimetil (2-oxo-2-(4-(trifluorometil)ciclohexil)etil)fosfonato	30
¹ H RMN 1.55–1.64 (m, 4H), 1.75–1.77 (m, 2H), 2.04–2.16 (m, 3H), 2.83–2.84 (m, 1H), 3.14 (d, J = 22.4 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 11.2 Hz, 6H)			
135		dimetil (2-((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(benciloxi)ciclohexil)-2-oxoetil)fosfonato	17
¹ H RMN 1.47–1.55 (m, 2H), 1.66–1.71 (m, 2H), 1.78–1.85 (m, 2H), 1.95–1.99 (m, 2H), 2.58–2.62 (m, 1H), 3.14 (d, 2H, J = 22.4 Hz), 3.60–3.63 (m, 1H), 3.78 (d, 6H, J = 11.2 Hz), 4.48 (s, 2H), 7.24–7.33 (m, 5H)			

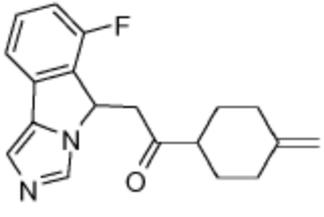
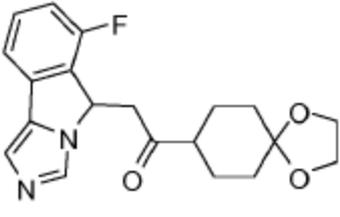
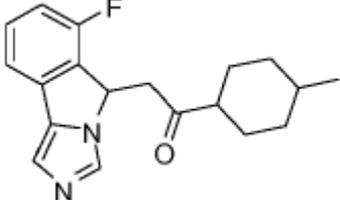
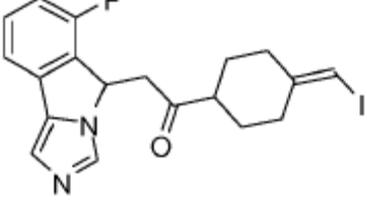
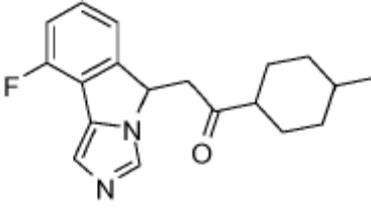
Ejemplo 23 Procedimiento general para la síntesis de 2-(5*H*-imidazo[5,1-*a*]isoindol-5-il)etanonas mediante reacción de Horner-Wadsworth-Emmons seguido por ciclación.

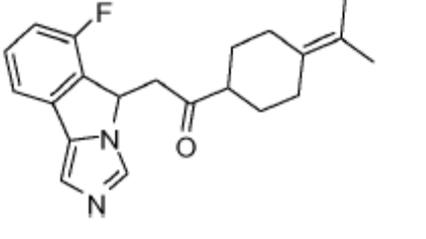
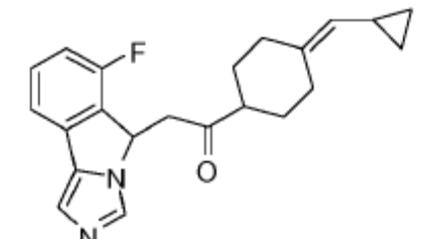
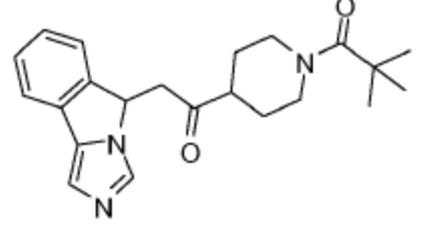
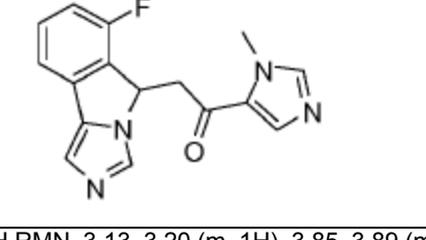
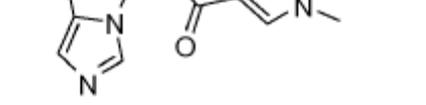


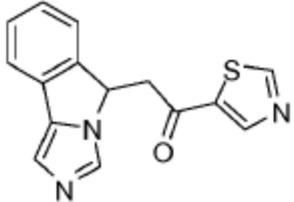
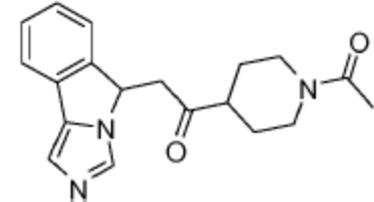
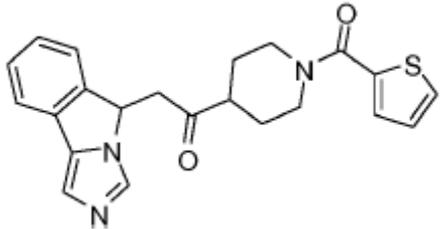
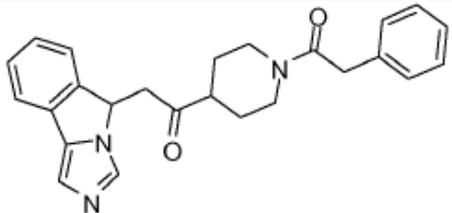
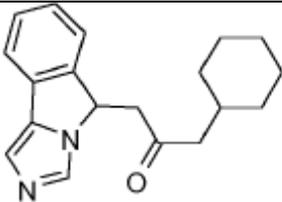
5 A una suspensión de NaH al 95% (17.4 mg, 0.7 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C se le adicionó el reactivo fosfonato apropiado 27–46, 89, 90 o 122–135 (0.75 mmol) como una solución en THF (2 mL) y la mezcla se agitó durante 40 min. El 2-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)benzaldehido apropiado se le adicionó como una solución en THF (3 mL) gota a gota durante un periodo de 3 min. La reacción se dejó calentar a rt y se agitó durante la noche. El solvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se diluyó con NH₄Cl saturada (10 mL) y agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. Al residuo en bruto se le adicionó AcOH (1 mL) y MeOH (3 mL) y la solución se agitó a 90 °C, durante 2 h. Después de enfriar a rt, el solvente se separó por destilación y el producto en bruto se agitó en una mezcla de K₂CO₃ saturada (5 mL) y EtOAc (5 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea en sílica gel para proporcionar los siguientes compuestos.

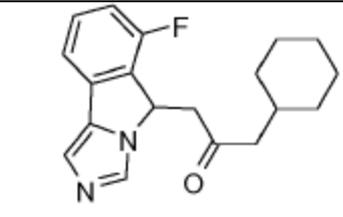
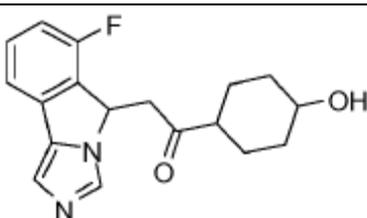
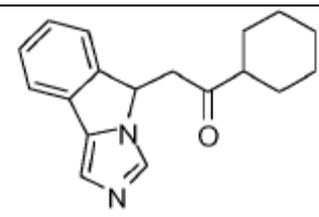
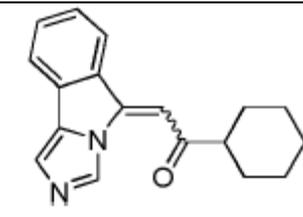
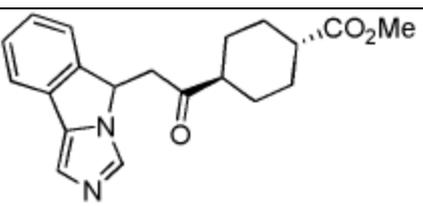
#	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)
47		1-(ciclohex-1-en-1-il)-2-(5H-imidazo[5,1-a] isoindol-5-il)etanona	54
	¹ H RMN 1.64–1.68 (m, 4H), 2.23–2.33 (m, 4H), 3.12 (dd, 1H, J = 9.8, 17.8 Hz), 3.36 (dd, 1H, J = 3.2, 18.0 Hz), 5.72 (dd, 1H, J = 3.6, 7.6 Hz), 6.86–6.88 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.32 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.38 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.65 (s, 1H)		
48		1-(2,5-dimetilfuran-3-il)-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanona	93
	¹ H RMN 2.22 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.97 (dd, 1H, J = 10.8, 18.4 Hz), 3.72 (d, 1H, J = 18.2Hz), 5.86 (d, 1H, J = 10.7 Hz), 6.11 (s, 1H), 6.93 (t, 1H, J = 8.5 Hz), 7.16 (s, 1H), 7.30–7.37 (m, 2H), 7.74 (s, 1H)		
49		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(furan-2-il)etanona	65
	¹ H RMN 3.16 (dd, 1H, J = 10.5, 18.4 Hz), 3.85 (d, 1H, J = 18.4 Hz), 5.86 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 6.54 (s, 1H), 6.92 (t, 1H, J = 8.9 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.24–7.35 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.74 (s, 1H)		

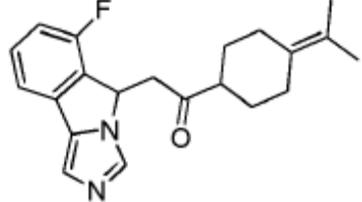
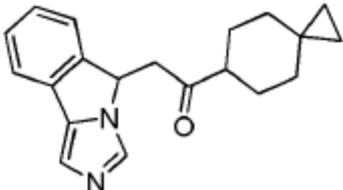
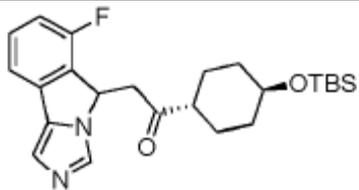
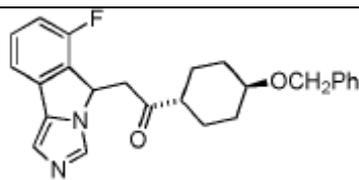
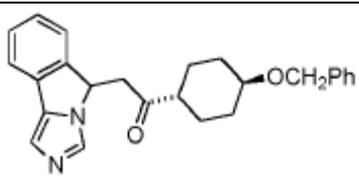
50		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(1-metil-1H-imidazo 1-2-il)etanona	39
¹ H RMN 3.56 (dd, 1H, J = 12.0, 20.0 Hz), 4.07 (s, 3H), 4.13 (d, 1H, J= 20.0 Hz), 5.86 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 6.92 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.15 (s, 1H), 7.31-7.34 (m, 3H), 7.71 (s, 1H)			
51		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(tiazol 1-4-il)etanona	58
¹ H RMN 3.62 (dd, 1H, J = 9.7, 18.8 Hz), 3.92 (dd, 1H, J = 3.0, 18.9 Hz), 5.79 (d, 1H, 9.5 Hz), 7.18 (s, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H superpuesto con CHCl ₃), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.55 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.75 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.82 (s, 1H)			
52		1-(4,4-difluorociclohexil)-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanona	81
¹ H RMN 1.65-1.82 (m, 4H), 1.90-2.01 (m, 2H), 2.11-2.16 (m, 2H), 2.44-2.48 (m, 1H), 2.79 (dd, 1H, J = 10.4 Hz, 18.4 Hz), 3.52 (dd, 1H, J = 2 Hz, 18.4 Hz), 5.72 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 6.92 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 7.15 (s, 1H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.58 (s, 1H)			
53		1-(4,4-difluorociclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a] isoindol-5-il)etanona	96
¹ H RMN 1.73-1.80 (m, 4H), 1.91-1.95 (m, 2H), 2.10-2.14 (m, 2H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.90 (dd, 1H, J = 9.4 Hz, 18.8 Hz), 3.21 (dd, 1H, J = 3.6 Hz, 18.4 Hz), 5.60 (dd, 1H, J = 3.4 Hz, 9.4 Hz), 7.13 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.36 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.57 (s, 1H)			
54		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-metilenociclohexil)etanona	93
¹ H RMN 1.30-1.50 (m, 2H), 1.80-2.05 (m, 3H), 2.20-2.32 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.58-2.67 (m, 1H), 2.78-2.88 (m, 1H), 3.16-3.17 (m, 1H), 5.50-5.54 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.43-7.45 (m, 1H), 7.52 (s, 1H)			

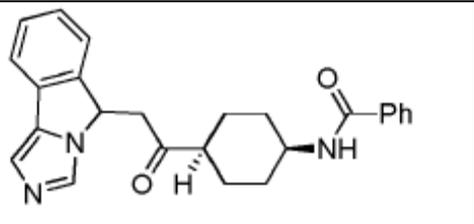
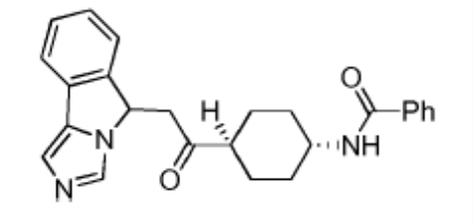
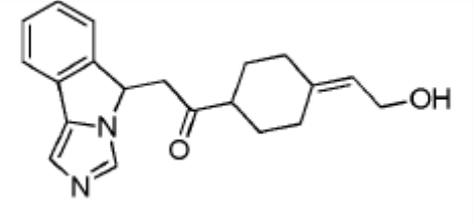
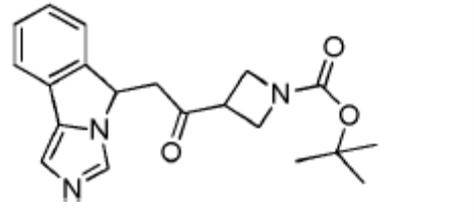
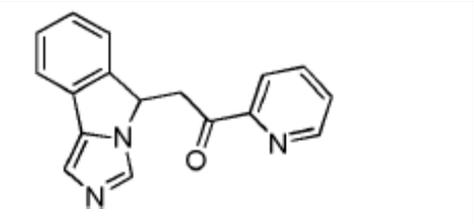
55		2-(6-fluoro-5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)-1-(4-metilenociclohexil)etanona	64
¹ H RMN 1.30–1.60 (m, 2H), 1.90–2.10 (m, 3H), 2.32–2.35 (m, 2H), 2.50–2.60 (m, 1H), 2.60–2.72 (m, 1H), 2.76–2.84 (m, 1H), 3.52 (d, <i>J</i> = 18.4 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 5.73 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 6.91–6.96 (m, 1H), 7.20–7.30 (m, 2H), 7.43–7.45 (m, 1H), 7.52 (s, 1H)			
56		2-(6-fluoro-5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)-1-(1,4-dioxaspiro [4.5]decan-8-il)etanona	84
¹ H RMN (CD ₃ OD) 1.48–1.91 (m, 6H), 2.35–2.65 (m, 2H), 3.58–3.65 (m, 1H), 3.91 (s, 4H), 5.79–5.82 (m, 1H), 7.01–7.07 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.42–7.45 (m, 2H), 7.70 (s, 1H)			
57		2-(6-fluoro-5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)-1-(4-metilciclohexil)etanona	87
¹ H RMN 0.80–0.95 (m, 3H), 1.24–1.40 (m, 2H), 1.40–1.68 (m, 5H), 1.70–2.00 (m, 2H), 2.40–2.55 (m, 1H), 2.72–2.84 (m, 1H), 3.48 (d, <i>J</i> = 18.4 Hz, 1H), 5.75 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 6.89–6.95 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.26–7.38 (m, 2H), 7.62 (s, 1H)			
58		2-(6-fluoro-5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)-1-(4-(yodometileno)ciclohexil)etanona	46
¹ H RMN (CD ₃ OD) 1.20–1.52 (m, 2H), 1.80–2.20 (m, 4H), 2.30–2.36 (m, 1H), 2.45–2.80 (m, 3H), 2.90–3.02 (m, 1H), 3.59–3.64 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 5.75–5.80 (m, 1H), 7.02–7.08 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.42–7.47 (m, 2H), 7.65 (s, 1H).			
59		2-(9-fluoro-5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)-1-(4-metilciclohexil)etanona	55
¹ H RMN (CD ₃ OD) 0.80–0.95 (m, 3H), 1.24–1.40 (m, 2H), 1.40–1.68 (m, 5H), 1.70–2.00 (m, 2H), 2.40–2.55 (m, 1H), 2.72–2.84 (m, 1H), 3.48 (d, <i>J</i> = 18.4 Hz, 1H), 5.49–5.59 (m, 1H), 7.10–7.18 (m, 2H), 7.60–8.00 (m, 1H)			

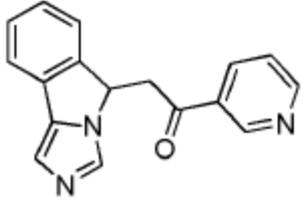
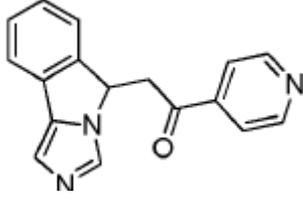
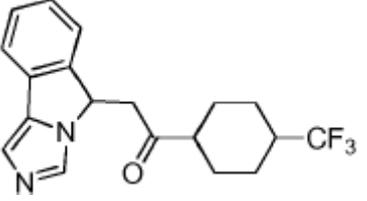
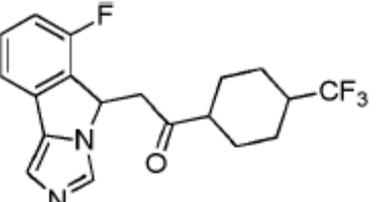
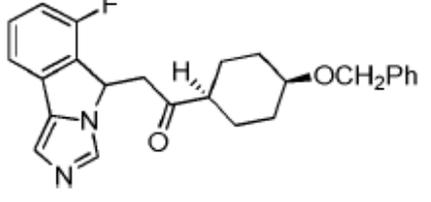
60		2-(6-fluoro-5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)-1-(4-(propan-2-ilideno)ciclohexil)etanona	36
¹ H RMN 1.30–1.52 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.70–1.81 (m, 2H), 1.85–1.98 (m, 2H), 2.52–2.62 (m, 1H), 2.68–2.74 (m, 2H), 2.80 (dd, 1H, <i>J</i> = 18.5 Hz, 10.6 Hz), 3.50 (dd, 1H, <i>J</i> = 18.5 Hz, 2.2 Hz), 5.75 (d, 1H, <i>J</i> = 9.27 Hz), 6.90–6.96 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.32–7.36 (m, 2H), 7.59 (s, 1H)			
61		1-(4-(ciclopropilmetileno)ciclohexil)-2-(6-fluoro-5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindo 1-5-il)etanona	49
¹ H RMN 0.24 (s, 2H), 0.67 (d, 2H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 1.43–1.49 (m, 3H), 1.82–2.15 (m, 3H), 2.12–2.28 (m, 1H), 2.50–2.62 (m, 1H), 2.75–2.85 (m, 2H), 3.52 (d, 1H, <i>J</i> = 18.6 Hz), 4.52 (d, 1H, <i>J</i> = 9.3 Hz), 5.75 (d, 1H <i>J</i> = 10.2 Hz), 6.89–6.95 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.25–7.36 (m, 3H), 7.59 (s, 1H)			
62		1-(4-(2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)acetil)piperidin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	42
¹ H RMN 1.26 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.89 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.39 Hz, 18.6 Hz), 3.22 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.6 Hz, 18.3 Hz), 4.41 (m, 2H), 5.62 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.54 Hz, 9.45 Hz), 7.16 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.53 (d, 1H, <i>J</i> = 7.56 Hz), 7.59 (s, 1H)			
63		2-(6-fluoro-5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)-1-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)etanona	62
¹ H RMN 3.13–3.20 (m, 1H), 3.85–3.89 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 5.79 y 5.89 (dos d, 1H, <i>J</i> = 10.4 Hz), 6.96 (t, 1H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.20 (s, 1H), 7.33–7.38 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.74 y 7.81 (dos s, 3H)			
64		2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)-1-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)etanona	24
¹ H RMN 3.42 (d, 1H, <i>J</i> = 9.9 Hz), 3.48 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 3.75 (s, 3H), 5.75 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.4 Hz, 9.8 Hz), 7.26–7.19 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.41 (d, 1H, <i>J</i> = 1.0 Hz), 7.52 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.2 Hz, 7.35 Hz), 7.71 (s,			

		1H), 7.67 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz),	
65		2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-yl)-1-(thiazol-5-yl)etanona	30
		¹ H RMN 3.40 (dd, 1H, $J = 9.6$ Hz, 18.4 Hz), 3.71 (dd, 1H, $J = 3.2$ Hz, 18.0 Hz), 5.80 (dd, 1H, $J = 2.8$ Hz, 9.2 Hz), 7.21 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.36–7.41 (m, 2H), 7.57 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.41 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 9.0 (s, 1H),	
66		1-(1-acetilpiperidin-4-yl)-2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>] isoindol-5-yl)etanona	74
		¹ H RMN 1.57 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 3.07–3.26 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 7.16 (s, 1H) 7.29 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.53 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz)	
67		2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-yl)-1-(1-(tiofeno-2-carbonil)piperidin-4-yl)etanona	
		¹ H RMN a	
68		1-(4-(2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-yl)acetil)piperidin-1-yl)-2-feniletanona	49
		¹ H RMN 1.20–1.90 (m, 4H), 2.40–3.33(m, 5H), 3.73(s, 2H), 3.89 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 4.59 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 5.50–5.70 (m, 1H), 7.15–7.45 (m, 9H), 7.53 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz)	
69		1-ciclohexil-3-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-yl)propan-2-ona	82
		¹ H RMN 0.85–1.35 (m, 5H), 1.55–1.175 (m, 5H), 1.80–1.95 (m, 1H), 2.25–2.38 (m, 2H), 2.70–2.80 (m, 1H), 3.16 (dd, 1H, $J = 2.4, 14.8$ Hz), 5.50–5.60 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.20–7.30 (m, 3H), 7.35 (t, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.73 (s, 1H)	

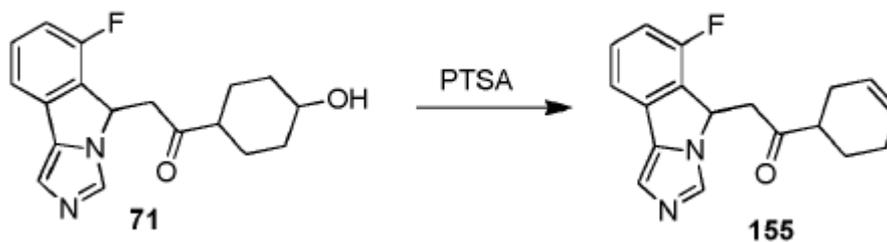
70		1-ciclohexil-3-(6-fluoro-5H-imidazo [5,1-a] isoindol-5-il)propan-2-ona	78
¹ H RMN 0.80–1.40 (m, 5H), 1.45–2.00 (m, 6H), 2.32 (t, 2H, J = 9.3Hz), 2.80–2.60 (m, 1H), 3.46 (d, 1H, J = 18.6 Hz), 5.72 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 6.92 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 7.18 (s, 1H), 7.25–7.40 (m, 2H), 7.71 (s, 1H)			
71		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol -5-il)-1-(4-hidroxiciclohexil)etanona	89
¹ H RMN (mezcla de isómeros cis y trans) 1.25–1.77 (m, 6H), 1.90–2.06 (m, 3H), 2.34–2.42 (m, 1H), 2.80 (dd, 1H, J = 10.8 Hz, 18.8 Hz), 3.51 (d, 1H, J = 18.8 Hz), 3.60–3.62 y 3.97–4.01 (m, 1H), 5.73–5.76 (m, 1H), 6.93 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.17 (s, 1H), 7.30–7.37 (m, 2H), 7.59 y 7.62 (dos s, 1H)			
72		1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]iso indo 1-5-il)etanona	86
¹ H RMN 1.25 (m, 5H), 1.79 (m, 5H), 2.38 (m, 1H), 2.89 (dd, 1H, J = 18.0 Hz, 9.0 Hz), 3.18 (dd, 1H, J = 18 Hz, 3.0 Hz), 5.63 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.21–7.28 (m, 2H), 7.37 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 6 Hz), 7.60 (s, 1H)			
aEl compuesto no se caracterizó y se utilizó como tal para la siguiente etapa de síntesis			
136		1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]iso indo 1-5-ilideno)etanona	62
¹ H RMN indistinguible mezcla de isómeros E/Z 1.26–1.48 (m, 8.9H), 1.63–1.94 (m, 13.7H), 2.58–2.62 (m, 0.6H), 3.33–3.38 (m, 1H), 6.40 (s, 0.4H), 6.60 (s, 0.53H), 7.15 (d, 0.8 Hz, J = 6.0 Hz), 7.25–7.28 (m condensado con CHCl3, 0.8H), 7.43–7.49 (m, 3H), 7.63–7.67 (m, 2H), 7.74–7.77 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 9.25 (s, 0.4H), 9.43 (s, 0.8 H)			
137		(trans)-metil 4-(2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)acetil)ciclohexanocarboxilato	90
¹ H RMN 1.38–1.49 (m, 4H), 1.95–2.11 (m, 4H), 2.27–2.32 (m, 1H), 2.27–2.42 (m, 1H), 2.91 (dd, J = 9.5, 18.5 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 3.5, 18.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.63 (dd, J = 3.3, 9.5 Hz), 7.17 (s, 1H), 7.22–7.29 (m, 2H),			

		7.38 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.54 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.60 (s, 1H)	
139		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)-1-(4-(propan-2-ylideno)cyclohexil)etanona	36
		$^1\text{H RMN}$ 1.30–1.52 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.70–1.81 (m, 2H), 1.85–1.98 (m, 2H), 2.52–2.62 (m, 1H), 2.68–2.74 (m, 2H), 2.80 (dd, 1H, $J = 18.5$ Hz, 10.6), 3.50 (dd, 1H, $J = 18.5$ Hz, 2.2 Hz), 5.75 (d, 1H, $J = 9.27$ Hz), 6.90–6.96 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.32–7.36 (m, 2H), 7.59 (s, 1H)	
140		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)-1-(espiro[2.5] octan-6-yl)etanona	59
		$^1\text{H RMN}$ 0.18–0.30 (m, 4H), 0.90–0.98 (m, 2H), 1.52–1.87 (m, 6H), 2.38–2.53 (m, 1H), 2.91 (dd, 1H, $J = 18.4$, 9.60 Hz), 3.20 (dd, 1H, $J = 18.47$, 3.6 Hz), 5.58–5.65 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.21–7.27 (m, 2H), 7.36 (t, 1H, $J = 7.60$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J = 7.60$ Hz), 7.61 (s, 1H)	
141		1-((<i>trans</i>)-4-((<i>tert</i> butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)etanona	79
		$^1\text{H RMN}$ 0.028 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 11.27–1.96 (m, 8H), 2.32–2.38 (m, 1H), 2.80 (dd, 1H, $J = 18.8$, 10.6 Hz), 3.48–3.57 (m, 2H), 5.75 (d, $J = 9.3$ Hz), 6.91–6.95 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.23–7.39 (m, 2H), 7.59 y 7.64 (dos s, 1H)	
142		1-((<i>trans</i>)-4-(benciloxi)ciclohexil)-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)etanona	72
		$^1\text{H RMN}$ 1.15–1.54 (m, 4H), 1.91–2.20 (m, 4H), 2.37–2.43 (m, 1H), 2.80 (dd, 1H, $J = 18.5$, 10.5 Hz), 3.31–3.36 (m, 1H), 3.51 (d, 1H, $J = 18.6$ Hz), 4.55 (s, 2H), 5.74 (d, 1H, $J = 10.3$ Hz), 6.93 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.17 (s, 1H), 7.29–7.39 (m, 7H), 7.59 y 7.78 (dos s, 1H)	
143		1-((<i>trans</i>)-4-(benciloxi)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)etanona	81
		$^1\text{H RMN}$ 1.14–1.50 (m, 4H), 1.92–2.01 (m, 2H), 2.15–2.19 (m, 2H), 2.34–2.43 (m, 1H), 2.90 (dd, 1H, $J = 18$, 9 Hz), 3.19 (dd, 1H, $J = 24$, 6 Hz), 3.30–3.37 (m, 1H), 4.49 y 4.55 (dos s, 2H), 5.61 (dd, 1H, $J = 10.5$, 4.5 Hz), 7.16–7.39 (m, 9H), 7.53 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7.62 (s, 1H)	

144		<i>N</i> -((<i>cis</i>)-4-(2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)acetil)ciclohexil)benzamida	53
¹ H RMN 1.25–1.34 (m, 2H), 1.53–1.63 (m, 2H), 1.98–2.08 (m, 2H), 2.20 (t, 2H, <i>J</i> = 11.6 Hz), 2.36 (t, 1H, <i>J</i> = 12.2 Hz), 2.90 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.4, 18.6 Hz), 3.25 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.2, 18.4 Hz), 3.93–4.00 (m, 1H), 5.63 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.2, 9.2 Hz), 6.32 (d, 1H, <i>J</i> = 6.8 Hz), 7.19 (s, 1H), 7.26–7.35 (m, 2H, condensado con cloroformo), 7.38–7.43 (m, 3H), 7.48 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.55 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, <i>J</i> = 7.6 Hz)			
145		<i>N</i> -((<i>trans</i>)-4-(2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)acetil)ciclohexil)benzamida	69
¹ H RMN 1.19–1.36 (m, 2H), 1.48–1.65 (m, 2H), 1.93–2.07 (m, 2H), 2.18–2.23 (m, 2H), 2.35 (tt, 1H, <i>J</i> = 3.2, 12.2 Hz), 2.90 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.5, 18.4 Hz), 3.22 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.6, 18.4 Hz), 3.92–3.99 (m, 1H), 5.62 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.4, 9.4 Hz), 6.23 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.23–7.32 (m, 3H, condensado con cloroformo), 7.34–7.42 (m, 3H), 7.46–7.50 (m, 1H), 7.54 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, <i>J</i> = 7.6 Hz)			
146		1-(4-(2-hidroxi-etilideno)ciclohexil)-2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)etanona	85
¹ H RMN 1.26–1.50 (m, 2H), 1.70–2.30 (m, 4H), 2.31–2.40 (m, 1H), 2.41–2.75 (m, 2H), 2.76–2.90 (m, 1H), 3.15–3.25 (m, 1H), 4.08–4.13 (m, 1H), 5.25–5.40 (m, 1H), 5.51–5.60 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.13–7.40 (m, 2H), 7.48–7.60 (m, 3H)			
147		<i>tert</i> -butil 3-(2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)acetil)azetidina-1-carboxilato	77
¹ H RMN 1.38 (s, 9H), 2.85–2.92 (m, 1H), 3.20–3.25 (m, 1H), 3.44–3.48 (m, 1H), 3.65–3.70 (m, 2H), 4.01–4.28 (m, 2H), 5.63–5.66 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.21–7.31 (m, 2H), 7.36–7.40 (m, 1H), 7.53–7.55 (m, 1H), 7.66 (s, 1H)			
148		2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)-1-(piridin-2-il)etanona	75
¹ H RMN 3.60 (dd, <i>J</i> = 10, 19.2 Hz, 1H), 3.91 (dd, <i>J</i> = 3.2, 19.2 Hz, 1H), 5.65 (dd, <i>J</i> = 3.2, 10 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.13–7.17 (m, 1H), 7.25–7.30 (m, 2H), 7.38–7.45 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.78–7.80 (m, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8			

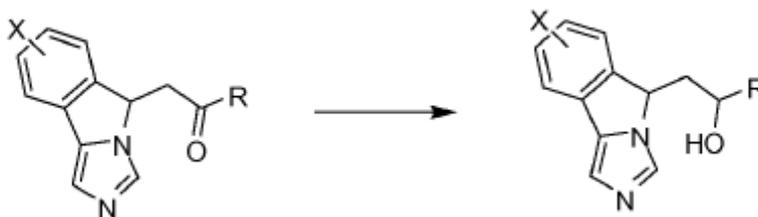
			Hz, 1H), 8.51–8.53 (m, 1H)
149		2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-yl)-1-(piridin-3-il)etanona	89
			¹ H RMN 3.57–3.67 (m, 1H), 3.80–3.95 (m, 1H), 6.01–6.05 (m, 1H), 7.27–7.73 (m, 6H), 8.29–8.36 (m, 1H), 8.61(s, 1H), 8.86 (d, J = 3 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H)
150		2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-yl)-1-(piridin-4-il)etanona	21
			¹ H RMN 3.42–3.49 (dd, J = 9.2, 18.8 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 3.6, 18.8Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 3.2, 9.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.28–7.32 (m, 1H), 7.38–7.45 (m, 2H), 7.58–7.60 (m, 1H), 7.74–7.75(m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.84–8.86 (m, 2H)
151		2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-yl)-1-(4-(trifluorometil)ciclohexil)etanona	50
			¹ H RMN 1.55–1.81 (m, 5H), 2.08–2.29 (m, 4H), 2.58–2.62 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 9, 18 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 6, 18 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 6, 9 Hz, 1H), 7.18–7.57 (m, 5 H), 7.81 y 7.83 (dos s, 1H)
152		2-(6-fluoro-5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)-1-(4-(trifluorometil)ciclohexil)etanona	53
			¹ H RMN 1.51–1.83 (m, 6H), 1.95–2.21 (m, 3H), 2.58–2.62 (m, 1H), 2.79 (dd, J = 9, 18 Hz, 1H), 3.46–3.55 (m, 1H), 5.73–5.79 (m, 1H), 6.89–6.98 (m, 1H), 7.20–7.38 (m, 4H), 7.71 (s, 1H)
153		1-((<i>cis</i>)-4-(benciloxi)ciclohexil)-2-(6-fluoro-5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)etanona	77
			¹ H RMN 1.67–2.04 (m, 8H), 2.39–2.45 (m, 1H), 2.79 (dd, 1H, J = 18.6, 10.6 Hz), 3.50 (dd, 1H, J = 16.4, 2.4 Hz), 3.60–3.65 (m, 1H), 4.49 y 4.55 (dos s, 1H), 5.76 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.91–6.95 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.26–7.35 (m, 7H), 7.63 (s, 1H)

Ejemplo 24 1-(Ciclohex-3-enil)-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanona



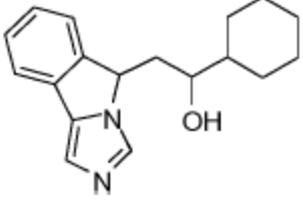
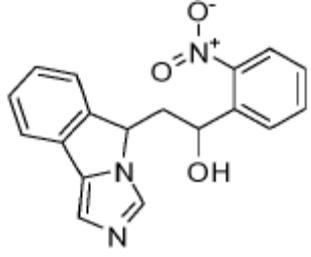
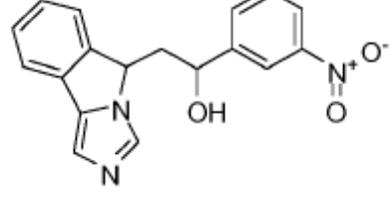
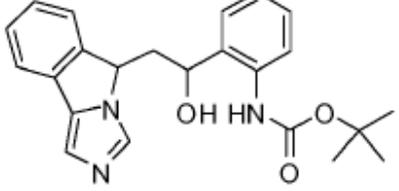
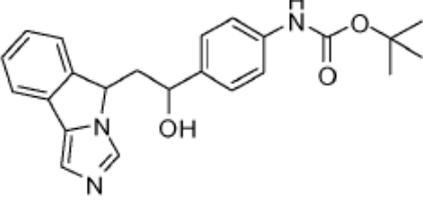
71 (270 mg, 0.86 mmol) se disolvió en benceno (7 mL) y se le adicionó ácido *p*-toluenosulfónico (444 mg, 2.58 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C, durante 48 h y se concentró. El residuo se basificó con solución acuosa de carbonato de potasio (5 mL). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea para proporcionar el compuesto base 155 como gel de color amarillo (218 mg, 86%). ¹H RMN : 1.35–1.71 (m, 1H), 1.88–2.40 (m, 5H), 2.62–2.67 (m, 1H), 2.74–2.87 (m, 1H), 3.47–3.58 (m, 1H), 5.66–5.75 (m, 3H), 6.91 (t, 1H, *J* = 8.9 Hz), 7.15 (s, 1H), 7.26–7.35 (m, 2H), 7.62 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz).

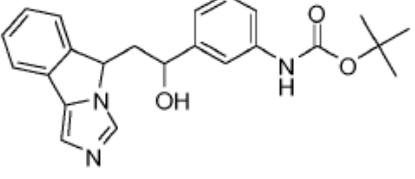
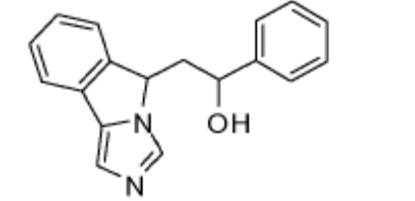
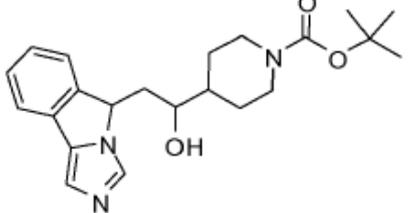
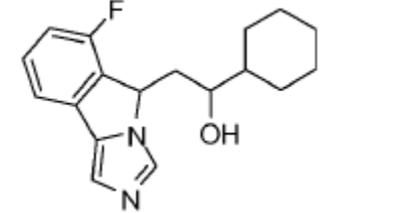
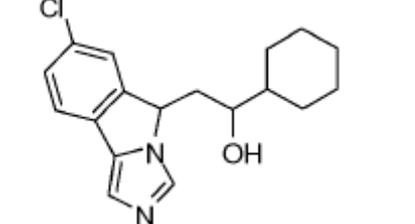
10 Ejemplo 25 Procedimiento general para la reducción de 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanonas a 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanolos.

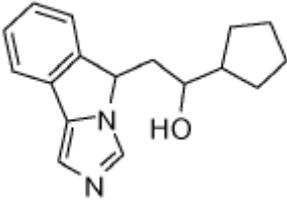
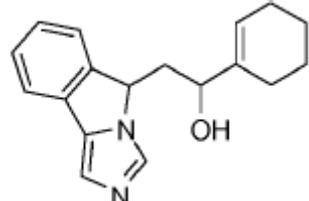
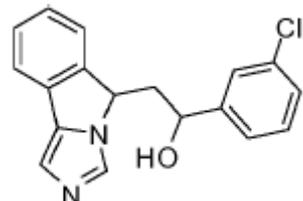
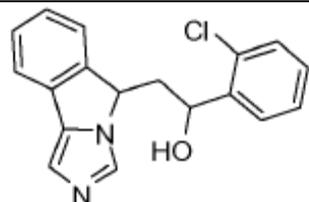
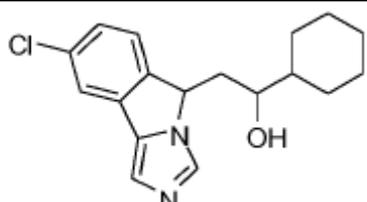


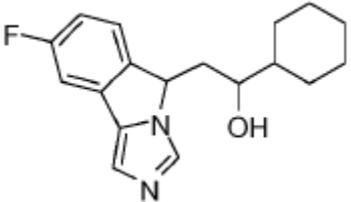
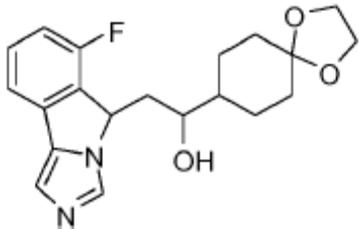
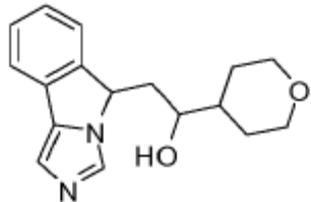
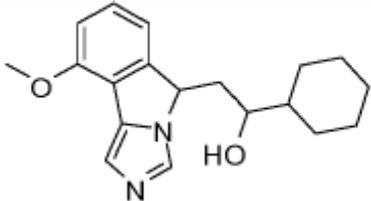
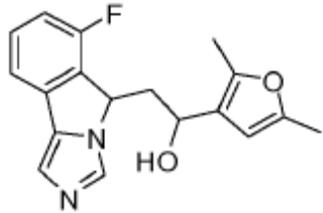
A una solución de la cetona apropiada (9–18, 47–72, 136–153, 155, 1256, 1287, 1300, 1306, 1326, 1328, 1334, 1348 o 1353) (0.25 mmol) en MeOH (2 mL) a 0 °C, se le adicionó NaBH₄ (0.75 mmol) y la solución se dejó agitar, durante 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida y HCL 2M (2 mL) se le adicionó al producto en bruto. La solución se dejó agitar, durante 10 min y se hizo básica con solución saturada de K₂CO₃. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el residuo en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando gradiente 1–10% Me–OH:DCM para proporcionar los siguientes compuestos.

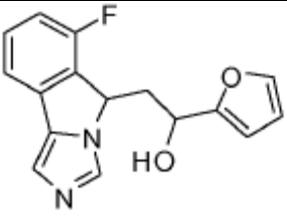
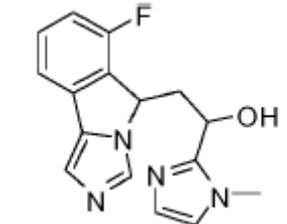
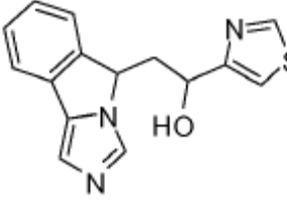
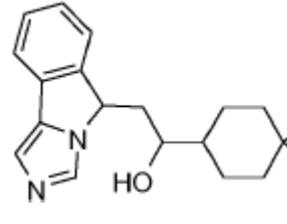
#	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)
1286		2-(6-cloro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-ciclohexiletanol	98
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 0.96–1.35 (m, 6H), 1.60–1.86 (m, 5H), 2.10 (m, 1H), 2.52–2.69 (m, 1H), 3.58–3.69 (m, 1H), 5.31 y 5.59 (dos dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 6.0 Hz, 2.80 Hz, <i>J</i> ₂ = 10.4 Hz, 2.80 Hz), 7.16–7.19 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.41 (t, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz), 7.82 y 7.94 (dos s, 1H)			

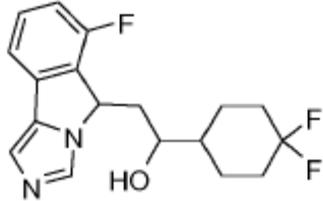
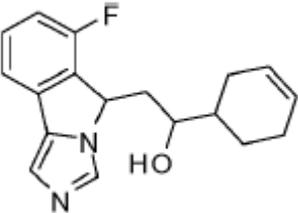
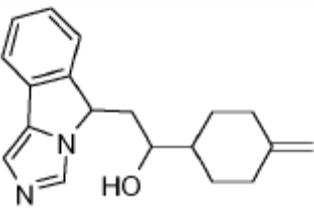
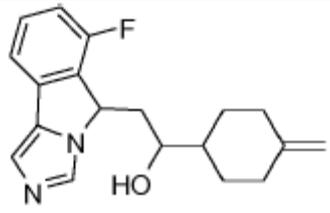
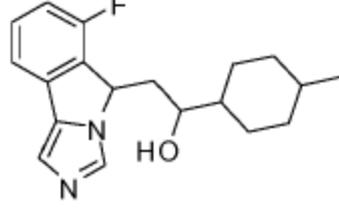
1304		1-ciclohexil-2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindo1-5-il)etanol	79
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.10–1.37 (m, 6H), 1.66–1.80 (m, 5H), 2.05 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 5.36 y 5.46 (dos m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.43 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.54 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.80 (s, 1H)			
1327		2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)-1-(2-nitrofenil)etanol	73
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 2.29 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.71 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.0 Hz, 4.5 Hz), 7.08 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.45–7.53 (m, 3H), 7.68 (m, 1H), 7.95 (m, 2H)			
1307		2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)-1-(3-nitrofenil)etanol	39
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 2.32–2.40 (m, 1H), 2.48–2.58 (m, 1H), 5.06–5.11 (m, 1H), 5.41 y 5.61 (dos m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.30–7.43 (m, 2H), 7.48–7.57 (m, 3H), 7.64–7.72 (m, 2H), 8.12–8.19 (m, 2H)			
1329		tert-butil (2-(1-hidroxi-2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>] isoindol-5-il)etil)fenil)carbamato	50
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.50 y 1.55 (dos s, 9H), 2.50 y 2.78 (dos m, 2H), 5.02 y 5.07 (dos m, 1H), 5.19 y 5.56 (dos m, 1H), 6.93–7.02 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.24 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.49 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.71 (br s, 1H), 7.80 y 7.85 (dos s, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.12 y 8.45 (dos s, 1H)			
1302		tert-butil (4-(1-hidroxi-2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>] isoindol-5-il)etil)fenil)carbamato	81
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.50 (s, 9H), 2.28–2.41 (m, 2H), 4.98–5.03 (m, 1H), 5.25 y 5.55 (dos m, 1H), 6.55 y 6.61 (dos s, 1H), 7.12–7.54 (m, 7H), 7.66 y 7.78 (dos s, 1H)			

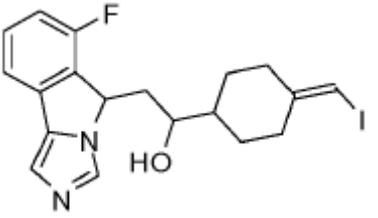
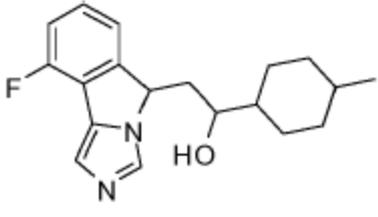
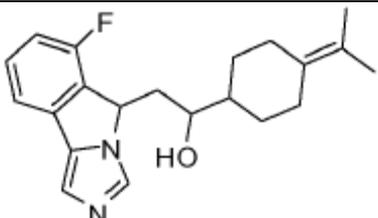
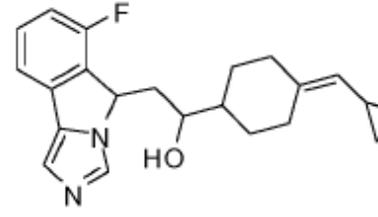
1367		tert-butil (3-(1-hidroxi-2-(5 <i>H</i> -imidazo [5,1-a] isoindol-5-il)etil)fenil) carbamato	52
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) (MeOH-d ₄) 1.51 (s, 9H), 2.33–2.57 (m, 2H), 4.93–4.96 (m, 1H), 5.36 y 5.49 (dos m, 1H), 7.00–7.06 (m, 2H), 7.19–7.40 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 7.53–7.57 (m, 2H), 7.72 (s, 1H)			
1349		2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-feniletanol	73
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 2.30 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.20–7.51 (m, 9H), 7.63 (s, 1H).			
1363		tert-butil 4-(1-hidroxi-2-(5 <i>H</i> -imidazo [5,1-a] isoindol-5-il)etil) piperidina-1-carboxilato	83
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.26 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.47–1.59 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 2.06–2.11 (m, 1H), 2.14–2.20 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 3.73 y 3.80 (dos m, 1H), 4.16 (m, 2H), 5.37 y 5.51 (dos m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.32–7.41 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, <i>J</i> = 4.0 Hz), 7.79 y 7.81 (dos s, 1H)			
1357		1-ciclohexil-2-(6-fluoro-5 <i>H</i> -imidazo[5,1-a] isoindol-5-il)etanol	96
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 0.98–1.39 (m, 6H), 1.65–1.79 (m, 5H), 2.03–2.07 (m, 1H), 2.34–2.50 (m, 2H), 3.54–3.73 (m, 1H), 5.46 y 5.67 (dos dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 3.0, 8.0 Hz, <i>J</i> ₂ = 3.0, 10.4 Hz), 6.93 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.17 (d, 1H, <i>J</i> = 7.17 Hz), 7.30–7.37 (m, 2H), 7.82, 7.88 (dos s, 1H)			
1359		2-(7-cloro-5 <i>H</i> -imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-ciclohexiletanol	98
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.00–1.28 (m, 5H), 1.37–1.40 (m, 1H), 1.66–2.01 (m, 5H), 1.91–2.0 (m, 1H), 2.12–2.23 (m, 1H), 3.71–3.75 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.45 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0			

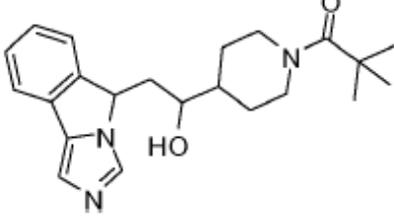
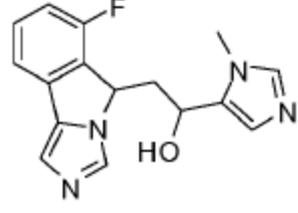
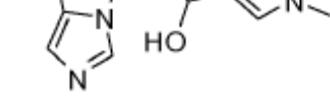
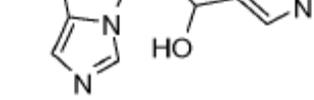
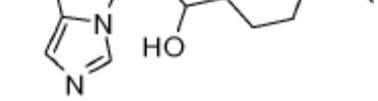
			Hz), 7.79, 7.82 (dos s, 1H)
1362		1-(ciclopentil-2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	91
	¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.11–1.41 (m, 2H), 1.55–1.70 (m, 4H), 1.83–2.17 (m, 4H), 3.74–3.79 (m, 1H), 5.38, 5.49 (una t y una d, 1H, <i>J</i> 1 = 6.0 Hz, <i>J</i> 2 = 6.0 Hz), 7.18 (s, 1H), 7.25 (d condensado con CHCl ₃ , 1H), 7.38 (t, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.46 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.55 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.84 (s, 1H)		
1375		1-(ciclohex-1-en-1-il)-2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1-a] isoindol-5-il)etanol	92
	¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.47–1.68 (m, 3H), 1.73–1.82 (m, 1H), 1.93–2.14 (m, 4H), 2.18–2.22 (m, 1H), 2.33–2.40 (m, 2H), 4.36 (t, 1H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 5.26, 5.44 (una t y (una dd, 1H, <i>J</i> 1 = 6.0 Hz, <i>J</i> 2 = 10.0 Hz), 5.71, 5.72 (dos s, 1H), 7.15, 7.18 (dos, s, 1H), 7.2–7.26 (m, 1H), 7.34, 7.3 (dos d, 1H, <i>J</i> 1 = 6.8 Hz, <i>J</i> 2 = 7.27 Hz), 7.43 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.54 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.81, 7.86 (dos s, 1H)		
1343		1-(3-clorofenil)-2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1-a]isoindo 1-5-il)etanol	59
	¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 2.18–2.52 (m, 2H), 5.25–5.40 (m, 1H), 5.46–5.60 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.15–7.55 (m, 7H), 7.69 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.79 (s, 1H)		
1336		1-(2-clorofenil)-2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1-a]isoindo 1-5-il)etanol	45
	¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 2.20–2.50 (m, 2H), 5.0–5.08 (m, 1H), 5.26–5.38 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.20–7.45 (m, 7H), 7.45 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.52 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz) 7.68 (s, 1H)		
1374		2-(8-cloro-5 <i>H</i> -imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-ciclohexiletanol	41
	¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) (MeOH-d ₄) 1.00–2.30 (m, 13H), 3.60–3.70 (m, 1H), 5.35 y 5.50		

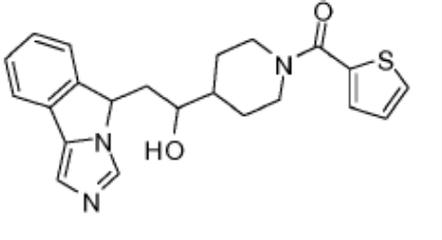
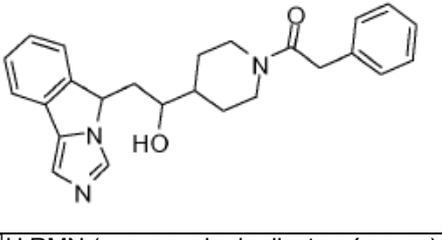
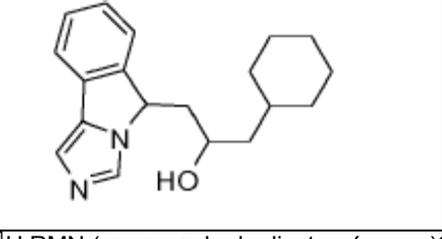
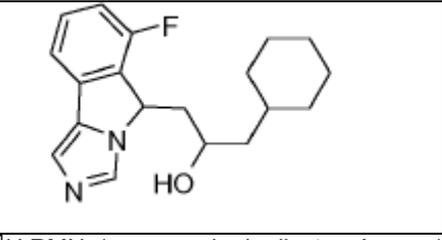
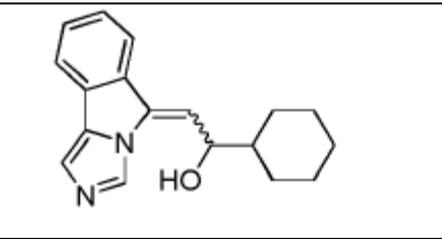
		(dos m, 1H), 6.95–7.08 (m, 1H), 7.16–7.88 (m, 4H)	
1376		1-ciclohexil-2-(8-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	15
		¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) (MeOH-d ₄) 1.00–2.30 (m, 13H), 3.50–3.57 (m, 1H), 5.35 y 5.50 (m, 1H), 7.18–7.50 (m, 3H), 7.60–7.65 (m, 1H), 7.92 y 7.98 (dos s, 1H)	
1378		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-1-il)-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)etanol	90
		¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) (MeOH-d ₄) 1.31–1.52 (m, 5H), 1.60–1.63 (m, 1H), 1.71–1.78 (m, 3H), 1.86–2.07 (m, 1H), 2.43–2.48 (m, 1H), 3.48–3.64 (m, 1H), 3.90 (s, 4H), 5.57 y 5.69 (dos m, 1H), 7.00–7.06 (m, 1H), 7.18 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 7.41–7.44 (m, 2H), 7.94–8.00 (m, 2H)	
1358		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol	92
		¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.39–1.51 (m, 2H), 1.59–1.65 (m, 1H), 1.71–1.75 (m, 1H), 2.11–2.17 (m, 1H), 3.32–3.39 (m, 3H), 3.69–3.73 (m, 1H), 3.96–4.05 (m, 3H), 5.39 y 5.49 (dos m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.23–7.28 (m, 1H), 7.33–7.44 (m, 2H), 7.55 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.84 (s, 1H)	
1372		1-ciclohexil-2-(9-metoxi-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	83
		¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) (CD ₃ OD) 1.05–1.11 (m, 1H), 1.13–1.33 (m, 4H), 1.58–1.81 (m, 5H), 2.01–2.08 (m, 1H), 3.57 y 3.67 (dos m, 1H), 3.95 (s, 3H), 5.40 y 5.47 (dos m, 1H), 6.81 y 6.83 (dos d, 1H, J = 8 Hz), 6.90 y 6.97 (dos d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.04 y 7.05 (dos s, 1H), 7.12–7.17 (m, 1H), 7.92 y 7.99 (dos s, 1H).	
1352		1-(2,5-dimetilfuran-3-il)-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	81

	¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.89–1.96, 2.37–2.45, 2.53–2.59, 2.77–2.83 (cuatro m, 2H), 2.11, 2.17 (s, 3H), 2.20, 2.22 (dos s, 3H), 4.79–4.88 (m, 1H), 5.36–5.68, 5.63–5.64 (dos m, 1H), 5.94, 5.97 (dos s, 1H), 6.87–6.97 (m, 1H), 7.15, 7.21 (dos s, 1H), 7.32–7.38 (m, 2H), 7.74, 7.88 (dos s, 1H)		
1393		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)-1-(furan-2-yl)etanol	88
	¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 2.36–2.43 (dos m, 1H), 2.77–2.80, 2.92–2.98 (dos m, 1H), 3.72 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 5.02–5.08 (m, 1H), 5.39–5.40, 5.67–5.69 (dos m, 1H), 6.27 (t, 1H, J = 6.4 Hz), 6.31 (s, 1H), 6.93 (s, 1H, J = 9.2 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 12.2 Hz), 7.26–7.36 (m, 2H), 7.77, 7.86 7.86 (dos s, 1H)		
1394		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etanol	81
	¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 2.81–2.85, 2.99–3.15 (tres m, 2H), 3.69 (s, 3H), 5.00–5.08 (m, 1H), 5.38–5.40 5.67–5.69 (dos m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.91 (t, 1H, J = 8.9 Hz), 7.07 (s, 1H), 7.28–7.33 (m, 2H), 7.79 (s, 1H)		
1390		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(tiazol 1-4-il)etanol	34
	¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 2.49–2.58, 2.68–2.82 (m, 2H), 5.23–5.53 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.25–7.28 (m, 1H, superpuesto con CHCl ₃), 7.37 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.47–7.54 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.79 (s, 1H)		
1407		1-(4,4-difluorociclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	61
	¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.26–1.36 (m, 3H), 1.63–1.97 (m, 5H), 2.02–2.08 (m, 3H), 3.69–3.72 (m, 1H), 5.02 y 5.12 (dos d, 1H, J = 6.0 Hz), 5.34–5.53 y 5.41–5.43 (dos m, 1H), 7.10 y 7.12 (dos s, 1H), 7.25 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.36 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.54–7.58 (m, 2H), 7.91 y 7.93 (dos s, 1H)		

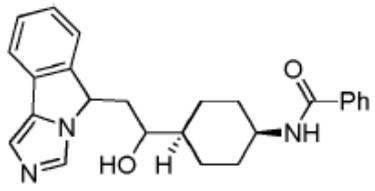
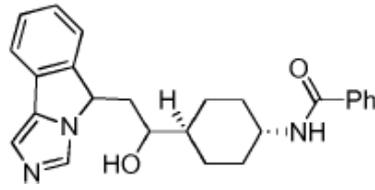
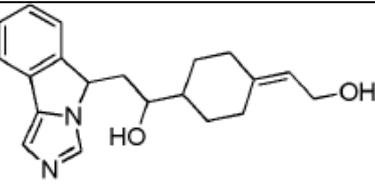
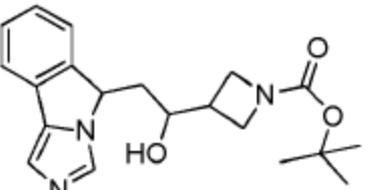
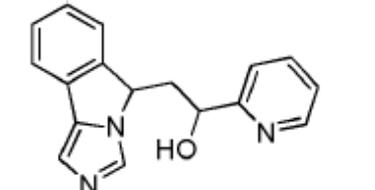
1406		1-(4,4-difluorociclohexil)-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	78
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) (DMSO-d ₆): 1.21–1.29 (m, 3H), 1.56–1.72 (m, 4H), 1.88–1.96 (m, 3H), 2.28 y 2.32 (dos t, 1H, J = 5Hz), 3.41–3.44 y 3.62–3.65 (dos m, 1H), 4.73 y 5.17 (dos d, 1H, J = 8.2 Hz), 5.56–5.59 y 5.61–5.64 (dos m, 1H), 7.03–7.17 (m, 2H), 7.39–7.44 (m, 2H), 7.91 y 7.95 (dos s, 1H)			
1414		1-(ciclohex-3-enil)-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	74
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.21–1.42 (m, 2H), 1.62–1.83 (m, 4H), 1.93–2.15 (m, 7H), 2.30–2.44 (m, 1H), 2.6 (br s, 1H), 3.67–3.72 (m, 1H), 3.77–3.82 (m, 1H), 5.49 (q, 1H, J = 5.3 Hz), 5.64–5.70 (m, 3H), 6.92–6.96 (m, 2H), 7.16–7.19 (m, 2H), 7.31–7.38 (m, 3H), 7.77–7.79 (m, 1H), 7.88 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.91 (s, 1H)			
1386		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-metilenociclohexil)etanol	70
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.11–1.20 (m, 2H), 1.49–1.55 (m, 1H), 1.74–1.78 (m, 1H), 1.90–2.10 (m, 4H), 2.16–2.23 (m, 1H), 2.31–2.38 (m, 2H), 3.74–3.77 y 3.80–3.85 (dos m, 1H), 4.62 (d, 2H, J = 0.8 Hz), 5.37 y 5.48 (t y dd, 1H, J = 6 Hz y J = 3 Hz), 10.4 Hz, 7.18 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H, J = 1.2 Hz, 7.6 Hz), 7.37 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.77 y 7.79 (dos s, 1H)			
1381		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)etanol	90
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) (CD ₃ OD) 1.20–2.00 (m, 2H), 1.38–1.60 (m, 1H), 1.70–1.80 (m, 1H), 1.87–2.09 (m, 6H), 3.30–3.34 y 3.53–3.78 (dos m, 1H), 5.56–5.58 y 5.69–5.71 (dos m, 1H), 7.00–7.04 (m, 1H), 7.42 y 7.62 (m y s, 2H), 7.93 y 8.00 (dos s, 1H)			
1387		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-metilciclohexil)etanol	68
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 0.81–0.95 (m, 3H), 1.20–1.83 (m, 10H), 1.85–2.03 (m, 1H), 2.35–			

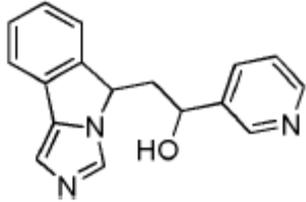
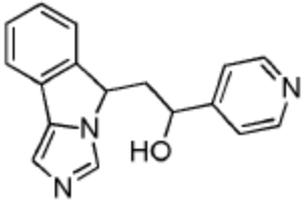
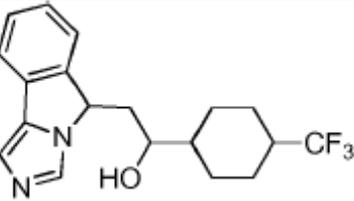
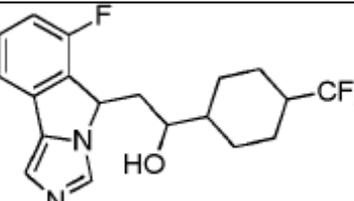
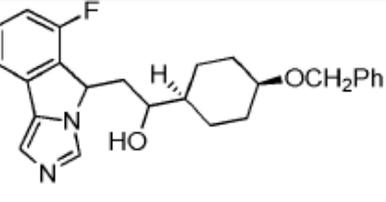
		2.52 (m, 1H), 3.45–3.80 (m, 1H), 5.50–5.60 y 5.65–5.71 (dos m, 1H), 6.98–7.06 (m, 1H), 7.14 y 7.18 (dos s, 1H), 7.30–7.42 (m, 2H), 7.93 y 7.98 (dos s, 1H)	
1398		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-(yodometileno)ciclohexil)etanol	77
		¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 0.92–1.45 (m, 2H), 1.54–1.76 (m, 2H), 1.80–2.11 (m, 3H), 2.33–3.10 (m, 4H), 3.59–3.90 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 5.45–5.81 (m, 1H), 6.91–6.95 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.26–7.31 (m, 2H), 7.81–7.83 (m, 1H)	
1413		2-(9-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-metilciclohexil)etanol	35
		¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) (CD3OD) 0.75–0.96 (m, 3H), 1.00–1.25 (m, 1H), 1.28–1.74 (m, 9H), 2.01–2.14 (m, 2H), 3.67–3.80 (m, 1H), 5.49–5.59 (m, 1H), 7.10–7.18 (m, 2H), 7.60–8.00 (m, 1H)	
1411		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-(propan-2-ilideno)ciclohexil)etanol	77
		¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.01–1.06 (m, 2H), 1.46–1.57 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.68–1.75 (m, 2H), 1.82–1.96 (dos m, 1H), 2.03–2.11 (m, 1H), 2.32–2.39 (dos m, 1H), 2.45–2.51 y 2.66–2.75 (dos m, 2H), 3.65–3.75 (m, 1H), 5.44–5.65 (dos m, 1H), 6.91 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 7.16 y 7.17 (dos s, 1H), 7.28–7.36 (m, 2H), 7.80 y 7.87 (dos s, 1H)	
1410		1-(4-(ciclopropilmetileno)ciclohexil)-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	75
		¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 0.24 (s, 2H), 0.65 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 1.12–1.20 (m, 2H), 1.44–1.54 (m, 2H), 1.71–2.03 (m, 6H), 2.34–2.54 (dos m, 1H), 2.72–2.84 (m, 1H), 3.63–3.80 (m, 1H), 4.48 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 5.43–5.67 (dos m, 1H), 6.81–6.94 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.15–7.30 (m, 3H), 7.80 y 7.88 (dos s, 1H)	

1392		1-(4-(1-hidroxi-2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	77
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.24 (s, 9H), 1.28 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.13–1.86 (m, 3H), 2.70 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 5.53 y 5.38 (dos m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.42 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.52 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.81 y 7.79 (dos s, 1H),			
1409		2-(6-fluoro-5 <i>H</i> -imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazo 1-5-il)etanol	44
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.92–2.42 (tres m, 1H), 2.72–3.10 (tres m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.90–5.10 (tres m, 1H), 5.42–5.76 (tres m, 1H), 6.77–6.92 (m, 2H), 7.07 y 7.13 (dos s, 1H), 7.25–7.37 (m, 3H), 7.82, 7.88 y 7.94 (tres s, 1H)			
1389		2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)etanol	94
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 2.01, 2.51, 2.67 (tres m, 2H), 3.61 (s, 3H), 5.09 y 5.00 (dos m, 1H), 5.53 y 5.33 (dos m, 1H), 6.75 y 6.70 (dos s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.25–7.16 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.49 (t, 1H, <i>J</i> = 7.80 Hz), 7.88 y 7.67 (dos s, 1H),			
1391		2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(tiazol-5-il)etanol	75
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.84, 2.03, 2.45, 2.51, 2.66, (cinco m, 2H), 5.29 5.41, 5.55 (tres m, 2H), 7.06–7.28 (m, 2H), 7.37 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.41 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.52 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.71, 7.73 (dos s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.70, 8.71 (dos s, 1H),			
1385		1-(4-(1-hidroxi-2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)etanona	93
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.28 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 2.04 y 2.06 (dos s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.47 (t, 1H, <i>J</i> = 12.4 Hz), 3.00 (t, 1H, <i>J</i> = 13.1 Hz), 3.74 (m, 1H), 3.84 (t, 1H, <i>J</i> = 15.5 Hz), 4.68			

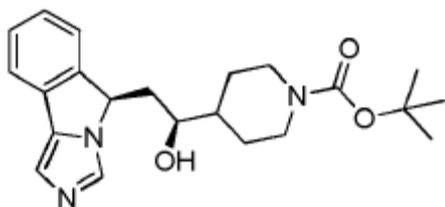
		(d, 1H, $J = 14.6$ Hz), 5.37 y 5.51 (dos m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.80 (s, 1H)	
1384		(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)(tiofen-2-il)metanona	72
		¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.39 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 5.37 y 5.51 (m, 1H), 7.01 (t, 1H, $J = 4.3$ Hz), 7.16 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.54 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.81 (s, 1H)	
1405		1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-feniletanona	68
		¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.00-2.25 (m, 6H), 2.47 (t, 1H, $J = 9.8$ Hz), 2.47 (t, 1H, $J = 9.8$ Hz), 2.89 (t, 1H, $J = 12.0$ Hz), 3.70 (m, 3H), 3.90 (t, 1H, $J = 12.6$ Hz), 3.90 (t, 1H, $J = 12.3$ Hz), 5.25-5.50 (m, 1H), 7.10-7.30 (m, 9H), 7.36 (t, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.53 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz)	
1404		1-ciclohexil-3-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)propan-2-ol	85
		¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 0.80-1.85 (m, 14H), 2.00-2.20 (m, 1H), 4.20-4.50 (m, 1H), 5.30-5.60 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.20-7.39 (m, 2H), 7.43 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.43 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.91 (s, 1H)	
1403		1-ciclohexil-3-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)propan-2-ol	55
		¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 0.55-1.75 (m, 13H), 2.00-2.50 (m, 2H), 3.75-4.10 (m, 1H), 5.30-5.75 (m, 1H), 6.85-7.00 (m, 1H), 7.10-7.25 (m, 2H), 7.25-7.40 (m, 2H), 7.93 (s, 1H)	
1419		1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-ilideno)etanol	72
		¹ H RMN mezcla de isómeros E/Z: 1.15-1.30 (m, 10H), 1.66-1.83 (m, 10H), 2.00-2.12 (m, 2H), 4.56 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz), 4.66 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 6.02 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.76 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.33-7.48 (m, 4H),	

		7.56 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.82 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.04 (s, 1H), 8.42 (s, 1H).	
1426		(<i>trans</i>)-metil 4-((1 <i>R</i>)-1-hidroxi-2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)etil)ciclohexanocarboxilato	87
		¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.05 – 1.20 (m, 2H), 1.42 (qt, J = 12.7, 4.0 Hz, 3H), 1.63 – 1.82 (m, 1H), 1.92 – 2.10 (m, 4H), 2.11 – 2.31 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.72 – 3.83 (m, 1H), 5.36 (t, J = 6.2 Hz, 0.7H), 5.52 (dd, J = 10.8, 3.1 Hz, 0.3H), 7.14 (s, 1H), 7.23 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 – 7.40 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H)	
1438		2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)-1-(espiro[2.5]octan-6-il)etanol	46
		¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 0.14–0.28 (m, 4H), 0.89 (t, 2H, J = 12.0 Hz), 1.19–2.938(m, 9H), 2.81 (br s, 1H), 3.80–3.82 (m, 1H), 5.36–5.39 y 5.50–5.53 (dos m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.21–7.25 (m, 1H), 7.33 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.80 y 7.81 (dos s, 1H)	
1475		(<i>trans</i>)-4-(2-(6-fluoro-5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil)ciclohexanol	92
		¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.07–2.52 (m, 11H), 3.48–3.68 (dos m, 2H), 5.45 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 5.65 (dd, 1H, J = 9.0, 3.0 Hz), 6.89–6.96 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.29–7.38 (m, 2H), 7.80 y 7.88 (dos s, 1H)	
1499		(1 <i>R</i>)-1-((<i>trans</i>)-4-(benciloxi)ciclohexil)-2-(6-fluoro-5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)etanol	65
		¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.04–1.33 (m, 5H), 1.71–2.32 (m, 5H), 2.75–2.51 (dos m, 1H), 3.24–3.29 (m, 1H), 3.65–3.69 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 5.43 (t, 1H, J = 4.7 Hz, isómero), 5.65 (dd, 1H, J = 10.4, 2.4 Hz, isómero), 6.92 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.26–7.33 (m, 7H), 7.79 y 7.88 (dos s, 1H)	
1498		(1 <i>R</i>)-1-((<i>trans</i>)-4-(benciloxi)ciclohexil)-2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)etanol	78
		¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.15–2.20 (m, 11H), 3.22–3.31 (m, 1H), 3.65–3.75 (m, 1H), 4.48 y 4.54 (dos s, 2H), 5.35 (t, 1H, J = 8.0 Hz, isómero), 5.48 (dd, 1H, J = 16.0, 4.0 Hz, isómero), 7.15–7.55 (m,	

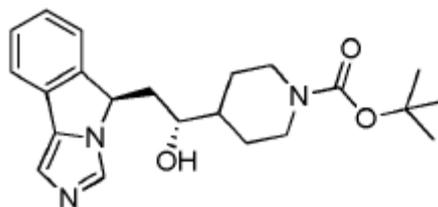
		10H), 7.77 y 7.79 y 7.81 (tres s, 1H)	
1492		<i>N</i> -((<i>cis</i>)-4-(1-hidroxi-2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)benzamida	63
		¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) (CD ₃ OD) 1.27–1.46 (m, 5H), 1.79 (d, 1H, <i>J</i> = 12.0 Hz), 2.04–2.22 (m, 5H), 3.78–3.88 (m, 2H), 5.47–5.49 y 5.53–5.54 (dos m, 1H), 7.16 y 7.19 (dos s, 1H), 7.35 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.42–7.49 (m, 3H), 7.53 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.59 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.64 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.82 (d, 2H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.97 y 8.01 (dos s, 1H)	
1505		<i>N</i> -((<i>trans</i>)-4-(1-hidroxi-2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)benzamida	57
		¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.14–1.45 (m, 4H), 1.74 (d, 1H, <i>J</i> = 10.6 Hz), 1.97 (d, 1H, <i>J</i> = 10.6 Hz), 2.09–2.20 (m, 4H), 3.71–3.82 (m, 1H), 3.85–3.95 (m, 1H), 5.3–5.40 y 5.48–5.59 (dos m, 1H), 6.03 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.17 (s, 1H), 7.21–7.30 (m, 1H, condensado con cloroformo), 7.31–7.51 (m, 5H), 7.55 (d, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.74 (d, 2H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.83 (s, 1H)	
1441		1-(4-(2-hidroxi-2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)etilideno)ciclohexil)-2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)etanol	59
		¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.00–1.30 (m, 2H), 1.40–1.60 (m, 1H), 1.62–1.81 (m, 2H), 1.82–2.13 (m, 3H), 2.60–2.75 (m, 1H), 3.60–3.75 (m, 1H), 3.90–4.10 (m, 2H), 5.25–5.31 (m, 1H), 5.33–5.48 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.20–7.43 (m, 2H), 7.46–7.60 (m, 2H), 7.97 (s, 1H)	
1460		<i>tert</i> -butil 3-(1-hidroxi-2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)etil)azetidina-1-carboxilato	43
		¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.42 (s, 9H), 1.92–2.23 (m, 2H), 2.50–2.63 (m, 1H), 3.61–3.80 (m, 2H), 3.90–4.02 (m, 3H), 4.20–4.58 (br, 1H), 5.33–5.41 y 5.52–5.58 (dos m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.21–7.28 (m, 1.58H), 7.30–7.39 (m, 1.33H), 7.41–7.48 (m, 0.8H), 7.58 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 7.93 y 7.99 (dos s, 1H)	
1502		2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)-1-(piridin-2-il)etanol	82
		¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 2.25–2.33 (m, 2H), 5.06–5.07 (m, 1H), 5.09 (br s, 1H), 5.35–5.38 y 5.46–5.49 (dos m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.13–7.24 (m, 4H), 7.44–7.48 (m, 2H), 7.57–7.62 (m, 2H), 8.46–8.47	

	(m, 1H)		
1474		2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)-1-(piridin-3-il)etanol	69
	¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.75–2.43 (m, 2H), 5.07–5.12 (m, 1H), 5.38–5.40 y 5.56–5.58 (dos m, 2H), 6.98 y 7.11 (dos s, 1H), 7.19–7.33 (m, 3H), 7.43–7.49 (m, 2H), 7.43–7.79 (m, 2H), 8.3–8.51 (m, 2H)		
1501		2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)-1-(piridin-4-il)etanol	30
	¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.98–2.32 (m, 2H), 3.59 (br, 1H), 5.03–5.06 (m, 1H), 5.42–5.45 y 5.56–5.58 (dos m, 1H), 7.20–7.23 (m, 1H), 7.24–7.25 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.44–8.46 (m, 2H)		
1509		2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)-1-(4-(trifluorometil)ciclohexil)etanol	69
	¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.53–2.22 (m, 12H), 3.92–3.98 (m, 1H), 4.12 (br s, 1H), 5.39–5.43 y 5.50–5.60 (dos m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.23–7.54 (m, 5H), 7.94 (s, 1H)		
1508		2-(6-fluoro-5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)-1-(4-(trifluorometil)ciclohexil)etanol	61
	¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.40–1.70 (m, 7H), 1.70–1.90 (m, 2H), 1.91–2.04 (m, 1H), 2.09–2.28 (m, 1H), 2.38–2.48 (m, 1H), 3.80–3.98 (br, 2H), 5.43–5.71 (dos m, 1H), 6.91–6.94 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.29–7.38 (m, 2H), 7.93 y 7.97 (dos s, 1H)		
1473		1-((<i>cis</i>)-4-(benciloxi)ciclohexil)-2-(6-fluoro-5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)etanol	87
	¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.39–2.42 (m, 12 H), 3.39–3.78 (m, 2H), 4.47 y 4.48 (dos s, 2H), 5.44 (t, 1H, J = 5.1 Hz), 5.67 (dd, 1H, J = 10.2, 2.8 Hz), 6.88–6.94 (m, 1H), 7.25–7.36 (m, 8H), 7.80, 7.82, 7.88 y 7.90 (cuatro s, 1H)		

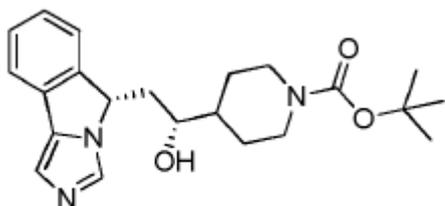
Ejemplo 26 Preparación de 1469–1472



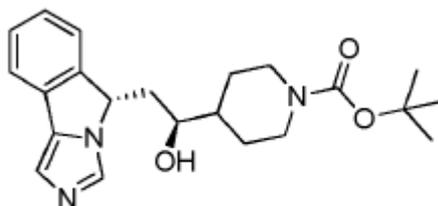
1469



1470



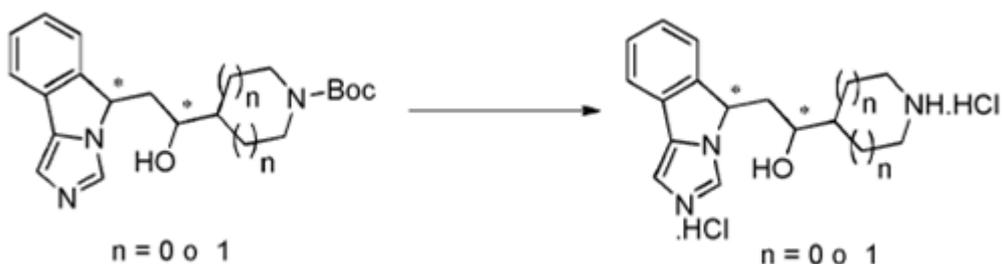
1471



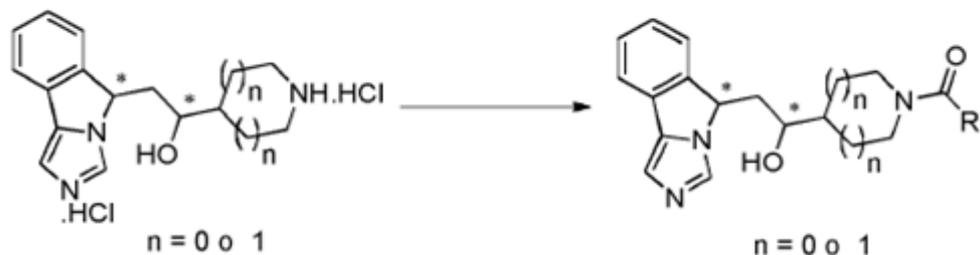
1472

- 5 Los diastereómeros puros se obtuvieron a partir de la mezcla racémica de 1363 utilizando la técnica de cromatografía de fluidos supercríticos quiral preparativa (SFC), utilizando una columna AD-H (Regis Technologies, Inc.) en metanol:CO₂ (24:76).

Ejemplo 27 Procedimiento general para la eliminación del grupo protector Boc

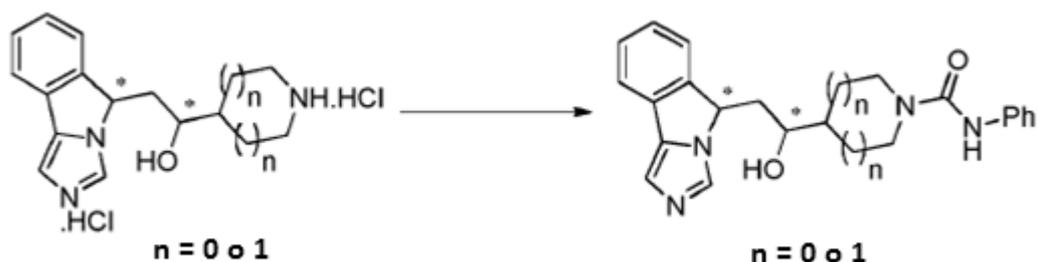


- 10 A una solución de la amina Boc protegida apropiada 1363, 1469, 1470, 1471, 1472 o 1460 (1.13 mmol) en diclorometano (10 mL) se le adicionó ácido trifluoroacético (33.8 mmol). La solución resultante se agitó a rt durante 2 h y se concentró. El producto en bruto se disolvió en metanol (4 mL) y se le adicionó cloruro de hidrógeno (4M en dioxano) (3.39 mmol). La mezcla se concentró y se secaron a alto vacío para proporcionar el producto deseado como una sal diclorhidrato que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 15 Ejemplo 28 Procedimiento general para la síntesis de 1423, 1424, 1425, 1437, 1439, 1448, 1450, 1458, 1480, 1481, 1490, 1493, 1500 y 1511 Utilizando acoplamiento HATU.

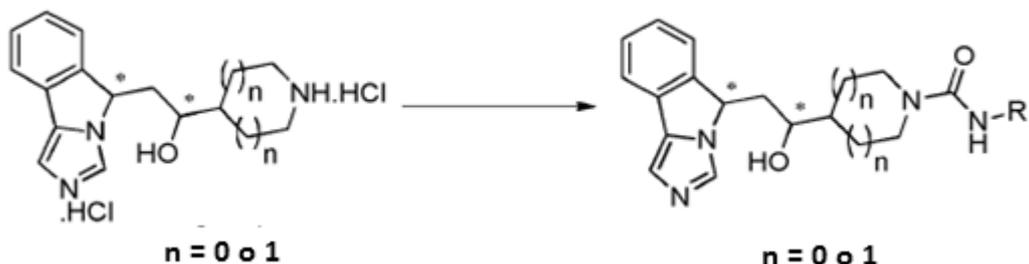


- 5 A un vial que contiene sal de amina apropiada obtenida del Ejemplo 27 (0.25 mmol) en DMF (4 mL) se le adicionó el correspondiente ácido carboxílico (0.26 mmol), DIPEA (1.5 mmol) y HATU (0.28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt, durante 18 h y se vertió en agua (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea para proporcionar 1423, 1424, 1425, 1437, 1439, 1448, 1450, 1458, 1480, 1481, 1490, 1493 o 1500.

Ejemplo 29 Procedimiento general para la síntesis de 1449, 1459, 1476, 1477, 1478 y 1479.

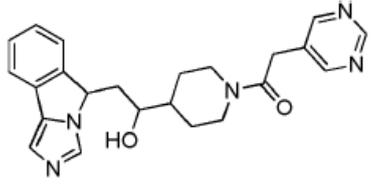
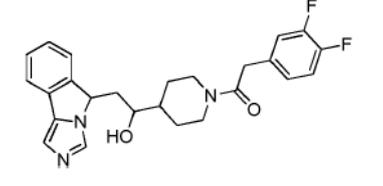
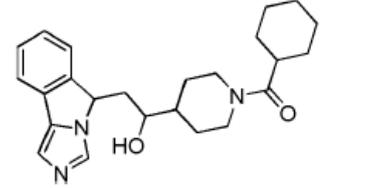
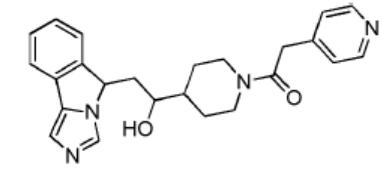
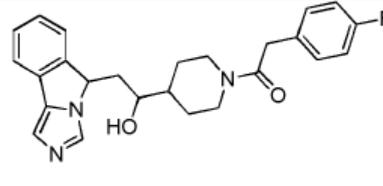


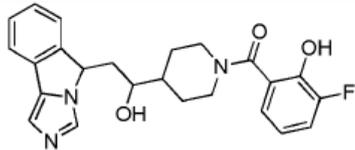
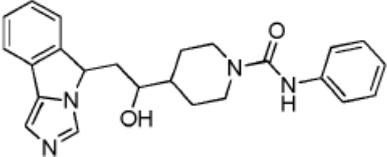
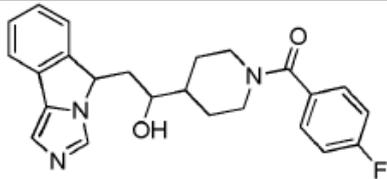
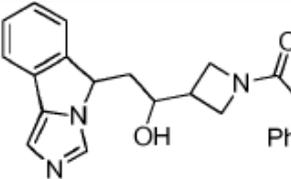
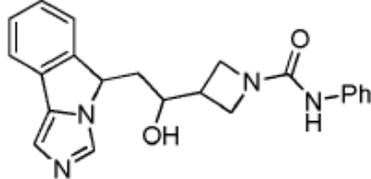
- 10 A un vial que contiene sal de amina apropiada obtenida del Ejemplo 19 (0.25 mmol) en diclorometano (4 mL) se le adicionó DIPEA (1.0 mmol) y fenilisocianato (0.25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt, durante 30 min y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (30 mL) y se lavó con agua (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea para proporcionar ureas 1449, 1459, 1476, 1477, 1478 y 1479.
- 15 Ejemplo 30 Procedimiento general para la síntesis de 1495, 1496, 1497, 1503, 1504, 1507, 1512.

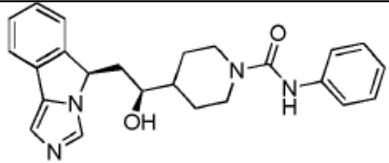
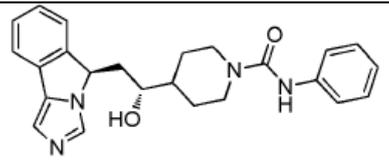
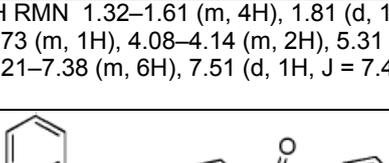
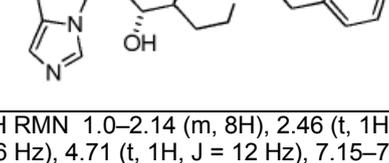


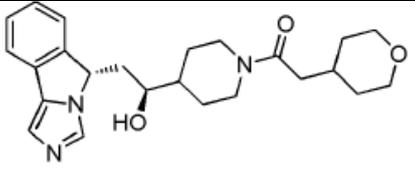
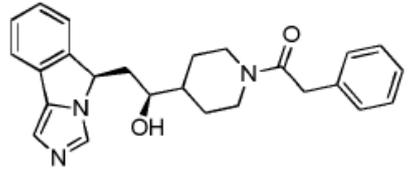
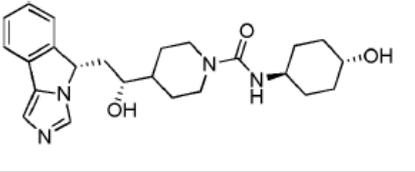
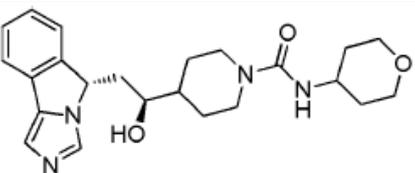
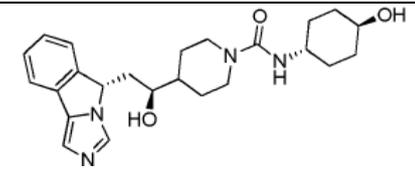
- 20 A una solución de la amina (0.3 mmol) apropiada en CH_2Cl_2 (3 mL) se le adicionó carbonildiimidazol (0.35 mmol) y etil diisopropilamina (2.0 mmol) a 0 °C con una atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó durante 1 h. La sal de amina apropiada obtenida del Ejemplo 19 (0.25 mmol) se le adicionó y la mezcla se dejó agitar durante la noche. La solución se sometió a partición con agua en un embudo de separación y la capa orgánica se recolectó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea para proporcionar 1495, 1496, 1497, 1503, 1504 o 1507.

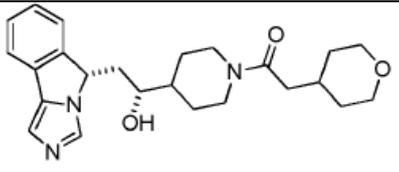
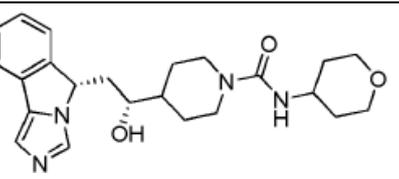
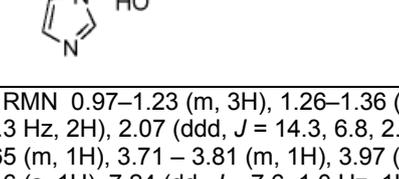
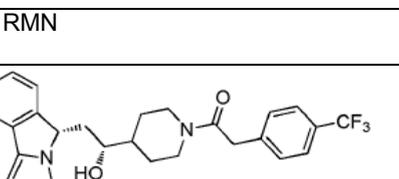
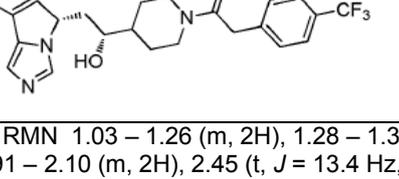
#	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)
---	-----------	--------	-----------------

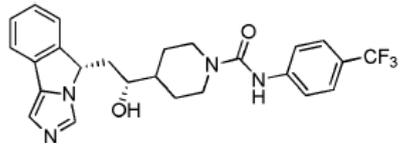
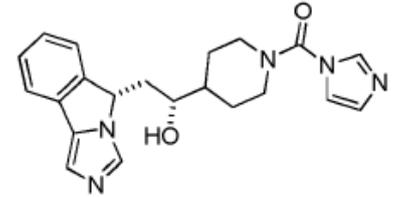
1423		1-(4-(1-hidroxi-2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)etanona	76
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.30–1.41 (m, 3H), 1.63–1.72 (m, 2H), 1.87–2.22 (m, 2H), 2.56 (t, 1H, J = 12.4 Hz), 3.01–3.15 (m, 2H), 3.67 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 3.83–3.85 (m, 1H), 3.96 (t, 1H, J = 14.6 Hz), 4.66 (t, 1H, J = 14.6 Hz), 5.44–5.46 y 5.62–5.65 (dos m, 1H), 7.17 y 7.19 (dos s, 1H), 7.26–7.30 (m, 1H, condensado con cloroformo), 7.39 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 8.63 (d, 2H, J = 4.4 Hz), 9.08–9.10 (m, 1H)			
1424		2-(3,4-difluorofenil)-1-(4-(1-hidroxi-2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)etanona	71
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.16–1.33 (m, 2H), 1.61–1.64 (m, 3H), 1.84–1.92 (m, 1H), 2.09–2.15 (m, 1H), 2.53 (t, 1H, J = 12.8 Hz), 2.98 (t, 1H, J = 12.8 Hz), 3.67 (d, 2H, J = 4.0 Hz), 3.76–3.78 (m, 1H), 3.90 (t, 1H, J = 13.6 Hz), 4.19 (br s, 1H), 4.70 (t, 1H, J = 13.6 Hz), 5.32–5.36 y 5.49–5.53 (dos m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.06–7.13 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.24–7.30 (m, 1H), 7.34–7.42 (m, 2H), 7.56 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.81–7.85 (m, 1H)			
1425		ciclohexil(4-(1-hidroxi-2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)metanona	44
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.20–1.34 (m, 6H), 1.49–1.77 (m, 10H), 1.87–1.97 (m, 1H), 2.03–2.08 (m, 1H), 2.16–2.20 (m, 1H), 2.46 (t, 2H, J = 12.0 Hz), 3.76–3.79 (m, 1H), 3.97 (t, 1H, J = 16.2 Hz), 4.70 (t, 1H, J = 14.2 Hz), 5.38–5.41 y 5.51–5.56 (dos m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.23–7.27 (m, 1H, condensado con cloroformo), 7.37 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.79 y 7.82 (dos s, 1H)			
1437		1-(4-(1-hidroxi-2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-(136piridin-4-il)etanona	49
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.08–1.16 (m, 1H), 1.23–1.33 (m, 1H), 1.57–1.65 (m, 2H), 1.86 (t, 1H, J = 14.0 Hz), 1.99–2.17 (m, 2H), 2.52 (dt, 1H, J = 2.4, 12.8 Hz), 2.97 (dt, 1H, J = 4.0, 12.8 Hz), 3.70 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 3.70–3.76 (m, 1H, condensado con doblete a 3.70), 3.83 (t, 1H, J = 13.8 Hz), 4.30 (br s, 1H), 4.69 (t, 1H, J = 14.0 Hz), 5.32–5.36 y 5.51–5.53 (dos m, 1H), 7.10 y 7.12 (dos s, 1H), 7.16–7.25 (m, 3H), 7.35–7.41 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.76 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 8.49–8.52 (m, 2H)			
1439		2-(4-fluorofenil)-1-(4-(1-hidroxi-2-(5 <i>H</i> -imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)etanona	80
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.08–1.13 (m, 1H), 1.23–1.30 (m, 1H), 1.54–1.63 (m, 2H), 1.78 y 1.86 (dos d, 1H, J = 13.0 Hz), 1.99–2.12 (m, 2H), 2.49 (dt, 1H, J = 2.4, 12.8 Hz), 2.93 (dt, 1H, J = 3.0, 12.8 Hz)			

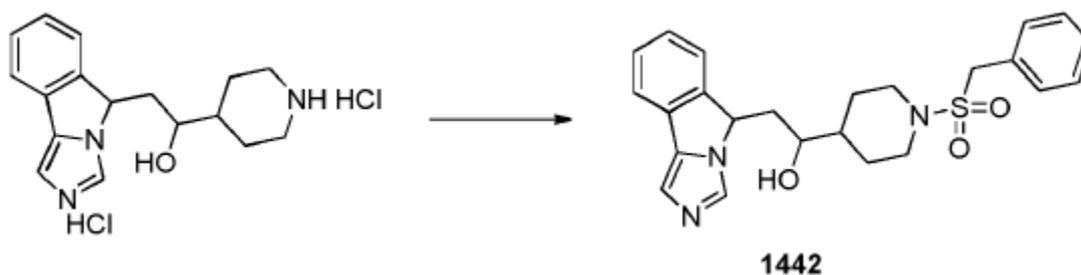
			H), 3.66 (d, 2H, J = 4.4 Hz), 3.71–3.73 (m, 2H, condensado con singlete amplio de OH), 3.90 (t, 1H, J = 15.2 Hz), 4.68 (t, 1H, J = 13.6 Hz), 5.30–5.37 y 5.47–5.50 (dos m, 1H), 6.94–7.00 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.15–7.20 (m, 2H), 7.22–7.31 (m, 1H, condensado con cloroformo), 7.35–7.41 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 5.2 Hz)
1448		(3-fluoro-2-hidroxiifenil)(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)metanona	26
			¹ H RMN 1.35–1.47 (m, 2H), 1.66–1.70 (m, 2H), 1.86–2.15 (m, 7H), 2.89 (m, 1H), 4.31 (br s, 1H), 5.43–5.47 y 5.53–5.59 (dos m, 1H), 6.78–6.84 (m, 1H), 6.99 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.11 (t, 1H, J = 9.4 Hz), 7.19 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.37–7.47 (m, 2H), 7.58 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.03 y 8.13 (dos s, 1H)
1449		4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-fenilpiperidina-1-carboxamina	62
			¹ H RMN (CD ₃ OD) 1.33–1.43 (m, 2H), 1.59–1.71 (m, 2H), 1.92–1.95 (m, 1H), 2.10–2.22 (m, 2H), 2.87 (t, 2H, J = 11.8 Hz), 3.79–3.83 (m, 1H), 4.25 (t, 2H, J = 15.2 Hz), 5.48 y 5.52–5.55 (t, J = 6.0 Hz y m, 1H), 7.03 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.16 y 7.19 (dos s, 1H), 7.28 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 7.33–7.37 (m, 3H), 7.43 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.62 (dd, 2H, J = 7.6, 21.6 Hz), 7.94 y 7.97 (dos s, 1H), 8.01 (s, 1H)
1450		(4-fluorofenil)(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)metanona	29
			¹ H RMN 1.29–1.37 (m, 3H), 1.57–1.87 (m, 3H), 2.18–2.36 (m, 2H), 3.73–3.86 (m, 4H), 4.74 (br s, 1H), 5.44–5.49 y 5.58–5.63 (dos m, 1H), 7.08 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.23 (s, 1H), 7.31–7.48 (m, 5H), 7.59 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.20 y 8.27 (dos s, 1H)
1458		1-(3-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)azetidina-1-il)-2-feniletanona	55
			¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.79–2.13 (m, 2H), 2.44–2.48 (m, 1H), 3.33–3.42 (m, 2H), 3.67–3.93 (m, 2H), 3.97–4.04 (m, 2H), 4.12–4.19 (m, 1H), 5.23–5.31 y 5.34–5.42 (dos m, 1H), 7.08–7.37 (m, 9H), 7.46–7.48 (m, 1H), 7.93 y 8.07 (dos d, J = 7.6 Hz, 1H)
1459		3-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-fenilazetidina-1-carboxamina	19
			¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.95–2.20 (m, 2H), 2.64–2.68 (m, 1H), 3.76–3.81 (m, 1H), 3.98–4.10 (m, 4H), 5.43–5.46 y 5.51–5.57 (dos m, 1H), 6.97–7.14 (m, 1H), 7.22 y 7.24 (dos s, 1H), 7.26–7.38 (m, 3.3H), 7.40–7.42 (m, 3H), 7.57–7.62 (m, 1.7H), 7.99 y 8.00 (dos s, 1H)

1476		4-((<i>S</i>)-1-hidroxi-2-((<i>R</i>)-5 <i>H</i> -imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)- <i>N</i> -fenilpiperidina-1-carboxamina	67
¹ H RMN 1.32–1.41 (m, 2H), 1.51–1.57 (m, 1H), 1.61 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 1.83 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 2.00–2.14 (m, 2H), 2.78 (t, 2H, J = 12.0 Hz), 3.74–3.76 (m, 1H), 4.15–4.18 (m, 2H), 4.42 (br s, 1H), 5.32 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.98 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.15 (d, 2H, J = 14.4 Hz), 7.20–7.25 (m, 3H), 7.35–7.37 (m, 3H), 7.40 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.86 (s, 1H)			
1477		4-((<i>R</i>)-1-hidroxi-2-((<i>R</i>)-5 <i>H</i> -imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)- <i>N</i> -fenilpiperidina-1-carboxamina	78
¹ H RMN 1.15–1.61 (m, 6H), 1.86 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 2.17–2.22 (t, 1H, J = 11.2 Hz), 2.66–2.75 (m, 2H), 3.68–3.76 (m, 1H), 4.04–4.08 (m, 2H), 4.60 (br, 2H), 5.47 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.86–6.90 (t, 1H, J = 11.2 Hz), 6.94 (s, 1H), 7.09–7.31 (m, 7H), 7.45 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.24 (s, 1H)			
1478		4-((<i>R</i>)-1-hidroxi-2-((<i>S</i>)-5 <i>H</i> -imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)- <i>N</i> -fenilpiperidina-1-carboxamina	74
¹ H RMN 1.32–1.61 (m, 4H), 1.81 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 2.01–2.15 (m, 2H), 2.77 (t, 2H, J = 12.4 Hz), 3.68–3.73 (m, 1H), 4.08–4.14 (m, 2H), 5.31 (t, 1H, J = 4.0 Hz), 6.92 (s, 1H), 6.97 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.12 (s, 1H), 7.21–7.38 (m, 6H), 7.51 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.87 (s, 1H)			
1479		4-((<i>S</i>)-1-hidroxi-2-((<i>S</i>)-5 <i>H</i> -imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)- <i>N</i> -fenilpiperidina-1-carboxamina	78
¹ H RMN 1.15–1.61 (m, 6H), 1.86 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 2.17–2.22 (t, 1H, J = 11.2 Hz), 2.66–2.75 (m, 2H), 3.68–3.76 (m, 1H), 4.04–4.08 (m, 2H), 4.60 (br, 2H), 5.47 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.86–6.90 (t, 1H, J = 11.2 Hz), 6.94 (s, 1H), 7.09–7.31 (m, 7H), 7.45 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.24 (s, 1H)			
1480		1-(4-((<i>R</i>)-1-hidroxi-2-((<i>S</i>)-5 <i>H</i> -imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-feniletanona	82
¹ H RMN 1.0–2.14 (m, 8H), 2.46 (t, 1H, J = 12 Hz), 2.91 (t, 1H, J = 12 Hz), 3.65–3.72 (m, 3H), 3.91 (t, 1H, J = 16 Hz), 4.71 (t, 1H, J = 12 Hz), 7.15–7.56 (m, 9H), 7.55 (d, 1H, J = 7.51 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 7.7 Hz)			
1481		1-(4-((<i>S</i>)-1-hidroxi-2-((<i>S</i>)-5 <i>H</i> -imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-feniletanona	85
¹ H RMN 1.04–1.27 (m, 2H), 1.51–1.67 (m, 3H), 1.81–1.89 (m, 1H), 2.19–2.25 (m, 1H), 2.46–2.52 (m, 1H),			

	2.90 (t, 1H, J = 12.8 Hz), 3.66–3.74 (m, 3H), 3.90 (t, 1H, J = 16.0 Hz), 4.62–4.70 (m, 1H), 5.23 (br s, 1H), 5.49 (dd, 1H, J = 2.2, 10.2 Hz), 7.12 (s, 1H), 7.18–7.37 (m, 8H), 7.53 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 3.0 Hz)		
1490		1-(4-((S)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanona	77
	¹ H RMN (CD ₃ OD) □□1.06–1.46 (m, 4H), 1.56–1.73 (m, 3H), 1.82–2.08 (m, 3H), 2.32 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.39 (dd, J = 18.4, 7.2 Hz, 1H), 2.54 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 3.40 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.48–3.59 (m, 1H), 3.90 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.94–4.06 (m, 1H), 4.57 (t, J = 14.8 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.41–7.52 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.57 (s, 1H)		
1493		1-(4-((S)-1-hidroxi-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-feniletanona	63
	¹ H RMN 0.49–1.21 (m, 4H), 1.44–1.56 (m, 1H), 1.96–2.05 (m, 2H), 2.38–2.47 (m, 1H), 2.80–2.86 (m, 1H), 3.58–3.64 (m, 2H), 3.83 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 5.25–5.30 (m, 1H), 7.13–7.24 (m, 7H), 7.29–7.34 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H)		
1495		4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil)piperidina-1-carboxamina	56
	¹ H RMN (CD ₃ OD) 1.21–1.43 (m, 7H), 1.48–1.66 (m, 2H), 1.81–2.01 (m, 5H), 2.14 (ddd, 2H, J = 4.4, 8.4, 10.4 Hz), 2.71 (t, 2H, J = 11.7 Hz), 3.49–3.55 (m, 2H), 3.74–3.79 (m, 1H), 4.08 (t, 1H, J = 13.6 Hz), 5.46 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 7.16 (s, 1H), 7.34 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.43 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.00 (s, 1H)		
1496		4-((S)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidina-1-carboxamina	84
	¹ H RMN 1.16–1.74 (m, 6H), 1.78–2.00 (m, 2H), 2.18–2.37 (m, 1H), 2.70 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 3.33–3.51 (m, 2H), 3.71–4.13 (m, 5H), 4.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.54 (dd condensado con br s, J = 10.6, 2.3 Hz, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.20–7.38 (m, 3H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H)		
1497		4-((S)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil)piperidina-1-carboxamina	65
	¹ H RMN 1.08–1.44 (m, 6H), 1.57 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 1.67–1.80 (m, 1H), 1.90 (dd, J = 24.8, 9.8 Hz, 4H), 2.29 (ddd, J = 14.3, 11.0, 3.1 Hz, 1H), 2.69 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.49 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.63–3.77 (m, 1H), 3.95–4.19 (m, 2H), 5.50 (dd, J = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H)		

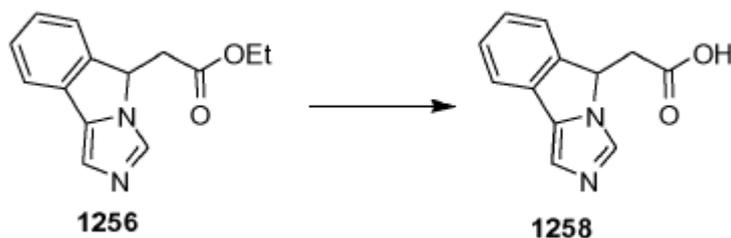
1500		1-(4-((<i>R</i>)-1-hidroxi-2-((<i>S</i>)-5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)etanona	46
¹ H RMN 1.19–1.42 (m, 4H), 1.54–1.67 (m, 4H), 1.86–1.90 (m, 1H), 2.08–2.25 (m, 4H), 2.43–2.51 (m, 1H), 2.92–3.01 (m, 1H), 3.39 (t, 2H, <i>J</i> = 11.8 Hz), 3.72–3.76 (m, 1H), 3.90–3.99 (m, 3H), 4.70 (m, 1H, <i>J</i> = 9.75 Hz), 5.35–5.40 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.24–7.27 (m, 1H), 7.35–7.43 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.80 (s, 1H)			
1503		4-((<i>R</i>)-1-hidroxi-2-((<i>S</i>)-5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)etil)- <i>N</i> -(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)piperidina-1-carboxamina	77
¹ H RMN 1.29–1.33 (m, 1H), 1.41–1.47 (m, 2H), 1.51–1.61 (m, 1H), 1.62 (d, 1H, <i>J</i> = 12.7 Hz), 1.83 (d, 1H, <i>J</i> = 12.4 Hz), 1.91 (d, 2H, <i>J</i> = 12.4 Hz), 2.07–2.26 (m, 2H), 2.73 (t, 2H, <i>J</i> = 12.2 Hz), 3.46 (t, 2H, <i>J</i> = 10.8 Hz), 3.73–3.78 (m, 1H), 3.81–3.89 (m, 1H), 3.93–4.05 (m, 4H), 4.40 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 4.61 (br s, 2H), 5.41 (t, 1H, <i>J</i> = 5.9 Hz), 7.18 (s, 1H), 7.24–7.30 (m, 1H, condensado con cloroformo), 7.39 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.44 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.56 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.92 (s, 1H)			
1504		<i>N</i> -ciclohexil-4-((<i>R</i>)-1-hidroxi-2-((<i>S</i>)-5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxamina	77
¹ H RMN 0.97–1.23 (m, 3H), 1.26–1.36 (m, 4H), 1.48–1.70 (m, 5H), 1.82 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 1.93 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 2H), 2.07 (ddd, <i>J</i> = 14.3, 6.8, 2.7 Hz, 1H), 2.14–2.27 (m, 1H), 2.70 (td, <i>J</i> = 12.8, 2.5 Hz, 2H), 3.57–3.65 (m, 1H), 3.71–3.81 (m, 1H), 3.97 (t, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 4.31 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.39 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H)			
1507		<i>N</i> -ciclopentil-4-((<i>R</i>)-1-hidroxi-2-((<i>S</i>)-5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxamina	87
¹ H RMN			
1511		1-(4-((<i>R</i>)-1-hidroxi-2-((<i>S</i>)-5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona	69
¹ H RMN 1.03–1.26 (m, 2H), 1.28–1.39 (m, 2H), 1.56 (q, <i>J</i> = 13.9, 13.1 Hz, 2H), 1.75 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 1.91–2.10 (m, 2H), 2.45 (t, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 2.90 (t, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 3.68 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.83 (t, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 4.59 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 4.94 (br s, 1H), 5.35 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.21–7.40 (m, 5H), 7.42–7.56 (m, 3H), 8.16 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H).			

1512		4-((<i>R</i>)-1-hidroxi-2-((<i>S</i>)-5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)etil)- <i>N</i> -(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-1-carboxamina	78
¹ H RMN 1.15–1.61 (m, 6 H), 1.86 (d, 1H, <i>J</i> = 12.8 Hz), 2.17–2.22 (t, 1H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 2.66–2.75 (m, 2H), 3.68–3.76 (m, 1H), 4.04–4.08 (m, 2H), 4.60 (br, 2H), 5.47 (d, 1H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.86–6.90 (t, 1H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 6.94 (s, 1H), 7.09–7.31 (m, 7H), 7.45 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 8.24 (s, 1H)			
1513		(4-((<i>R</i>)-1-hidroxi-2-((<i>S</i>)-5 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)metanona	50
¹ H RMN 1.44–1.54 (m, 2H), 1.65–1.68 (m, 1H), 1.73 (d, 1H, <i>J</i> = 12.8 Hz), 1.98 (d, 1H, <i>J</i> = 13.0 Hz), 2.05–2.14 (m, 1H), 2.18–2.25 (m, 1H), 2.99 (t, 2H, <i>J</i> = 12.0 Hz), 3.82–3.87 (m, 1H), 4.16 (t, 2H, <i>J</i> = 10.7 Hz), 4.80 (br s, 1H), 5.41 (t, 1H, <i>J</i> = 5.9 Hz), 7.07 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.24–7.28 (m, 1H, condensado con cloroformo), 7.38 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.43 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.55 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.84 (s, 1H), 7.86 (s, 1H).			

Ejemplo 31 1-(1-(bencilsulfonil)piperidin-4-il)-2-(5*H*-imidazo[5,1-*a*]isoindol-5-il)etanol

- 5 A un vial que contiene 2-(5*H*-imidazo[5,1-*a*]isoindol-5-il)-1-(piperidin-4-il)etanol diclorhidrato (0.12 g, 0.34 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) se le adicionó etil diisopropilamina (0.35 mL, 2.0 mmol) y bencil sulfonil cloruro (67 mg, 0.35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt, durante 18 h y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (30 mL) y se lavó con agua (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por
- 10 cromatografía en columna instantánea para proporcionar 1442 como un sólido de color blanco (85 mg, 58%).: ¹H RMN (una mezcla de diastereómeros) 1.21–1.29 (m, 2H), 1.34–1.36 (m, 1H), 1.57–1.60 (m, 1H), 1.79–1.90 (m, 2H), 2.03–2.10 (m, 1H), 2.52–2.66 (m, 2H), 3.55–3.63 (m, 2H), 3.67–3.71 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 5.03 y 5.14 (dos d, 1H, *J* = 6.0 Hz, OH), 5.39 (t, 1H, *J* = 6.8 Hz), 7.13 y 7.16 (dos s, 1H), 7.29 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.37–7.42 (m, 6H), 7.60 (dd, 2H, *J* = 7.8, 14.2 Hz), 7.92 y 7.95 (dos s, 1H).

Ejemplo 32 ácido 2-(5*H*-imidazo[5,1-*a*]isoindol-5-il)acético



5 A una solución de 1256 (0.41 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) a rt se le adicionó LiOH·H₂O (0.45 mmol) y agua (0.5 mL) y la solución se agitó durante la noche. El solvente se separó por destilación y el producto en bruto se disolvió en metanol (1.5 mL) seguido por la adición de acetato de etilo (2.5 mL), el sólido de color blanco precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secaron a presión reducida para proporcionar 1258 (68 mg, 75%). ¹H RMN : 2.10 (dd, 1H, *J* = 18.0 Hz, 9.0 Hz), 2.66 (dd, 1H, *J* = 15.0 Hz, 3.0 Hz), 5.43–5.47 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.20 (t, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.32 (t, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.50–7.54 (m, 2H), 7.90 (s, 1H).

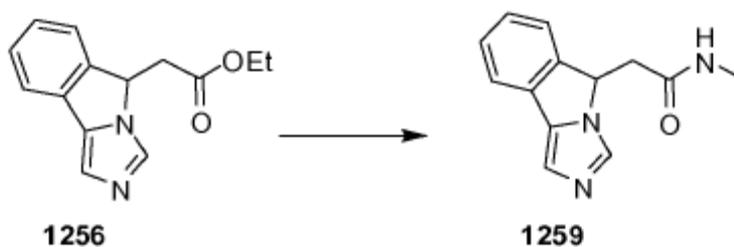
Ejemplo 33 2-(5*H*-imidazo[5,1-*a*]isoindol-5-il)etanol



10 A una solución de 1256 (3.51 mmol) en una mezcla 1:2 de THF:EtOH (24 mL) a rt, se le adicionó NaBH₄ (12.28 mmol) y LiCl (12.28 mmol). Después de agitar durante la noche, los solventes se separaron por destilación y el producto en bruto se diluyó con NH₄Cl saturado (20 mL). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron durante MgSO₄ y el solvente se separó por destilación a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en sílica para proporcionar 1254 (638 mg, 91%). ¹H RMN : 2.04–2.08 (m, 1H), 2.36–2.40 (m, 1H), 3.84 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 5.37–5.41 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.25–7.28 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, *J* = 6.90 Hz), 7.38 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.54 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (s, 1H).

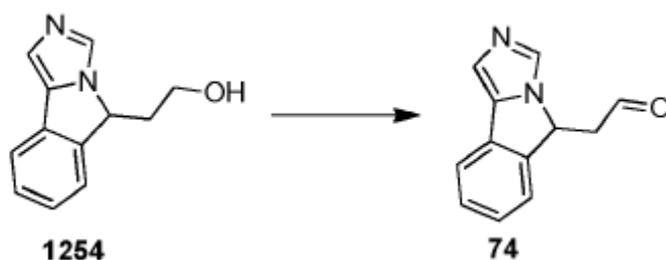
15

Ejemplo 34 2-(5*H*-imidazo[5,1-*a*]isoindol-5-il)-*N*-metilacetamida



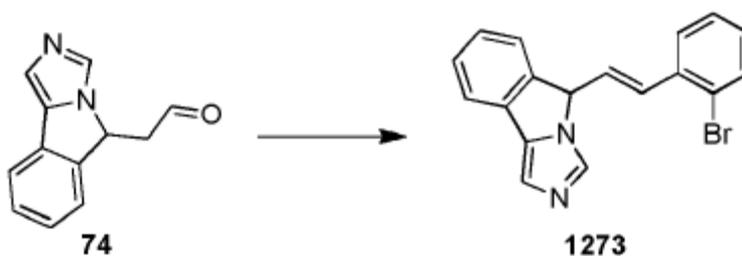
20 A una solución de 1256 (0.124 mmol) en tetrahidrofurano (1.5 mL) a rt, se le adicionó solución de metilamina (1.24 mmol, 0.62 mL, 2M en THF) y la solución se agitó a 60 °C, durante la noche. Después de enfriar a rt el solvente se separó por destilación a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 1259 (21 mg, 75%). ¹H RMN : 2.43 (dd, 1H, *J* = 20.0 Hz, 12.8 Hz), 2.91 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz), 2.94 (dd, 1H, *J* = 20.0 Hz, 6.0 Hz) 5.69 (dd, 1H, *J* = 12.8 Hz, 5.60 Hz), 5.81 (br s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.22–7.26 (m, 1H), 7.33 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.38 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.53 (d, 1H, *J* = 7.80 Hz), 7.67 (s, 1H).

25 Ejemplo 35 2-(5*H*-imidazo[5,1-*a*]isoindol-5-il)acetaldehido



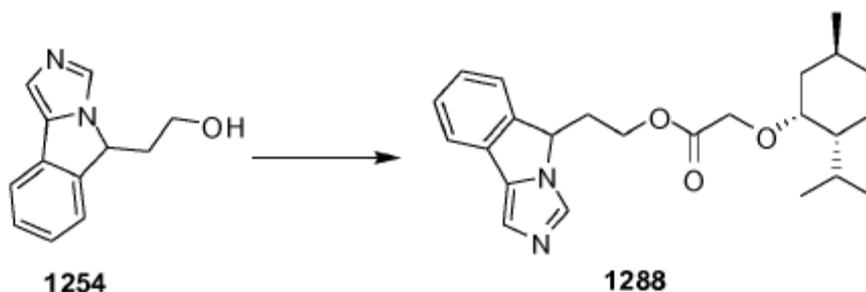
A una solución de 1254 (0.5 mmol) en diclorometano (5 mL) a 0 °C se le adicionó clorocromato de piridinio (0.6 mmol) y la solución se dejó calentar a rt. Después de agitar, durante 4 h, el solvente se separó por destilación a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 74 (63 mg, 64%). ¹H RMN : 2.99 (dd, 1H, *J* = 7.5 Hz, 6.0 Hz), 3.28 (dd, 1H, *J* = 12.0 Hz), 5.61–5.65 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.26–7.30 (m, 1H), 7.32 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.39 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.55 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.68 (s, 1H), 9.80 (s, 1H).

Ejemplo 36 (E)-5-(2-bromostiril)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol



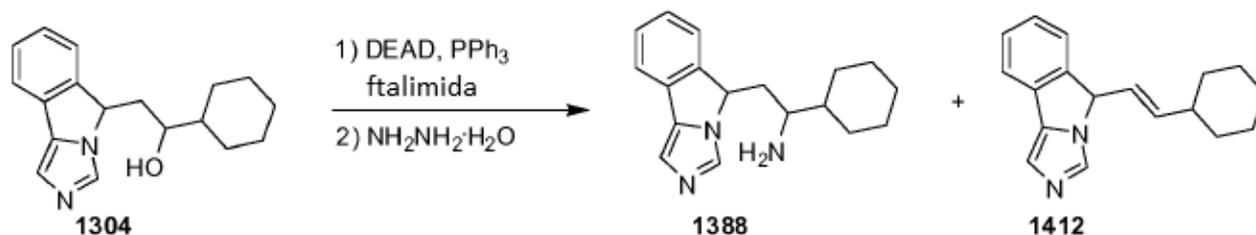
A una solución de 74 (1.21 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) a -20 °C se le adicionó gota a gota iPrMgCl•LiCl (1.21 mmol, 1.3 M en THF). Después de agitar, durante 1 h a -20 °C, se le adicionó 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)acetaldehido como una solución en tetrahidrofurano (2 mL) y la reacción se dejó calentar a -10 °C. Después de agitar, durante 2 h a -10 °C la reacción se inactivó adicionando solución saturada de NH₄Cl (2 mL) y agua (2 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo en bruto. La purificación por cromatografía del producto en bruto utilizando EtOAc:MeOH (98:2) proporcionó 1273 (42 mg, 21%). ¹H RMN 5.77 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 6.26 (dd, 1H, *J* = 15.0 Hz, Hz, 6.0 Hz), 6.97 (d, 1H, *J* = 15.0 Hz), 7.13–7.17 (m, 2H), 7.26–7.33 (m, 2H), 7.47–7.65 (m, 5H).

Ejemplo 37 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil 2-(((1R,2R,SS)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)acetato



A una solución de 1254 (110 mg, 0.55 mmol) en CH₂Cl₂ a 0 °C se le adicionó diisopropiletilamina (110 mg, 0.824 mmol). La mezcla se dejó agitar, durante 5 min y se le adicionó 2-(((1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)acetil cloruro (129 mg, 0.55 mmol). La solución se dejó calentar a rt y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y la capa orgánica se recolectó. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). El extracto orgánico combinado se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar 1288 (200 mg, 92%). ¹H RMN : 0.77 (d, 3H, *J* = 3.0 Hz), 0.75–1.25 (m, 7H) 1.23–1.31 (m, 2H), 1.54–1.72 (m, 3H), 1.98–2.03 (m, 1H), 2.20–2.28 (m, 2H), 2.50–2.54 (m, 1H), 3.09–3.14 (m, 1H), 3.97–4.15 (m, 2H), 4.27 (t, 2H, *J* = 4.5 Hz), 5.26–5.31 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.26–7.30 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.39 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.55 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.75 (s, 1H).

Ejemplo 38 1-Ciclohexil-2-(5*H*-imidazo[5,1-*a*]isoindol-5-il)etanamina y (*E*)-5-(2-Ciclohexilvinil)-5*H*-imidazo[5,1-*a*]isoindol

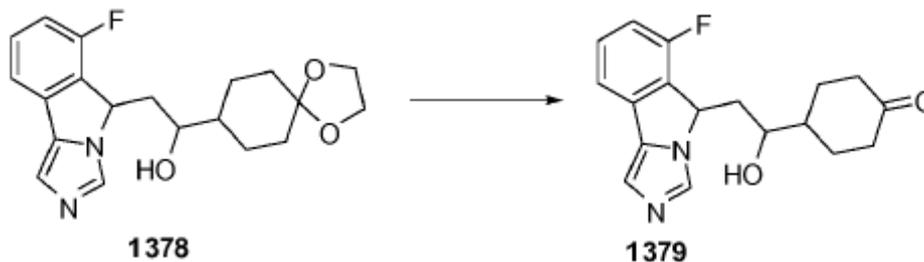


5 A una solución de trifetilfosfina (255 mg, 0.97 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C se le adicionó ftalimida (143 mg, 0.97 mmol) y 1304 (250 mg, 0.885 mmol) seguido por la adición gota a gota de DEAD (0.44 mL, 0.97 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El solvente se separó por destilación a presión reducida, se diluyó con CH₂Cl₂ (30 mL) y se lavó sucesivamente con NaOH al 10% acuoso (2 x 15 mL), agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y el solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco crema. El sólido se disolvió en EtOH (5 mL) y se le adicionó monohidrato de hidrazina (0.09 mL, 1.77 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C, durante la noche. La solución se enfría a rt y el solvente se separó por destilación a presión reducida. El producto en bruto se diluyó con CH₂Cl₂ (20 mL) y la fase orgánica se lavó con agua (10 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y el solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 1388 como un sólido de color blanco (50 mg, 14%) y un producto secundario eliminado 1412 (30 mg).

10 1388 ¹H RMN : 0.97–1.24 (m, 7H), 1.62–1.71 (m, 6H), 2.0 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 5.34 (dd, 1H, J= 8.4 Hz, 15.6 Hz), 5.38 y 5.49 (dos m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.31–7.52 (m, 3H), 7.77 y 7.81 (dos s, 1H). 1412 ¹H RMN : 1.11–1.28 (m, 5H), 1.55–1.75 (m, 5H), 2.01–2.11 (m, 1H), 5.47 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 6.01 (dd, 1H, J = 6.8 Hz, 15.0 Hz), 7.18 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.52 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.64 (s, 1H).

15

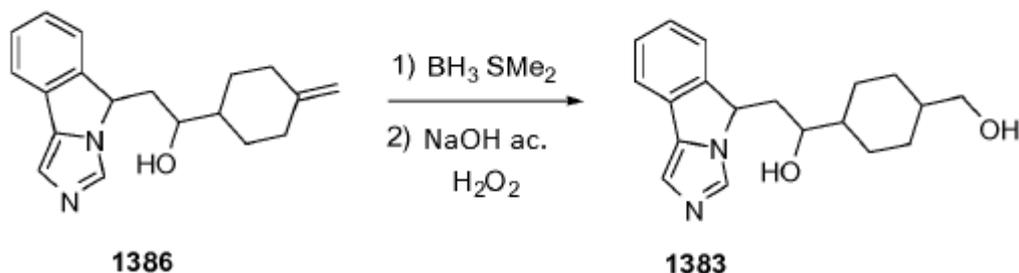
Ejemplo 39 4-(2-(6-fluoro-5*H*-imidazo[5,1-*a*]isoindol-5-il)-1-hidroxietil)ciclohexanona



20 A una solución de 1378 (186 mg, 0.52 mmol) en THF (5 mL) se le adicionó HCl 2M (5 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó a vacío y la solución restante se basificó con NaOH acuoso 2M (6 mL) a pH > 8.0. La solución acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para proporcionar 1379 como un sólido de color blanco (155 mg, 95%). ¹H RMN : (CD₃OD) 1.23–2.51 (m, 11H), 3.53–3.77 (m, 2H), 5.60–5.75 (m, 1H), 7.03–7.08 (m, 1H), 7.26–7.27 (m, 1H), 7.43–7.44 (m, 1H), 8.13 y 8.21 (dos s, 1H).

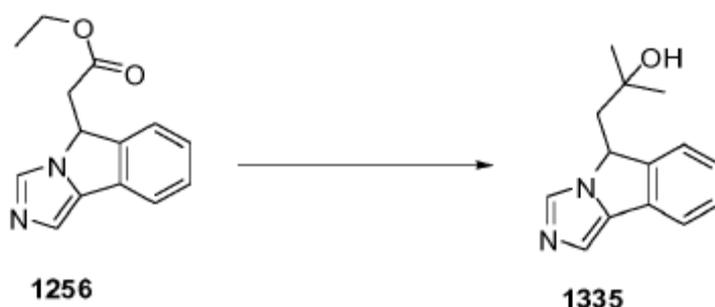
25

Ejemplo 40 1-(4-(Hydroximatil)ciclohexil)-2-(5*H*-imidazo[5,1-*a*]isoindol-5-il)etanol (1383)



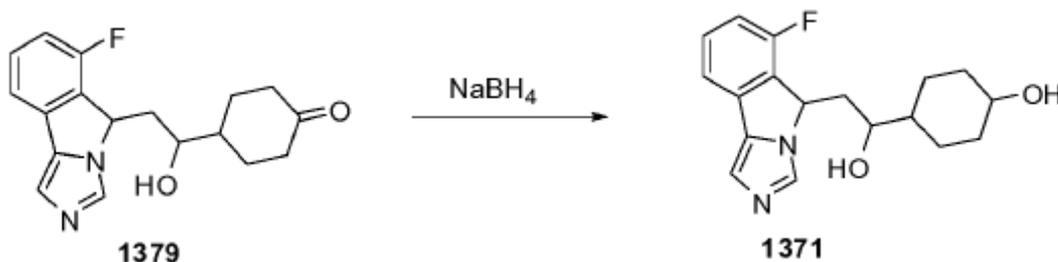
5 A una solución de 1386 (121 mg, 0.41 mmol) en THF seco (10 mL) a 0 °C se le adicionó BH₃·SMe₂ (0.05 mL, 0.53 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche con una atmósfera de N₂. La solución se diluyó con agua (10 mL) y se enfrió a 0 °C. Se adicionaron secuencialmente NaOH 3M (0.55 mL, 1.64 mmol) y solución de peróxido de hidrógeno al 30% (p/p) (0.19 mL, 1.64 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea para proporcionar 1383 como un sólido de color blanco (45 mg, 35%). ¹H RMN MeOH-d₄: 1.20–1.78 (m, 11H), 2.02–2.22 (m, 2H), 3.46–3.51 (m, 2H), 3.78–3.88 (m, 2H), 5.38–5.44 (m, 1H), 7.12 y 7.14 (dos s, 1H), 7.27–7.46 (m, 2H), 7.52–7.61 (m, 2H), 7.92 y 7.95 (dos s, 1H).

Ejemplo 41 1-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-2-metilpropan-2-ol



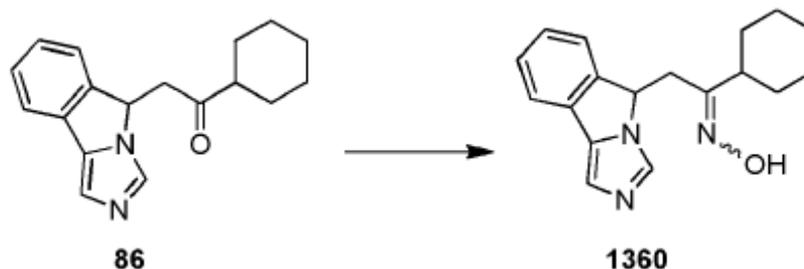
15 A una solución agitada de 1256 (48 mg, 0.20 mmol) en THF a 0 °C se le adicionó MeMgBr (1.0 M) en THF (0.4 mL) gota a gota. La solución resultante se dejó agitar a rt, durante 2h. La reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de metanol a la mezcla de reacción. La mezcla del producto en bruto se concentró, se absorbió en sílica gel y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 1335 (24 mg, 52%). ¹H RMN 1.43 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.05–2.30 (m, 2H), 5.30–5.35 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.20–7.40 (m, 3H), 7.52 (d, 1H, J= 9.6 Hz), 8.02 (s, 1H).

Ejemplo 42 4-(2-(6-Fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxiethyl)ciclohexanol



20 A una mezcla de 1379 (38 mg, 0.12 mmol) en MeOH anhidro a 0 °C, se le adicionó NaBH₄ (0.36 mmol) y la solución se dejó agitar, durante 2 h a rt. El solvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo se sometió a partición entre CH₂Cl₂ (15 mL) y NH₄Cl saturado (5 mL). La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y el solvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (25% MeOH en EtOAc) para proporcionar 1371 (29 mg, 76%). ¹H RMN MeOH-d₄ (mezcla de diastereómeros): 1.00–1.40 (m, 5H), 1.40–2.10 (m, 5H), 2.37–2.47 (m, 1H), 3.39–3.57 (m, 2H), 5.54 y 5.72 (dos m, 1H), 6.98–7.06 (m, 1H), 7.15–7.18 (m, 1H), 7.37–7.42 (m, 2H), 7.93–7.99 (m, 1H).

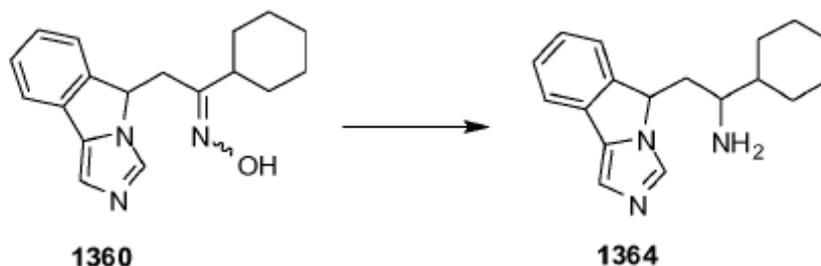
Ejemplo 43 1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanona oxima



5

A una solución de 86 (160 mg, 0.57 mmol) en EtOH (3 mL) a rt se le adicionó NH_2OH acuoso al 50% (1.71 mmol) y la solución se agitó a 50 °C, durante la noche. Después de enfriar a rt, el solvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea para proporcionar 1360 (120 mg, 71%). ^1H RMN 0.99–1.15 (m, 5 H), 1.45–1.72 (m, 6 H), 2.43 y 2.58 (dos m, 1H), 2.70 y 2.91 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 7.23–7.29 (m, 3H), 7.40 y 7.46 (dos m, 1H), 7.53 y 7.58 (dos m, 1H), 7.75 y 7.76 (dos s, 1H), 10.34 y 10.41 (dos s, 1H).

Ejemplo 44 1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanamina

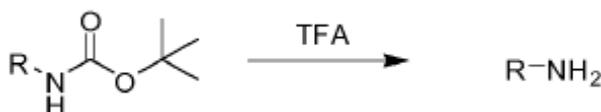


10

A una solución de 1360 (100 mg, 0.34 mmol) en EtOH/AcOH 1:1 (4 mL) se le adicionó polvo de zinc (67 mg, 1.0 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a rt. El solvente se eliminó a presión reducida y la mezcla se suspendió en MeOH/DCM 1:1 (10 mL) y se filtró. El filtrado se recolectó y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico utilizando agua y NH_4OH como el eluyente para proporcionar 1364 (25 mg, 26%). ^1H RMN (mezcla de diastereómeros) 0.89–1.75 (m, 11H), 2.24 y 2.42 (dos m, 1H), 2.62 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 7.09 (t, 1H, $J = 9.2$ Hz), 7.29 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.60 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz).

15

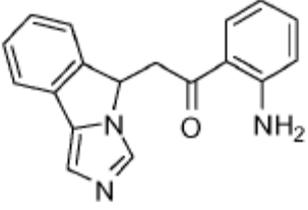
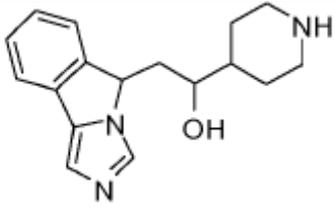
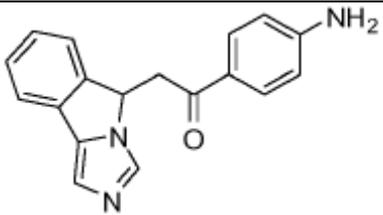
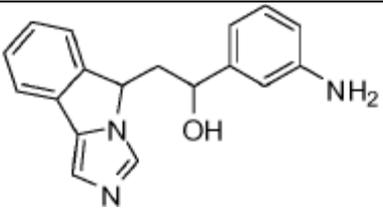
Ejemplo 45 Procedimiento general para la eliminación del grupo protector BOC a partir de anilinas y aminas sustituidas



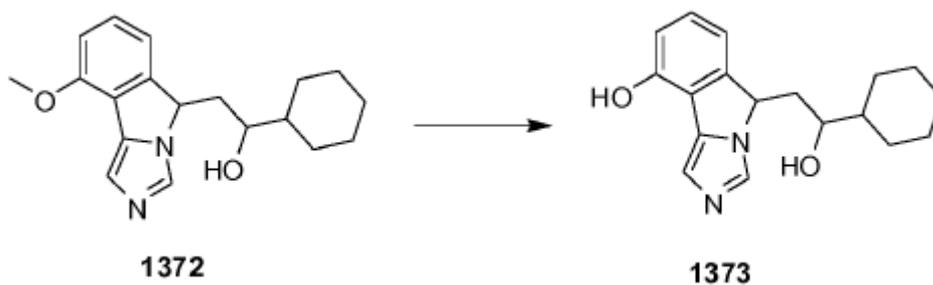
20

A una solución de 17, 1300, 1328 o 1363 (66.0 mmol) en diclorometano (2 mL) se le adicionó ácido trifluoroacético (0.2 mL, 2.66 mmol) y la mezcla se agitó a rt, durante 2 h. Los solventes se separaron por destilación a presión reducida y la solución se basificó con NaHCO_3 saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na_2SO_4). La solución se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar los siguientes compuestos.

#	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)
---	-----------	--------	-----------------

1330		1-(2-aminofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanona	imidazo[5,1- 76
¹ H RMN 3.40 (dd, 1H, J = 18.0 Hz, 9.6 Hz), 3.70 (dd, 1H, J = 18.0 Hz, 3.3 Hz), 5.81 (dd, 1H, J = 6.3 Hz, J = 3.3 Hz), 6.43 (br s, 2H), 6.60 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 6.68 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.18 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.36 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.55 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.74 (s, 1H)			
1370		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-(piperidin-4-il)etanol	1- 15
¹ H RMN (La mezcla de diastereómeros) 1.66-1.87 (m, 6 H), 2.20 (s, 1H), 2.75 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 5.27 y 5.34 (dos m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.19 (t, 1H, J = 4.0 Hz), 7.30 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.06 y 8.12 (dos s, 1H)			
1301		1-(4-aminofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanona	87
¹ H RMN 3.35 (dd, 1H, J = 18.6 Hz, 9.6 Hz), 3.61 (dd, 1H, J = 18.6 Hz, 9.6 Hz), 4.13 (br s, 2H), 5.84 (dd, 1H, J = 18.6 Hz, 9.6 Hz), 6.65 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.18 (s, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.37-7.58 (m, 3H), 7.74-7.82 (m, 3H)			
1369		1-(3-aminofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	58
¹ H RMN (MeOH-d ₄) 2.32 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 4.89-4.94 (m, 1H), 5.30 y 5.38 (dos m, 1H), 6.64 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.71-6.77 (m, 2H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.28-7.41 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.66 (s, 1H)			

Ejemplo 46 5-(2-Ciclohexil-2-hidroxietil)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-9-ol

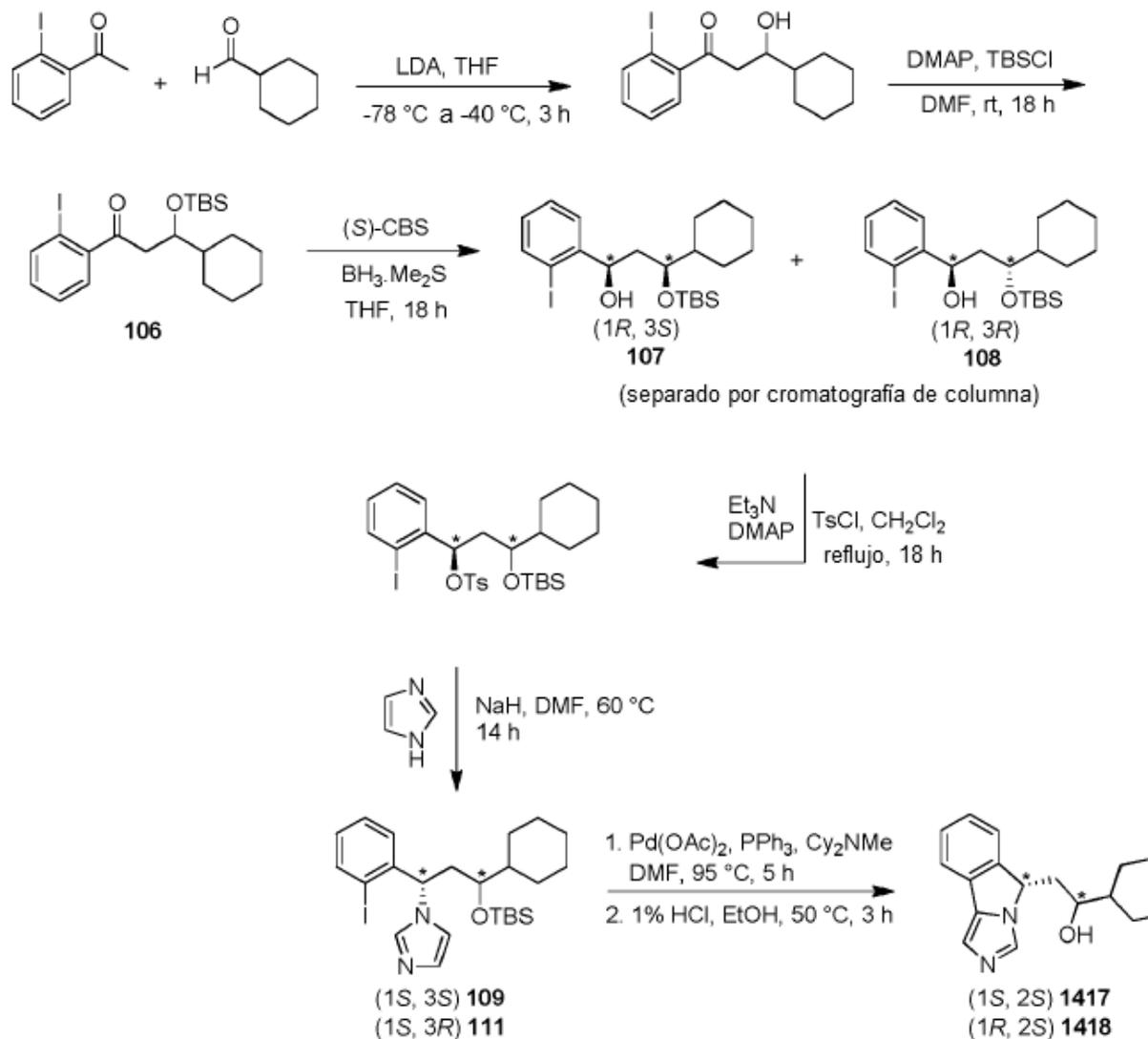


5 A una solución de 1372 (28 mg, 0.09 mmol) en DCM (3 mL) a 0 °C se le adicionó gota a gota BBr_3 (1 M en DCM, 0.27 mL, 0.27 mmol) y la mezcla se dejó agitar a 0 °C, durante 2 h. Se le adicionó NaHCO_3 acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea para proporcionar 1373 (15 mg, 56%).

^1H RMN $\text{MeOH}-d_4$: (mezcla de diastereómeros) 1.04–1.12 (m, 1H), 1.15–1.33 (m, 4H), 1.62–1.86 (m, 5H), 2.00–2.07 (m, 1H), 3.55 y 3.70 (dos m, 1H), 5.38 y 5.44 (dos m, 1H), 6.80 y 6.81 (dos d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.90 y 6.99 (dos d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.03 y 7.05 (dos s, 1H), 7.12–7.16 (m, 1H), 7.93 y 7.99 (dos s, 1H).

Esquema 3.

Síntesis enantioselectiva de (*S*)-1-ciclohexil-2-((*S*)-5*H*-imidazo[5,1-*a*]isoindol-5-il)etanol (1417) y (*R*)-1-ciclohexil-2-((*S*)-5*H*-imidazo[5,1-*a*]isoindol-5-il)etanol (1418)

**ESQUEMA 3**

Ejemplo 47 3-Ciclohexil-3-hidroxi-1-(2-yodofenil)propan-1-ona



5 A una solución de diisopropilamina (1.6 mL, 11.1 mmol) en THF (38 mL) a 0 °C se le adicionó *n*-BuLi (4.1 mL, 10.2 mmol) con una atmósfera de N₂. Después de 30 min la solución se enfrió a -30 °C y una solución de 1-(2-yodofenil)etanol (2.27 g, 9.23 mmol) en THF (6 mL) se le adicionó gota a gota to la mezcla y se agitó durante 45 min a -30 °C. La mezcla se enfrió a -78 °C y ciclohexilcarboxaldehído (1.2 mL, 9.69 mmol) se le adicionó gota a gota y la

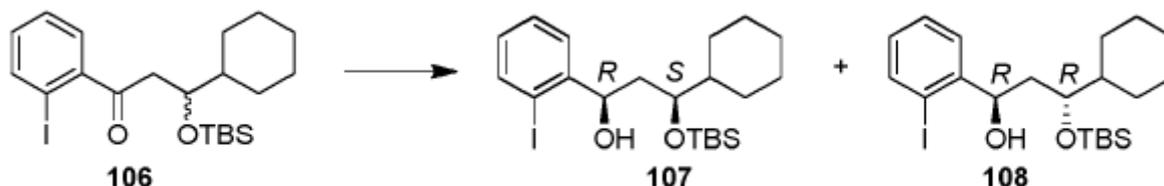
mezcla se dejó calentar a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 2 h. La reacción se inactivó por la adición de NH_4Cl acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea para proporcionar el compuesto base como aceite de color amarillo (2.56 g, 78%). $^1\text{H RMN}$: 1.02–1.27 (m, 4H), 1.41–1.49 (m, 1H), 1.66–1.76 (m, 4H), 1.89 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz), 2.88 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 2.98 (dd, 1H, $J = 9.2$ Hz, 17.2 Hz), 3.13 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, 17.2 Hz), 3.99–4.01 (m, 1H), 7.11–7.15 (m, 1H), 7.42 (d, 2H, $J = 4.4$ Hz), 7.93 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz).

Ejemplo 48 3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-3-ciclohexil-1-(2-yodofenil)propan-1-ona



A una solución de 3-Ciclohexil-3-hidroxi-1-(2-yodofenil)propan-1-ona (2.56 g, 7.15 mmol) y DMAP (1.05 g, 8.58 mmol) en DMF (40 mL) se le adicionó TBSCl (1.62 g, 10.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt, durante 18 h y se vertió en agua (40 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL), salmuera (10 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea para proporcionar 106 como aceite de color claro (3.15 g, 93%). $^1\text{H RMN}$: 0.01 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.12–1.24 (m, 6H), 1.43–1.52 (dt, 1H, $J = 3.6$ Hz, 15.2 Hz), 1.65–1.76 (m, 4H), 2.91 (dd, 1H, $J = 6.8$ Hz, 22.0 Hz), 3.1 (dd, 1H, $J = 9.4$ Hz, 22.0 Hz), 4.19–4.24 (m, 1H), 7.11 (dt, 1H, $J = 2.4$ Hz, 10.0 Hz), 7.40 (t, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.48 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, 10.4 Hz), 7.92 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz).

Ejemplo 49 (1*R*,3*R*)-3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-3-ciclohexil-1-(2-yodofenil)propan-1-ol y (1*R*,3*S*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-ciclohexil-1-(2-yodofenil)propan-1-ol



(separado por cromatografía en columna de fase normal)

Una mezcla de 106 (3.15 g, 6.67 mmol), $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (0.63 mL, 6.67 mmol) y *S*-2-metil-CBS-oxazaborolidine (370 mg, 1.33 mmol) en THF (50 mL) se agitó a temperatura ambiente, durante 16 h. Se le adicionó HCl 6M acuoso (4 mL) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla se vertió en agua (20 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gradiente 3%–6% de EtOAc/hexanos). Los dos diastereómeros 107 y 108 se separaron de esta manera. La estereoquímica se confirmó desarrollando 107 y 108 en una placa de TLC de sílica gel analítica de fase normal contra una muestra auténtica de 108. Una muestra auténtica de 108 se preparó independientemente por una reacción aldólica enantioselectiva como se indica en Esquema 4. $^1\text{H RMN}$: (1*R*,3*S*): 0.15 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.08–1.27 (m, 5H), 1.52–1.68 (m, 4H), 1.75–1.89 (m, 4H), 4.02–4.10 (m, 1H), 4.91 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 6.95 (t, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.37 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.61 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz). $^1\text{H RMN}$: (1*R*,3*R*): 0.12 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.88–0.93 (m, 2H), 0.97 (s, 9H), 1.12–1.17 (m, 1H), 1.27–1.31 (m, 2H), 1.57–1.79 (m, 5H), 1.91–2.07 (m, 3H), 3.70–3.72 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 5.20 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 6.94 (t, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.38 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.77 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz).

Ejemplo 50 (1*R*,3*S*)-3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-3-ciclohexil-1-(2-yodofenil)propil-4-metilbencenosulfonato



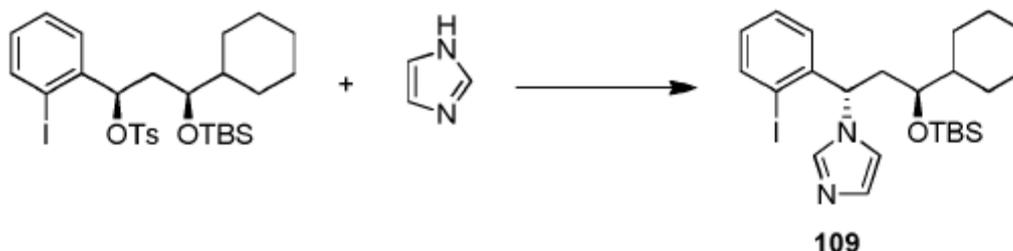
5 A una solución de 107 o 108 (300 mg, 0.63 mmol) en diclorometano (5 mL) se le adicionó trietilamina (0.18 mL, 1.26 mmol) y DMAP (85 mg, 0.70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y se le adicionó *p*-toluenosulfonil cloruro (145 mg, 0.76 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo, durante 18 h. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (30 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (10 mL), NaHCO₃ saturado acuoso (15 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró. El compuesto base se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 51 (1*R*,3*R*)-3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-3-ciclohexil-1-(2-yodofenil)propil-4-metilbencenosulfonato



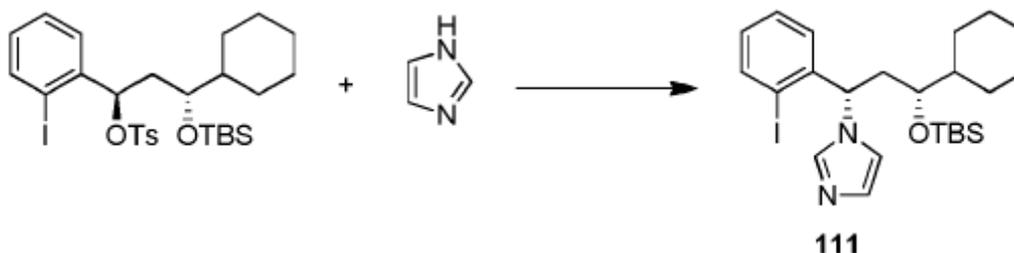
10 (1*R*,3*R*)-3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-3-ciclohexil-1-(2-yodofenil)propil-4-metilbencenosulfonato se preparó como se describe en el procedimiento anterior. El compuesto base se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 52 1-((1*S*,3*S*)-3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-3-ciclohexil-1-(2-yodofenil)propil)-1*H*-imidazol



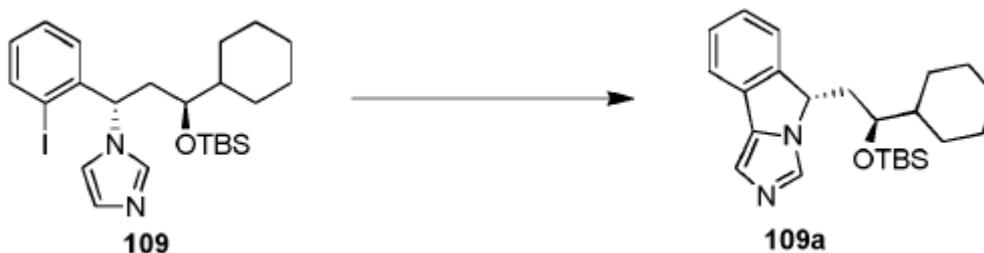
15 A una suspensión de NaH (55 mg, 2.17 mmol) en DMF seco (4 mL) se le adicionó imidazol (148 mg, 2.17 mmol). La solución se agitó durante 2 h y se le adicionó una solución de (1*R*,3*S*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-ciclohexil-1-(2-yodofenil)propil 4-metilbencenosulfonato (341 mg, 0.54 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C, durante 14 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea para proporcionar 109 como un gel claro (130 mg, 46%). ¹H RMN : (1*S*, 3*S*) 0.03 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.11–1.31 (m, 5H), 1.53–1.59 (m, 2H), 1.68–1.79 (m, 4H), 2.20–2.23 (m, 2H), 3.59–3.62 (m, 1H), 5.75–5.79 (m, 1H), 7.01–7.13 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.34–7.37 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz).

20 Ejemplo 53 1-((1*S*,3*R*)-3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-3-ciclohexil-1-(2-yodofenil)propil)-1*H*-imidazol (78)



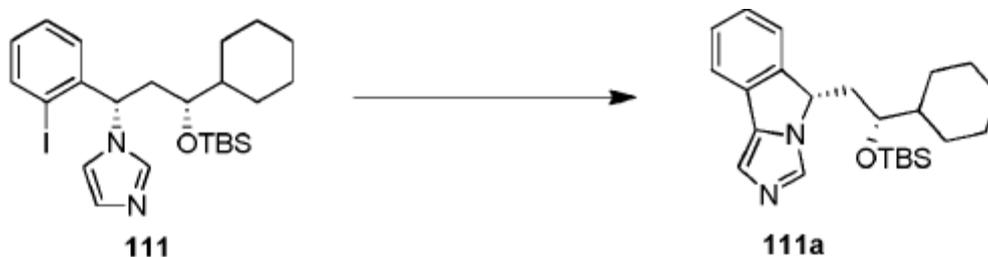
25 El compuesto 111 se preparó como se describe para el compuesto 109 en el procedimiento anterior. 111 se aisló como un gel claro (42% durante dos etapas). ¹H RMN : (1*S*, 3*R*) 0.05 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.12–1.29 (m, 5H), 1.47–1.50 (m, 1H), 1.69–1.77 (m, 3H), 1.82–1.85 (m, 2H), 2.20–2.28 (m, 1H), 2.39–2.47 (m, 1H), 3.56–3.60 (m, 1H), 5.63 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 6.97–6.98 (m, 1H), 7.04–7.11 (m, 2H), 7.31–7.34 (m, 2H), 7.45 (dt, 1H, *J* = 1.0 Hz, 7.6 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H, *J* = 1.2 Hz, 8.0 Hz).

Ejemplo 54 (*S*)-5-((*S*)-2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-2-ciclohexiletil)-5*H*-imidazo[5,1-*a*]isoindol



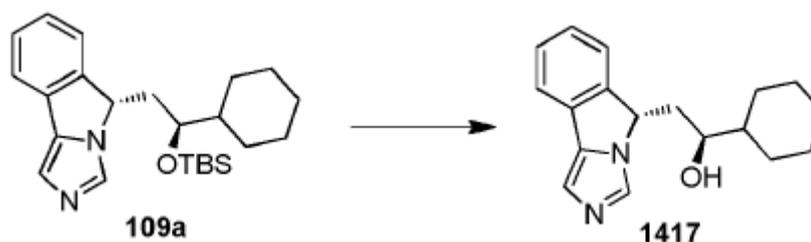
5 A un vial que contiene 109 (65 mg, 0.12 mmol) se le adicionó diciclohexilmetilamina (0.04 mL, 0.19 mmol), PPh₃ (13 mg, 0.05 mmol) y DMF (4 mL). La mezcla se degasificó, durante 10 min y se le adicionó Pd(OAc)₂ (6 mg, 25 μmol). La mezcla se calentó a 95 °C, durante 5 h. Después de enfriar a rt, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y se pasó a través de una almohadilla de Celite. La torta de filtrado se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 mL), salmuera (10 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró. El residuo en bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 55 (S)-5-((R)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2-ciclohexiletil)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol



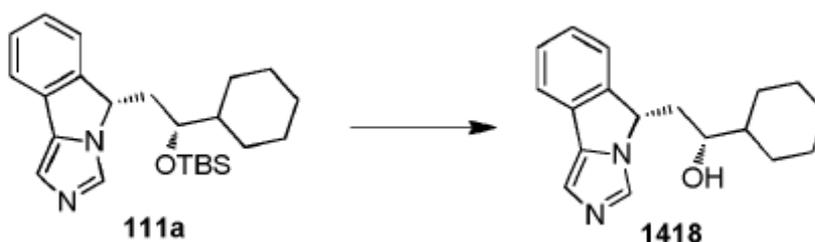
10 El compuesto 111a se preparó como se describe en el procedimiento anterior. El residuo en bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 56 (S)-1-ciclohexil-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol (1417)



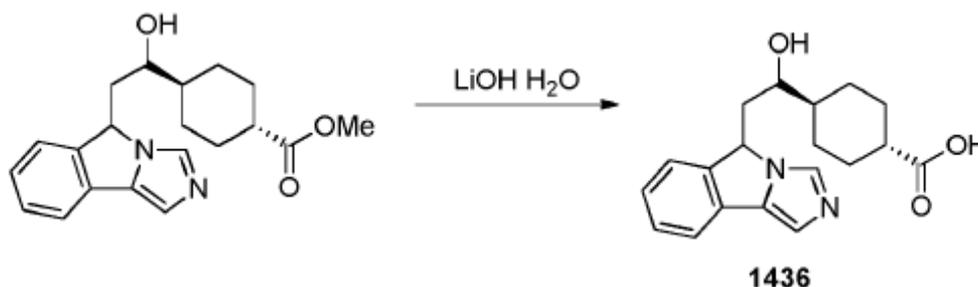
15 A un vial que contiene 109a en bruto (60 mg, 0.15 mmol) se le adicionó HCl al 1% en etanol (2 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C, durante 3 h y se vertió en NaHCO₃ saturado acuoso (5 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea para proporcionar 1417 como un sólido de color blanco (17 mg, 47% durante 2 etapas). ¹H RMN : (1S, 2S) 1.02–1.28 (m, 5H), 1.40–1.42 (m, 1H), 1.67–1.83 (m, 4H), 1.91 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 2.22–2.30 (m, 1H), 2.82 (br s, 1H), 3.80–3.83 (m, 1H), 5.52 (dd, 1H, J = 3.0 Hz, 10.8 Hz), 7.20 (s, 1H), 7.25–7.29 (m, 1H), 7.36–7.40 (m, 2H), 7.56 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.84 (s, 1H). La configuración absoluta de este diastereómero fue confirmada por cristalografía de rayos X de HBr: cristales de sal 1417 (Figura 1).

Ejemplo 57 (R)-1-ciclohexil-2-((5)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol (1418)



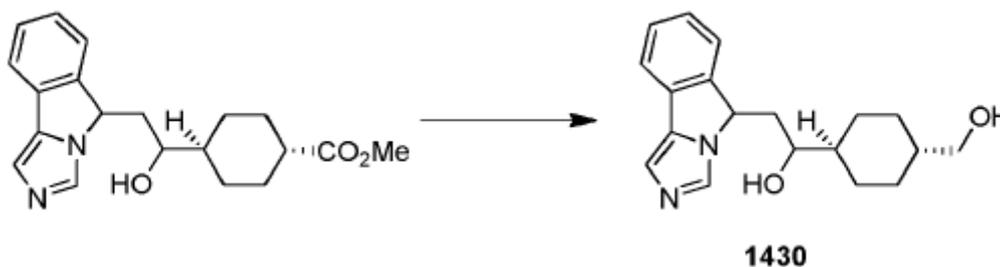
El compuesto 1418 se preparó como se describe para el compuesto 111a en el procedimiento anterior. 1418 se aisló como un sólido incoloro (42% durante 2 etapas). ^1H RMN : (1S, 2R) 0.97–1.26 (m, 5H), 1.32–1.39 (m, 1H), 1.63–1.67 (m, 2H), 1.71–1.80 (m, 3H), 2.00–2.06 (m, 1H), 2.10–2.18 (m, 1H), 2.55 (br s, 1H), 3.70–3.74 (m, 1H), 5.35 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.14 (s, 1H), 7.19–7.23 (m, 1H), 7.34 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.78 (s, 1H).

Ejemplo 58 ácido (*trans*)-1-hidroxi-2-(5*H*-imidazo[5,1-*a*]isoindol-5-il)etil) ciclohexano carboxílico (1436)



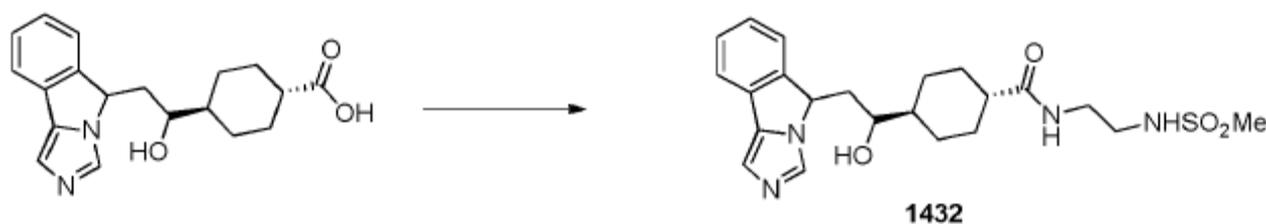
A una solución de 1426 (268 mg, 0.79 mmol) en THF:Agua 3:1 (4 mL) se le adicionó hidróxido de litio monohidrato (99 mg, 2.36 mmol). La solución se dejó agitar, durante 18 h. El THF se eliminó a presión reducida y la solución se neutralizó a pH = 5 con HCl 1M. La solución se concentró a presión reducida y al residuo restante se le adicionó MeOH al 20%/DCM. El residuo se filtró a través de un tapón de sílica gel y el tapón se eluyó con 200 mL de 20% MeOH/DCM. La solución se concentró para proporcionar el NLG-1436 como un sólido de color amarillo claro (193 mg, 75%). ^1H RMN (DMSO- d_6): 0.83–0.85 (m, 1H), 1.05–1.25 (m, 4H), 1.41–1.45 (m, 2H), 1.85–1.88 (m, 3H), 2.03–2.21 (m, 2H), 3.61–3.64 (m, 1H), 5.35–5.42 (m, 1H), 7.11 y 7.13 (dos s, 1H), 7.27 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz), 7.37 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.49 y 7.56 (dos d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.59 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.88 y 7.92 (dos s, 1H), 11.98 (br s, 1H).

Ejemplo 59 1-((*trans*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-2-(5*H*-imidazo[5,1-*a*]isoindol-5-il)etanol (NLG-1430)



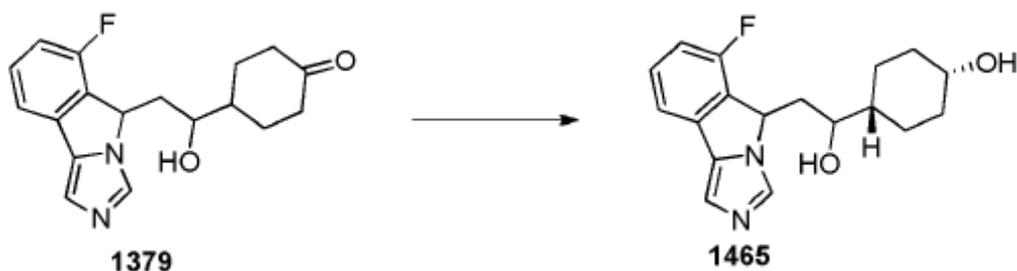
A una solución de 1426 (100 mg, 0.30 mmol) en THF:EtOH (3 mL, relación 1:2) a rt, se le adicionó NaBH_4 (48.1 mg, 1.27 mmol) y LiCl (53.9 mg, 1.27 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo en bruto se diluyó con NH_4Cl saturado (20 mL). El producto se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en sílica para proporcionar 1430 (78 mg, 85%). ^1H RMN (una mezcla de diastereómeros) 0.94–1.13 (m, 4H), 1.14–2.18 (m, 10H), 3.45 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.73–3.78 (m, 1H), 5.30–5.38 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.22–7.27 (m condensado con CHCl_3 , 1H), 7.33–7.44 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H).

Ejemplo 60 (trans)-1-hidroxi-2-(5*H*-imidazo[5,1-*a*]isoindol-5-il)etil)-*N*-(2-metilsulfonamido)etil) ciclohexanocarboxamida (1432)



A un vial que contiene N-(2-aminoetil)metanosulfonamida diclorhidrato (56.4 mg, 0.27 mmol) en DMF (4 mL) se le adicionaron 1436 (83 mg, 0.25 mmol), DIPEA (197 mg, 1.53 mmol) y HATU (106 mg, 0.28 mmol). La reacción se agitó a rt, durante 18 h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en sílica gel utilizando gradiente de hexanos/EtOAc 10%→60%. El compuesto se aisló como un sólido de color amarillo claro (72 mg, 64%). ¹H RMN : (CD₃OD) 1.04–1.14 (m, 2H), 1.38–1.46 (m, 3H), 1.73–1.96 (m, 4H), 2.11–2.17 (m, 2H), 2.32–2.38 (m, 1H), 2.93 y 2.97 (dos s, 3H), 3.15 (t, 1.7H, J = 6.4 Hz), 3.29–3.31 (m superpuesto con, 1H), 3.54–3.58 y 3.78–3.80 (dos m, 1H), 5.57–5.66 (t y dd, 1H, J = 6.3 y J = 2.6, 9.2 Hz), 7.33–7.47 (m, 3H), 7.52 y 7.60 (dos d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.68–7.71 (m, 0.8 H), 7.91 (s, 0.4 H), 8.21 (dd, 0.6 H, J = 1.1, 8.4 Hz), 8.44 (s, 0.4 H), 8.53–8.57 (m, 1H).

Ejemplo 61 (*cis*)-4-(2-(6-fluoro-SH-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi-etil)ciclohexanol

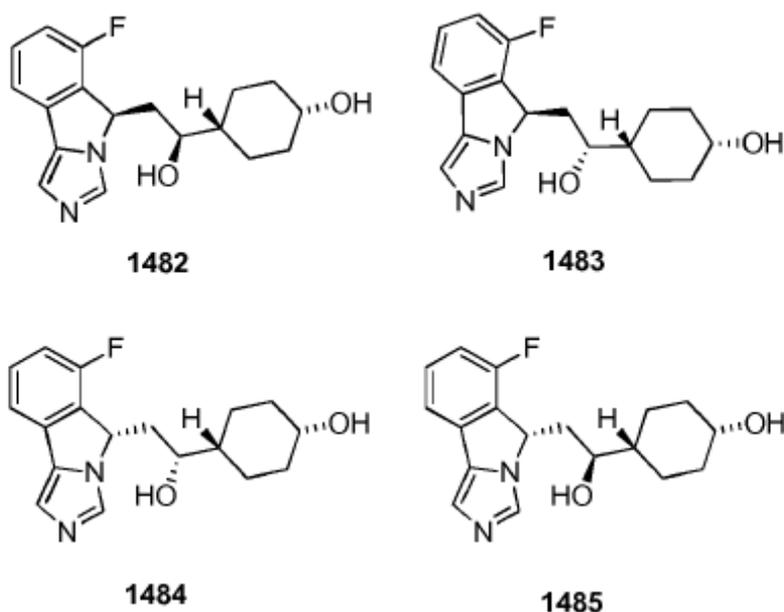


10

A una solución de NLG-1379 (60 mg, 0.19 mmol) en THF seco (5 mL) a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se le adicionó solución trisamilioborohidruro de litio (1.0 M en THF) (0.38 mL, 0.38 mmol). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 3 h a -78 °C y a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente (1 h). La mezcla de reacción se inactivó con H₂O/EtOH 1:1 (4 mL). La reacción se acidificó con HCl 6N seguido por la basificación con solución saturada de K₂CO₃. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (5 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 1465 (35 mg, 58 %). La mezcla de diastereómeros ¹H RMN : 1.45–2.15 (m, 10H), 2.35–2.51 (m, 1H), 3.66–3.79 (dos m, 1H), 4.03 (br s, 1H), 5.48 (t, 1H, J = 5.1 Hz, isómero), 5.67 (dd, 1H, J = 10.6, 2.8 Hz), 6.91–6.95 (m, 1H), 7.19 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.25–7.39 (m, 2H), 7.88 (dos, s, 1H).

20

Las mezclas de cuatro diastereómeros (1465) se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos quiral preparativa (SFC) para proporcionar los diastereómeros puros 1482–1485. SFC se llevó a cabo en la columna RegisPack 5 en isopropanol/CO₂: 0.2% de DEA.

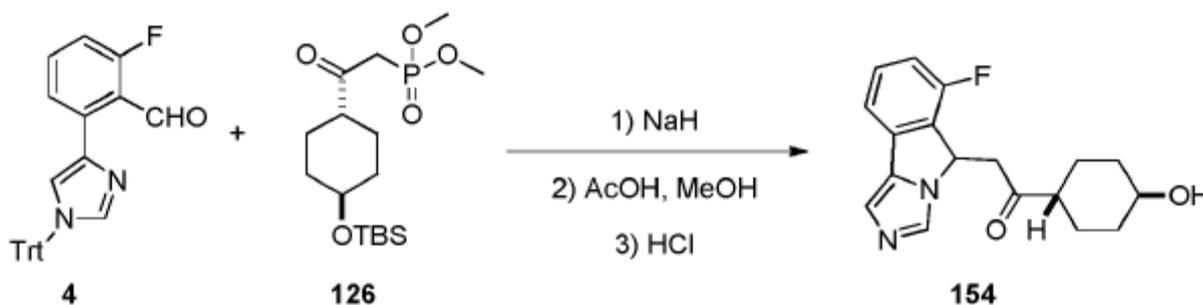


25

1482 y 1484 ¹H RMN (CD₃OD) 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 17.8 Hz, 2H), 1.28 (s, 1H), 1.37–1.65 (m, 6H), 1.73 (s, 2H), 1.90–2.14 (m, 1H), 2.48 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 6.91–7.08 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.96 (d, J = 28.8 Hz, 1H).

1483 y 1485 ^1H RMN : (CD_3OD) $\square\square$.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 24.4$ Hz, 2H) 1.41–1.79 (m, 8H) 2.35–2.50 (m, 1H), 3.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 5.69 (dd, $J = 10.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.93–7.08 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 5.2, 3.5$ Hz, 2H), 7.94 (s, 1H).

Ejemplo 62 2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-((*trans*)-4-hidroxiciclohexil)etanon



5

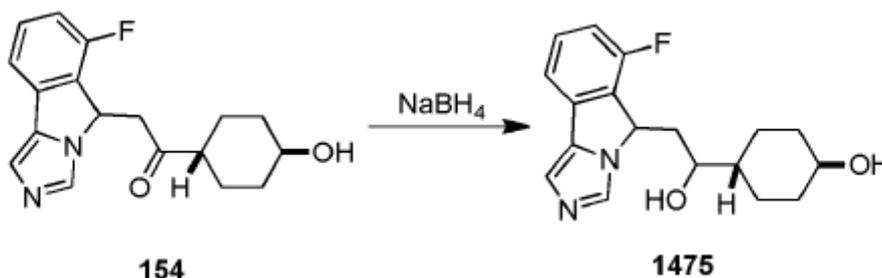
10

15

A una suspensión de NaH (1.11 g, 46.2 mmol) en THF (150 mL) a -10 °C se le adicionó gota a gota una solución de 126 (18.5 g, 50.8 mmol) en THF (75 mL) y la mezcla se agitó durante 45 min a 0 °C. Se le adicionó aldehído 4 (20.0 g, 46.4 mmol) como una solución en THF (120 mL) gota a gota durante un periodo de 15 min. Después de agitar, durante 1 h a 0 °C la mezcla de reacción se dejó calentar a rt y se agitó durante la noche. El solvente se separó por destilación a presión reducida y el producto en bruto se diluyó con NH_4Cl saturado (80 mL), agua (100 mL) y EtOAc (100 mL). La solución se sometió a partición en un embudo de separación y la capa orgánica se recolectó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La solución se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se agitó en una mezcla de ácido acético (20 mL) y MeOH (170 mL) a 90 °C, durante 1.5 h. Después de enfriar to 50 °C la mezcla de reacción se trató con 6N HCl (20 mL) y se agitó durante 30 minutos. Después de enfriar a rt el solvente se separó por destilación y NaHCO_3 saturado (200 mL) se le adicionó al residuo seguido por CH_2Cl_2 (200 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó utilizando cromatografía en columna instantánea de sílica gel para proporcionar 154 (13.8 g, 95%).

20

Ejemplo 63 (*trans*)-4-(2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxietil)ciclohexanol (1475)



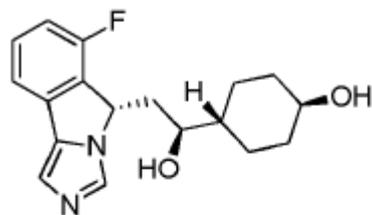
25

30

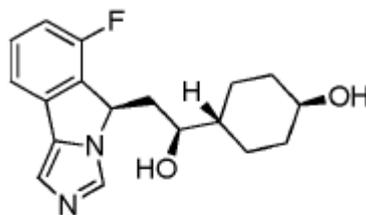
A una solución de 154 (13.8 g, 43.9 mmol) en MeOH (150 mL) a -10 to 0 °C, se le adicionó NaBH_4 (4.98 g, 131.71 mmol) en porciones pequeñas y la solución se dejó agitar, durante 4 h. El solvente se separó por destilación a presión reducida y la mezcla se diluyó por adición de solución saturada de NH_4Cl (200 mL) y diclorometano (200 mL) y la mezcla se agitó durante 25 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con una mezcla de 2,2,2-trifluoretanol al 5% en CH_2Cl_2 (5 x 75 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna proporcionó 1475 como un sólido de color blanco (13.24 g, 95%). ^1H RMN (una mezcla de diastereómeros): 1.07–2.52 (m, 11H), 3.48–3.68 (dos m, 2H), 5.45 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 5.65 (dd, 1H, $J = 9.0, 3.0$ Hz), 6.89–6.96 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.29–7.38 (m, 2H), 7.80 y 7.88 (dos s, 1H).

35

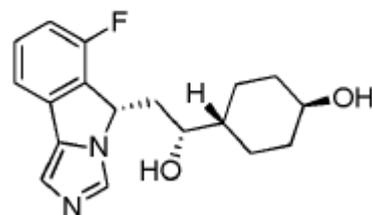
Las mezclas de los cuatro diastereómeros se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos quiral preparativa para proporcionar los diastereómeros puros 1486–1489. La separación por SFC se llevó a cabo por un primer paso a través de una columna AD-H (Regis Technologies, Inc.) para separar los compuestos 1487, 1486 + 1488 y 1489. El pico que comprende una mezcla de 1486 + 1488 se separó por SFC en una columna Whelk-O1 (Regis Technologies, Inc). Todas las separaciones se hicieron en isopropanol: CO_2 (10:90) + DEA al 0.1%.



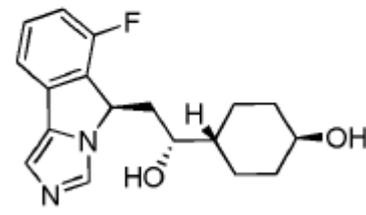
1486



1487



1488



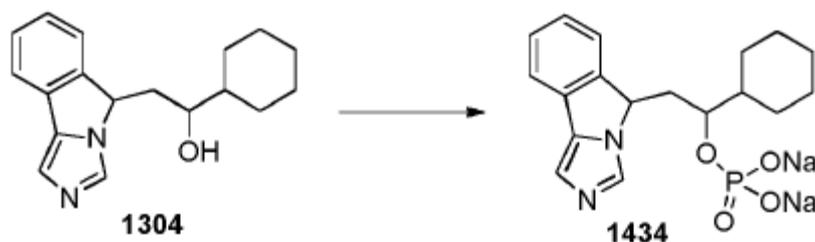
1489

NLG-1486 y NLG-1489 ^1H RMN : 1.03–1.26 (m, 6H), 1.43–1.47 (m, 2H), 1.93–1.96 (m, 2H), 2.45–2.50 (m, 3H), 3.48 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 5.62 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.26–7.30 (m condensado con CHCl_3 , 2H), 7.79 (s, 1H).

- 5 NLG-1487 y NLG-1488 ^1H RMN : 0.95–1.33 (m, 6H), 1.61–1.64 (m, 1H), 1.79–1.82 (m, 1H), 1.91–2.04 (m, 4H), 2.28 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.42–3.45 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 5.37 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 8.9$ Hz), 7.05 (s, 1H), 7.24–7.31 (m condensado con CHCl_3 , 2H), 7.84 (s, 1H).

Síntesis de profármacos de 1304

Ejemplo 64 Sodio 1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil fosfato (1434)



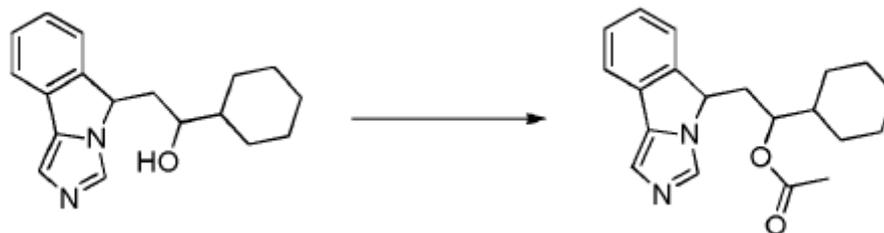
10

A una solución de 1304 (150 mg, 0.53 mmol) y piridina (85.7 μL , 1.1 mmol) en diclorometano (4 mL) a 0 °C se le adicionó POCl_3 (99.3 μL , 1.06 mmol) y la solución se dejó calentar a rt. Después de agitar durante la noche la reacción se inactivó con NaHCO_3 saturado (5 mL), y se agitó durante 15 minutos. Los solventes se evaporaron a presión reducida y el sólido se lavó con THF (2 x 15 mL). El solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el residuo en bruto.

- 15 El residuo se disolvió en DCM (5 mL) y se pasó a través de un tapón de Na_2SO_4 para eliminar agua. El solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar 1434.

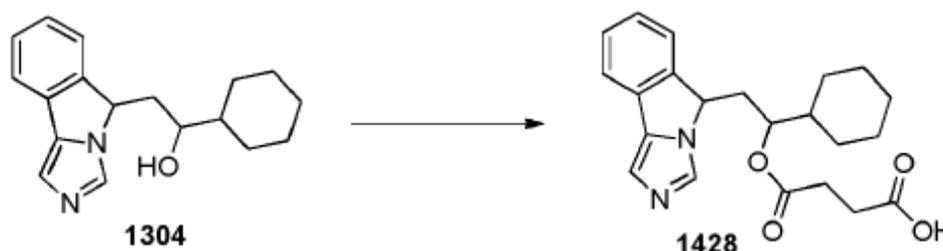
(33%). ^1H RMN (una mezcla de diastereómeros): (CD_3OD) 1.15–1.41 (m, 6H), 1.59–1.82 (m, 5H), 1.98–2.04 (m, 1H), 2.56–2.86 (dos m, 1H), 3.57–3.58 y 4.08–4.11 (dos m, 1H), 5.29–5.54 (dos m, 1H), 7.11 y 7.16 (dos s, 1H), 7.25–7.47 (m, 3H), 7.53–7.60 (m, 1H), 7.83 y 7.95 (dos s, 1H).

- 20 Ejemplo 65 1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)acetato de etilo



5 Una solución de 1304 (80 mg, 0.28 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1.04 mg, 8.5 μ mol) en piridina (3 mL) se trató con anhídrido acético (32 μ , 0.34 mmol) a rt y la reacción se agitó durante la noche. La solución se concentró a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (10 mL) y se lavó sucesivamente con agua (3 x 10 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 . La solución se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea para proporcionar el producto deseado como gel de color amarillo (75 mg, 82%). ^1H RMN (una mezcla de diastereómeros): 0.76–1.25 (m, 5H), 1.30–1.75 (m, 6H), 1.78–2.20 (m, 4H), 2.26–2.40 (m, 1H), 4.96–5.12 (m, 2H), 7.17–7.39 (m, 4H), 7.51–7.53 (m, 1H), 7.71 y 8.00 (dos s, 1H).

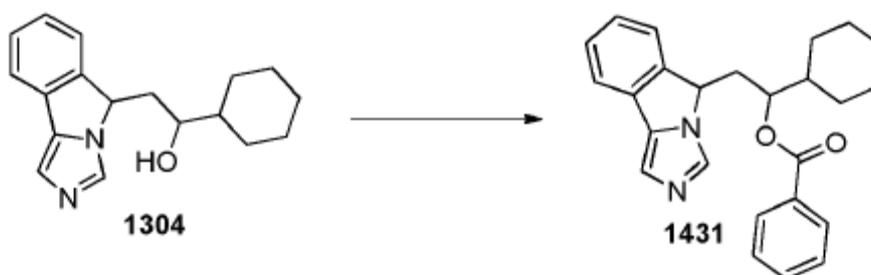
Ejemplo 66 ácido 4-(1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etoxi)-4-oxobutanoico (1428)



10

15 Una solución de 1304 (48 mg, 0.17 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0.83 mg, 6.8 μ mol) en diclorometano (3 mL) se trató con anhídrido succínico (19 mg, 0.19 mmol) y DIPEA (33 μ L, 0.19 mmol) a rt y la reacción se agitó durante la noche. La solución se vertió en NH_4Cl saturada (10 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se cristalizó a partir de etanol/cloroformo (1:4) para proporcionar 1428 como un sólido de color blanco (62 mg, 95%). ^1H RMN (una mezcla de diastereómeros): 0.93–1.65 (m, 11H), 1.90–2.32 (m, 1H), 2.50–2.90 (m, 3H), 2.92–3.05 (m, 1H), 3.57 y 3.73 (m, 1H), 5.20–5.22 (m, 1H), 5.29–5.33 (m, 1H), 6.41–6.78 (m, 1H), 7.16–8.00 (m, 5H), 12.20–12.80 (br s, 1H).

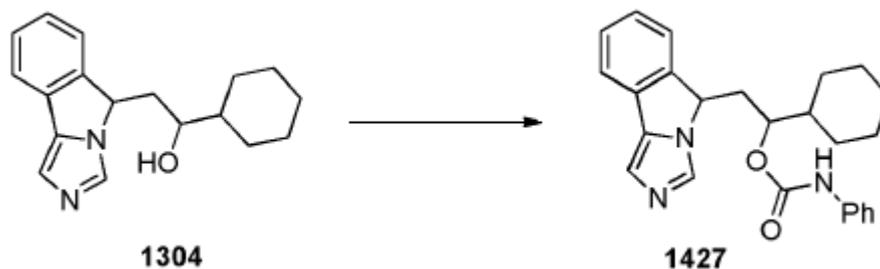
Ejemplo 67 1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil benzoato (1431)



20

25 Una solución de 1304 (76 mg, 0.27 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1.0 mg, 8.1 μ mol) en piridina (3 mL) se trató con anhídrido benzoico (73 mg, 0.32 mmol) a rt y la reacción se agitó durante la noche. La solución se concentró a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (10 mL) y se lavó sucesivamente con NaHCO_3 saturado (10 mL), agua (10 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 . La solución se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea para proporcionar 1431 (25 mg, 23%). ^1H RMN (una mezcla de diastereómeros): 0.88–1.25 (m, 7H), 1.62–1.90 (m, 4H), 2.15–2.25 (m, 1H), 2.49–2.58 (m, 1H), 5.19–5.21 (m, 1H), 5.34–5.37 (m, 1H), 7.16–7.28 (m, 4H), 7.40–7.64 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 8.00–8.02 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.12–8.14 (d, J = 5.7 Hz, 1H).

Ejemplo 68 1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil fenilcarbamato (1427)

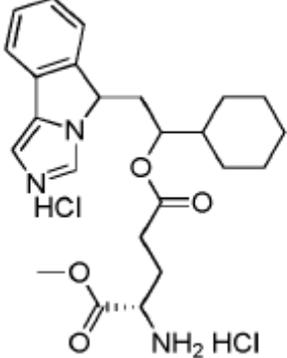
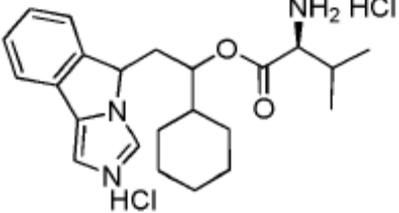


5 A una solución de 1304 (40 mg, 0.14 mmol) en THF (5 mL) se le adicionó trietilamina (43 μ L, 0.31 mmol) seguido por fenilisocianato (17 μ L, 0.16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt, durante 18 h y se concentró. El producto en bruto se purificó utilizando cromatografía en columna instantánea (EtOAc:MeOH 4:1) para proporcionar 1427 como gel incoloro (19 mg, 34%). ^1H RMN (una mezcla de diastereómeros): 1.02–1.04 (m, 5H), 1.56–1.70 (m, 6H), 2.10–2.14 (m, 1H), 2.31–2.40 (m, 1H), 5.02–5.10 (m, 1H), 5.18–5.24 (m, 1H), 7.04–7.08 (m, 1H), 7.18–7.35 (m, 6H), 7.39–7.41 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H).

Ejemplo 69 Procedimiento general para la síntesis de profármacos de 1304

10 A un vial que contiene 1304 (0.5 mmol) en diclorometano (5 mL) se le adicionó el apropiado ácido carboxílico (1.1 mmol), diisopropil etil amina (3.0 mmol) y HATU (1.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt, durante 48 h y se vertió en NaHCO_3 saturado acuoso (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentró. El producto en bruto se disolvió en diclorometano (6 mL) y TFA (2 mL) se le adicionó. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró. El residuo se disolvió en agua y se le adicionó K_2CO_3 sólido hasta que la solución fue básica. La solución acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron para proporcionar 1433, 1440, 1442 y 1443.

#	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)
1440		(2S)-1-ciclohexil- 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5- il)etil 2-aminopropanoato	87
	^1H RMN (una mezcla de diastereómeros) 0.96–1.06 (m, 2H), 1.09–1.19 (m, 3H), 1.27 y 1.30 (dos d, 3H, $J = 7.0$ Hz), 1.41–1.53 (m, 3H), 1.63–1.77 (m, 5H), 2.10–2.16 y 2.23–2.26 (dos m, 1H), 2.37–2.45 (m, 1H), 3.21 y 3.50 (dos q, 1H, $J = 7.0$ Hz), 4.86–4.90, 5.06–5.09 y 5.15–5.17 (tres m, 2H), 7.19 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 7.24–7.27 (m, 1H, condensado con cloroformo), 7.37 (dt, 1H, $J = 2.8, 7.6$ Hz), 7.49–7.55 (m, 2H), 7.69 (s, 1H)		
1442		(2S)-1-ciclohexil- 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5- il)etil pirrolidina-2-carboxilato diclorhidrato	77
	^1H RMN (una mezcla de diastereómeros) (CD_3OD) 0.90–1.17 (m, 5H), 1.4–1.75 (m, 10H), 2.11–2.18 (m, 2H), 2.36–2.42 (m, 1H), 2.82 (br s, 1H), 2.89–3.0 (m, 2H), 3.54–3.60 y 3.72–3.75 y 3.81–3.83 (tres m, 1H), 4.93–5.25 (cuatro m, 2H), 7.16 (s, 1H, $J = 3.6$ Hz), 7.22–7.16 (m, 1H), 7.35 (t, 1H, $J = 7.40$ Hz), 7.48–7.52 (m, 2H), 7.69 (d, 1H, $J = 8.40$ Hz)		

1443		(2S)-5-(1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil) 1-metil 2-aminopentanoato diclorhidrato	73
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) (DMOS-d ₆) 0.85–0.88 (m, 2H), 1.02–1.12 (m, 3H), 1.34–1.38 (m, 1H), 1.53–1.67 (m, 5H), 2.14–2.20 (m, 2H), 2.60–2.73 (m, 2H), 3.41–3.53 (m, 2H), 3.74 y 3.87 (dos s, 3H), 4.44–4.52 (m, 1H), 5.81–5.3 (m, 1H), 7.50–7.53 (m, 2H), 7.69–7.70 (m, 1H), 7.81–7.72 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), J = 6.4 Hz), 8.66 (br s, 3H), 9.52 (s, 1H)			
1433		(2S)-1-(1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etoxi)-3-metil-1-oxobutan-2-aminio cloruro clorhidrato	40
¹ H RMN (una mezcla de diastereómeros) (DMOS-d ₆) 0.86–0.98 (m, 6H), 1.01–1.12 (m, 4H), 1.42 y 1.44 (dos s, 9H), 1.58–1.87 (m, 6H), 2.0–2.16 (m, 2H), 2.33–2.43 (m, 1H), 4.04–4.07 y 4.08–4.15 (dos m, 1H), 4.91–5.29 (tres m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.21–7.28 (m, 2H), 7.31–7.40 (m, 2H), 7.70 (s, 1H)			

Ejemplo biológico 1 clonación, expresión y purificación de proteína IDO humana

5 Los vectores de expresión para la proteína humana indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO) se prepararon por amplificación de un fragmento de 1219 pb de la secuencia presente en el vector pHID06His ADNc con los cebadores 5'-ggagcatgctaATGGCACACGCTATGGAAAAC- 3' y 5'-gagagatctACCTTCCTTCAAAGGGATTTC-3' y clonación del fragmento BglII-SphI de 1213 pb en pQE70 (Qiagen), para producir vector pQE70-hIDO. Esta construcción adiciona 2 aminoácidos adicionales y una etiqueta de 6-histidina en el extremo C-terminal de la proteína IDO humana natural mientras se conserva intacto el codón de iniciación natural y la secuencia de aminoácidos N-terminal. El alelo amplificado de IDO humana muestra dos polimorfismos con respecto a la secuencia depositada en el catálogo inventario P14902 de base de datos SwissProt. Estos polimorfismos resultan en un cambio de aminoácidos de P110S y E119G.

15 El plásmido pQE70-hIDO se transformó en células M15 (pREP4) (Qiagen) y los clones se seleccionaron en placas de agar LB suplementado con 50 µg/mL de carbenicilina y 30 µg/mL de kanamicina. La expresión de proteínas se llevó a cabo por el crecimiento de un cultivo durante la noche del clon/pQE70-hIDO M15pRep4 en 100 µL de LB suplementado con 100 µg/mL de carbenicilina, 50 µg/mL de kanamicina y 50 µg/mL de (medio LBCKT) de L-triptófano. 40 mL de este cultivo se inocularon en 750 mL de LBCKT durante 4 horas a 37 °C. Este cultivo se diluyó 1:10 en medio LBCKT y se cultivaron durante otras 2 horas a 37 °C hasta que OD600 fue mayor que 0.8. En este punto, se inocularon los cultivos con hemina a 7 µM y L-triptófano a 75 µg/mL y se incubaron a 37 °C, durante 2 h. La inducción de la expresión de la proteína se llevó a cabo complementando los cultivos con IPTG a 1 mM, PMSF a 200 µM, EDTA a 1 mM y L-triptófano a 50 µg/mL. La incubación se continuó durante otras 16 h a 25 °C. Las células se recogieron por centrifugación y los sedimentos celulares se lavaron con solución reguladora de PBS suplementada con PMSF 200 µM y EDTA 1 mM y se almacenaron a -80 °C hasta la purificación de proteínas.

El equivalente de 16 L de cultivo se procesó en un lote de purificación. Los pellets celulares se descongelaron, se resuspendieron en solución reguladora de fosfato de potasio 50 mM pH 7.0, PMSF 200 μ M, EDTA 1 mM, 1 mg/mL de lisozima a 10 mL por litro de cultivo bacteriano y se incubaron 30 minutos en hielo. Las células fueron lisadas por sonicación. Los lisados celulares se centrifugaron 20 min a 20000 g y el sobrenadante se filtró a través de filtros de 0.45 μ m. El sobrenadante filtrado se cargó en una columna de 60 mL de fosfocelulosa equilibrada con solución reguladora de fosfato de potasio 50 mM pH 6.5 (KPB) en 1–3 mL/min. La columna se lavó con 3 volúmenes de KPB 50 mM, 3 volúmenes de KPB 100 mM y la proteína se eluyó con 15 volúmenes de un gradiente lineal de KPB 100–500 mM. Las fracciones se recogieron y el ensayo de actividad de IDO se realizó mediante la medición de la producción de la quinurenina. Este se llevó a cabo mezclando 50 μ L de cada fracción con 100 μ L de mezcla de reacción para producir una concentración final de solución reguladora KPB 50 mM, ácido ascórbico 20 mM, 200 μ g/mL de catalasa, azul de metileno 20 μ M y 400 μ M L–triptófano. Las fracciones que demuestran la actividad de IDO se cargaron en una columna de purificación de Ni–NTA (15 mL). Esta columna de purificación de afinidad se lavó con 10 volúmenes de KPB 250 mM, NaCl 150 mM, imidazol 50 mM pH 8, y se eluyó con 10 volúmenes de solución reguladora que contiene KPB 250mM, NaCl 150 mM y un gradiente lineal de 50 a 250 mM de imidazol. Las fracciones recogidas se analizaron mediante ensayo enzimático de IDO descrito anteriormente y se combinaron las fracciones positivas y se concentraron por ultrafiltración y se dializaron contra una solución reguladora que contiene KPB 250 mM, 50% de glicerol. Este procedimiento produce ~ 8–10 mg de proteína pura (> 98%) con una actividad específica de 170 μ mol/h/mg.

Ejemplo Biológico 2 Prueba de compuestos inhibidores de IDO por ensayo enzimática de IDO

Los valores de IC_{50} para cada compuesto se determinaron mediante el ensayo de la actividad de IDO en una mezcla que contiene solución reguladora de fosfato de potasio 50 mM a pH 6.5; proteína IDO humano purificada 70 nM, L–triptófano 200 μ M, ascorbato 20 mM, azul de metileno 20 μ M, 0.1% de DMSO. Los inhibidores se diluyeron inicialmente en DMSO a 100 mM y se diluyeron en fosfato de potasio 50 mM, se adicionó a la mezcla de reacción a concentraciones finales que varían desde 1 mM a 5 nM y se preincubaron con la enzima durante 5 min a 25 °C. La reacción se inició mediante la adición de L–triptófano a 200 μ M y se incubó 15 min a 37 °C. La reacción se detuvo mediante la adición de 0.5 vol de ácido tricloroacético al 30% y se incubó 30 min a 60 °C para hidrolizar N–formilquinurenina a quinurenina. La reacción se centrifugó a 3400 g durante 5 min para eliminar la proteína precipitado y el sobrenadante se hizo reaccionar con 2% (p/v) de p–dimetilaminobenzaldehído en ácido acético. La reacción se incubó 10 min a 25 °C y se leyó a 480 nm en un espectrofotómetro. Las muestras de control sin inhibidor de IDO, o con ninguna enzima IDO o con los inhibidores de referencia 1–metil–triptófano (200 μ M) y menadiona (1.2 μ M) se utilizaron como controles para ajustar los parámetros de las regresiones no lineales necesarias para la determinación de la IC_{50} para cada compuesto. Las regresiones no lineales y la determinación de los valores de IC_{50} se realizaron utilizando el software GraphPad Prism 4. Los compuestos con una IC_{50} de menos de 500 μ M se consideraron como inhibidores activos en este ensayo.

Ejemplo biológico 3 Determinación de la actividad inhibidora de la IDO y toxicidad en ensayo quinurenina/IDO basado en células

Las células 293–T–REx™ (Invitrogen) expresar constitutivamente una proteína represora de unión de operador *tet* y se mantienen en DMEM, 10% de FBS, 1X penicilina + estreptomycin, L–glutamina 2 mM, 5 μ g/mL blasticidina a 37 °C con un 5% de CO₂ en la atmósfera de aire y por lo general se dividió antes de la confluencia. Se pasaron las células mediante el fraccionamiento del cultivo 1/10– mediante la eliminación de los medios por aspiración, el lavado 1X con PBS, incubación con 0.25% de tripsina/EDTA hasta que las células se separan, el desembolso de las células en medio de crecimiento fresco, y chapado en diluciones 1/10 en medio de crecimiento fresco. Para la crioconservación a largo plazo, las células se separan de la placa como se describe anteriormente, se recogen por centrifugación, se resuspendieron en medio de congelación (medio de crecimiento, 10% de DMSO), se almacenan en viales de crioconservación de 1.8 mL (~ 2–5 X 10⁶ células por vial), en tanques de almacenamiento de vapor de nitrógeno líquido.

Las líneas celulares 293 T–Rex™ que expresan IDO1– fueron generados por transfección estable del plásmido pcDNA–teto–IDO que expresan IDO humana o IDO de murino bajo el control del promotor de CMV–tet inducible por doxiciclina. Las células transfectadas se seleccionaron en un medio de DBZ (DMEM, 10% de FBS, 1X penicilina + estreptomycin, L–glutamina 2 mM, blasticidina 5 μ g/mL y 25 μ g/mL de zeocina) a 37 °C con un 5% de CO₂ en atmósfera de aire. Los clones individuales se aislaron mediante clonación por dilución límite de estas poblaciones. Estos clones se ensayaron para determinar la actividad de IDO y los clones que mostraban los niveles más altos de actividad IDO inducible por doxiciclina se utilizaron para los posteriores ensayos IDO basados en células.

Para configurar un ensayo de actividad basada en células de IDO, se recogieron células IDO–293–T–Rex y se resuspendieron en medio de DBZ en las 10⁶ células/mL, y se dividieron en placas de 96 pozos recubiertas con poli–D–lisina a 100,000 células por pozo. 100 μ L de medio neutro (medio DBZ, L–triptófano 200 μ M) o medio de inducción (medio neutro suplementado con doxiciclina 5 μ M) se adicionaron a las células y se incubó 28 horas a 37 °C. Después de que el período de inducción de IDO, el medio se retira y se sustituye con medio de inducción o neutro que contiene diferentes concentraciones de cada inhibidor (1 mM a 0,5 nM). Las células incubadas en medio neutro sirven como

control negativo del ensayo. Las células incubadas en medio de inducción y sin inhibidor sirven como el control positivo del ensayo. La incubación se lleva a cabo durante 16 horas a 37 °C en una incubadora de cultivo celular. 200 µL de medio se transfieren a placas de polipropileno de 96 pozos de fondo en U que contienen 25 µL de TCA al 30%, se incubaron 30 minutos a 60 °C y se centrifugaron a 3400 g durante 5 minutos. 150 µL del sobrenadante claro se transfiere a un placa de poliestireno de 96 pozos que contenía 50 µL de 4% (p/v) de p-dimetilaminobenzaldehído en ácido acético, se incubaron durante 10 min. La concentración de quinurenina se determina midiendo la absorbancia a 480 nm.

Para medir la toxicidad de cada compuesto después de 16 h de incubación con las células, la viabilidad celular se mide mediante un ensayo de WST- 1 (Roche) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En resumen, después de la incubación con cada compuesto, el medio se aspiró y se reemplazó con 100 µL de reactivo WST-1, y se incubó 30 min a 37 °C. La absorbancia a 540 nm se correlaciona con el número de células viables. La determinación de IC₅₀ (ensayo quinurenina) o LD₅₀ (ensayo WST-1) se lleva a cabo a través de análisis de regresión no lineal utilizando el software GraphPad Prism.

Ejemplo biológico 4 Inversión de la represión mediada porIDO de la proliferación de células T por inhibidores deIDO.

Los monocitos humanos fueron recogidos a partir de células mononucleares periféricas de leucoaféresis y cultivadas durante la noche a 10⁶ células/pozo en una placa de 96 pozos en medio RPMI 1640 suplementado con suero de ternera fetal al 10% y L-glutamina 2 mM. Las células adherentes se conservan y se cultivaron durante 7 días con 200 ng/mL de IL-4, 100 ng/mL de GM-CSF. Las células se maduraron durante 2 días con un cóctel de citoquinas que contiene TNF-α, IL-1β, IL-6 y PGE2 durante 2 días adicionales para inducir la maduración de células dendríticas. Al final de la maduración, las células débilmente adherentes se separaron por aspiración suave y se sembraron en placas de 96 pozos de fondo en V, a 5000 células/pozo. Estas células son > 80% deIDO + células dendríticas. Las células humanas alogénicas T (3x10⁵) de donantes normales se resuspendieron en RPMI 1640 suplementado con 100 a 200 U/mL de IL-2 y 100 ng/mL de anticuerpo anti-CD3 y se adicionaron a los pozos. Se adicionaron diluciones en serie de compuestos IDO disueltos en RPMI libre de rojo de fenol para producir una concentración final de inhibidores deIDO entre 500 nM y 1 µM. Después de la incubación durante 2-4 días, la proliferación de células T se midió por ensayo de incorporación de BrdU después de un pulso durante la noche con mezcla de marcación BrdU (Roche Molecular Biochemicals). Al final del pulso, las células se fijaron y se incubaron con anticuerpo anti-BrdU-POD 100 µL/pozo siguiendo las instrucciones del fabricante. Las placas se leyeron en un lector de microplacas.

Alternativamente, el ensayo de los inhibidores deIDO en un modelo de ratón *in vitro* en la supresión mediada porIDO de proliferación de células T se realiza mediante el siguiente procedimiento. Los ratones C57B16 se inoculan con 1x10⁶ células tumorales B78H1-GMCSF en el flanco derecho. Después de 10-12 días, el drenaje del tumor de ganglios linfáticos se recogen y las células se tiñeron con anticuerpos monoclonales anti-CD11c y anti-B220. Las células están ordenadas por clasificación de células activadas por fluorescencia de alta velocidad y las células dendríticas plasmacitoides el CD11c +/B220 se recogen y se sembraron a 2000 células/pozo en placas de 96 pozos de fondo en V. Los esplenocitos se recogen de los ratones transgénicos BM3 (en el fondo CBA) y se recogieron por enriquecimiento de lana de nylon. Las células BM3 T (10⁵ células/pozo) se adicionan a cada pozo en 200 µL de RPMI, 10% de FCS, β-mercaptoetanol 50 µM. Alternativamente, las células T se obtienen a partir de bazo de ratones transgénicos OT-I y se adicionan al cultivo en combinación con el péptido OVA. Los inhibidores deIDO se adicionan disueltos en RPMI a concentraciones finales que van desde 1 mM a 10 nM. Después de 3 días de estimulación, las células se sometieron a un pulso por 16 h con BrdU o ³H-timidina. Las células se recogieron, se fijaron y se ensayaron para la incorporación de BrdU siguiendo las instrucciones del fabricante del kit de la marcación de BrdU (Roche Diagnostics). Si se utiliza ³H-timidina para medir la proliferación de células T, las células se recogen y el recuento de dpm se mide en un contador de centelleo siguiendo procedimientos ampliamente conocidos en la técnica. Las células CD11c+ de control tomadas desde el nodo linfático contralateral o células CD11c +/ B220- (población deIDO) de la TDLN se utilizan como control positivo de proliferación.

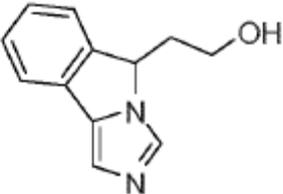
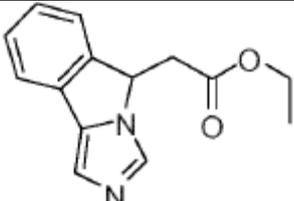
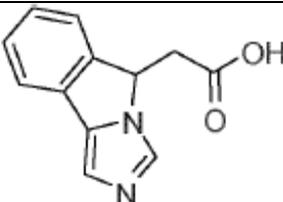
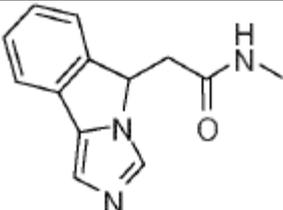
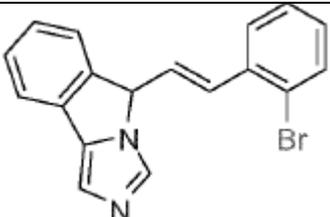
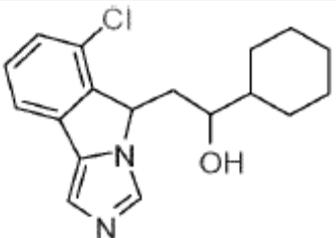
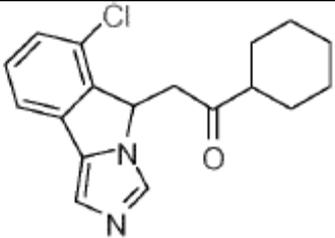
Ejemplo biológico 5 Valor farmacológico

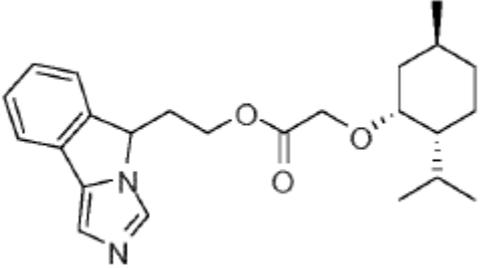
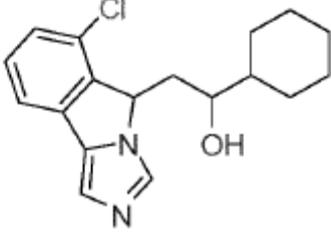
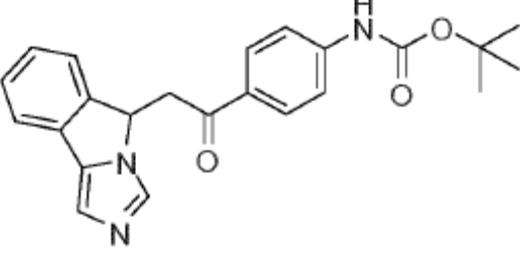
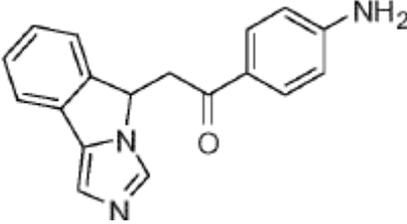
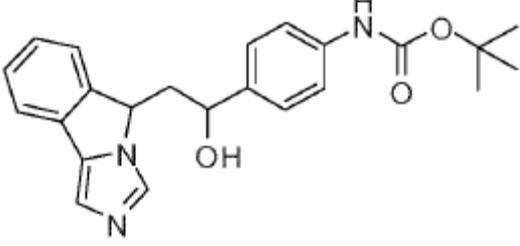
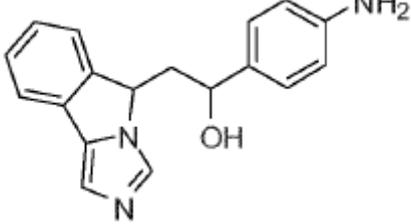
Los valores farmacológicos probados en los compuestos ensayados de acuerdo con uno o más de los ejemplos anteriores en la siguiente tabla, incluyendo,

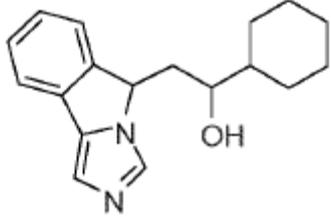
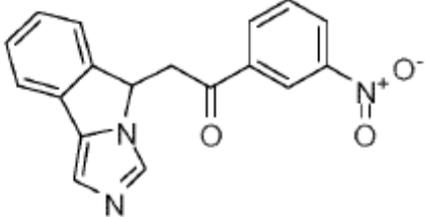
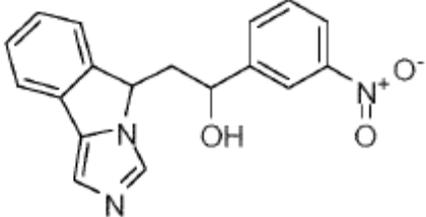
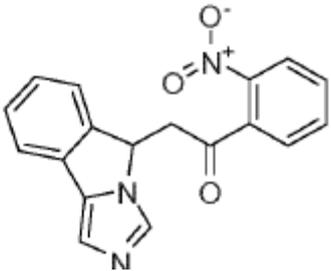
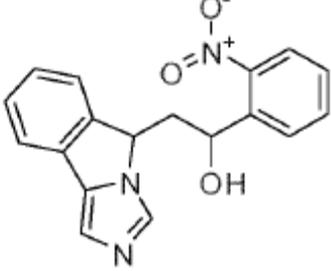
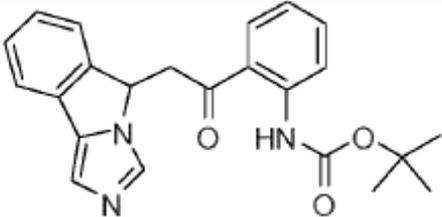
IC₅₀ deIDO humana: esta es la concentración del compuesto a la que se observa el 50% de la actividad enzimática utilizando IDO humana recombinante en las condiciones de ensayo descritas en uno de los ejemplos;

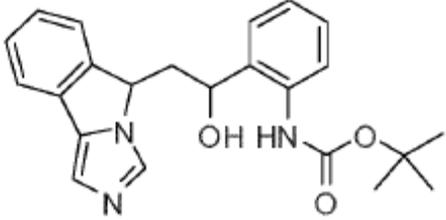
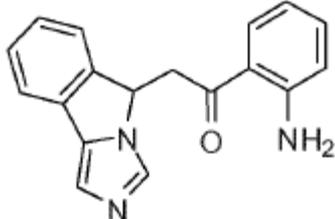
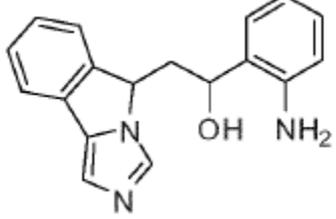
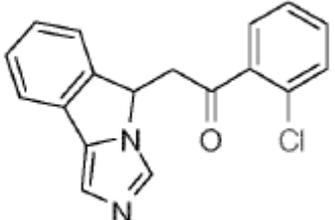
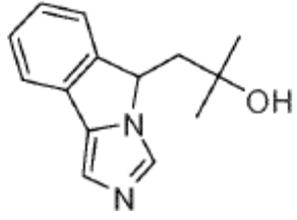
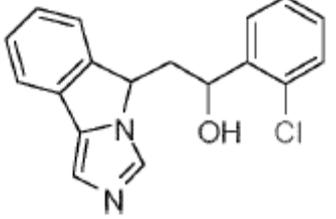
Se reportan los valores de IC₅₀ en rangos: A: <1 µM, B: 1 – 10 µM, C: 10 – 100 µM; D: > 100 µM.

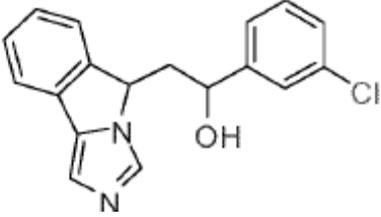
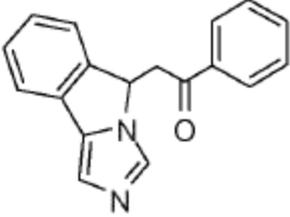
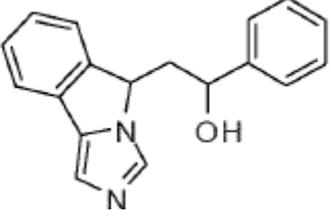
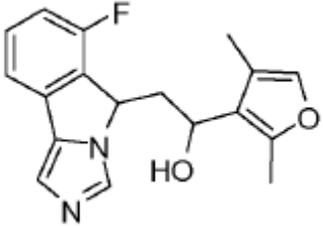
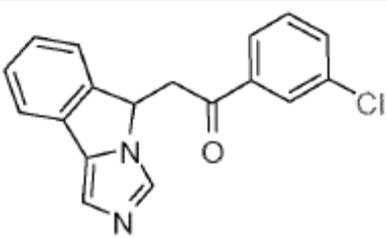
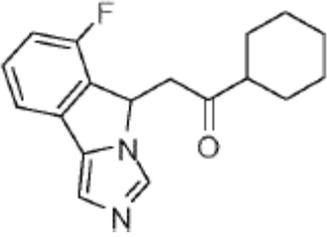
No.	Estructura	Nombre	hIDO IC ₅₀
-----	------------	--------	-----------------------

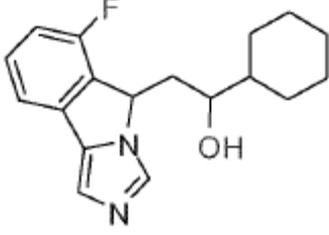
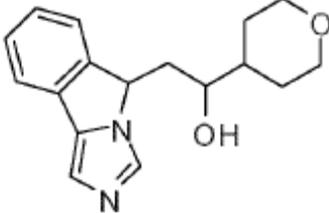
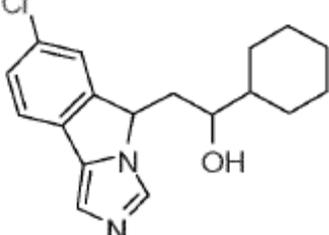
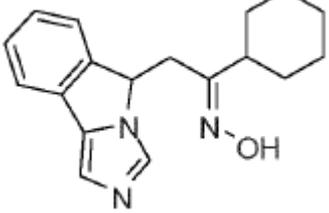
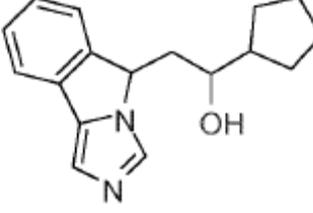
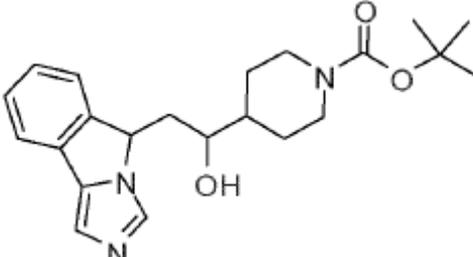
1254		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	B
1256		etil 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)acetato	B
1258		ácido 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)acético	D
1259		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-N-metilacetamida	D
1273		(E)-5-(2-bromostiril)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol	C
1286		2-(6-cloro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-ciclohexiletanol	A
1287		2-(6-cloro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-ciclohexiletanona	B

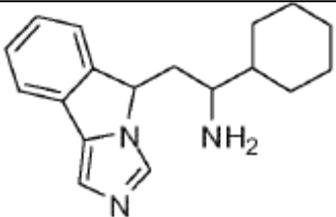
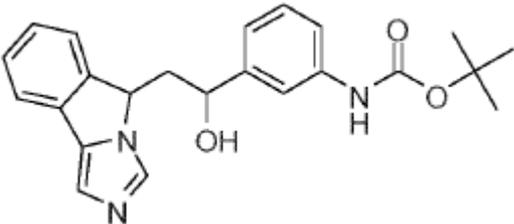
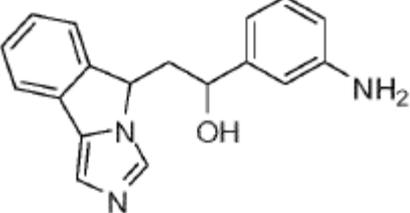
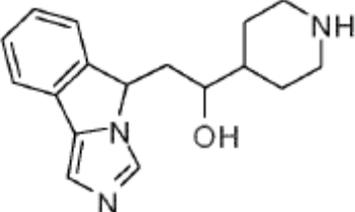
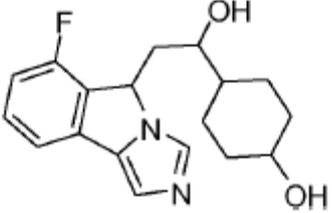
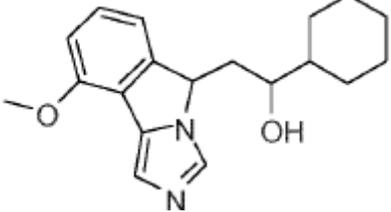
1288		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil 2-(((1R,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)acetato	B
1299		2-(6-cloro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-ciclohexiletanol	A
1300		tert-butil (4-(2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)acetil)fenil)carbamato	B
1301		1-(4-aminofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanona	C
1302		tert-butil (4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)fenil)carbamato	A
1303		1-(4-aminofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	C

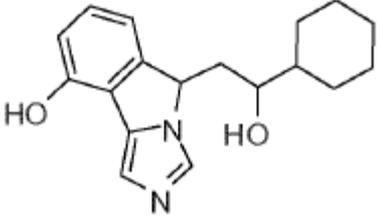
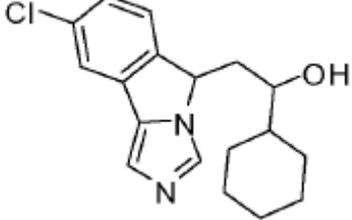
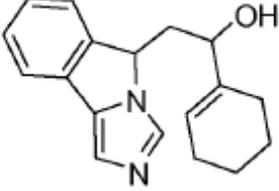
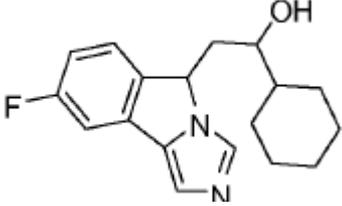
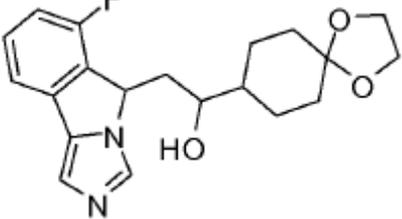
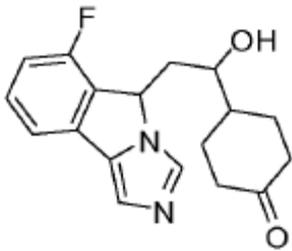
1304		1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	A
1306		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(3-nitrofenil)etanona	B
1307		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(3-nitrofenil)etanol	A
1326		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(2-nitrofenil)etanona	B
1327		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(2-nitrofenil)etanol	A
1328		tert-butil (2-(2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)acetil)fenil)carbamato	B

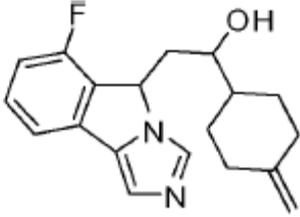
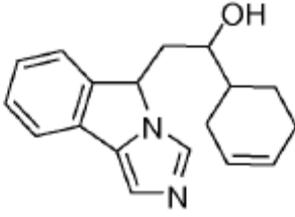
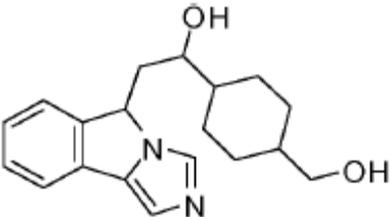
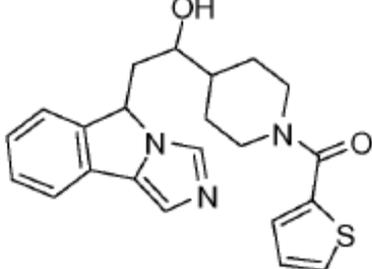
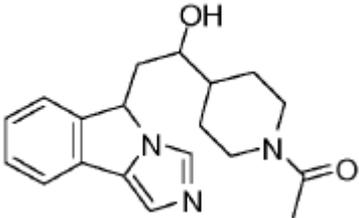
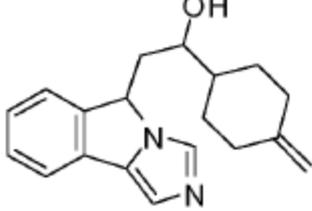
1329		tert-butil (2-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)fenil)carbamato	B
1330		1-(2-aminofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanona	B
1331		1-(2-aminofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	A
1334		1-(2-clorofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanona	B
1335		1-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-2-metilpropan-2-ol	B
1336		1-(2-clorofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	A

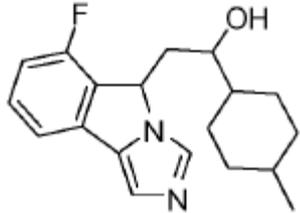
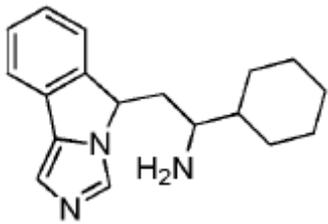
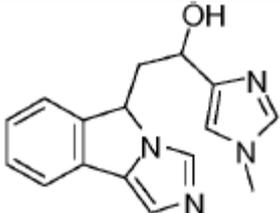
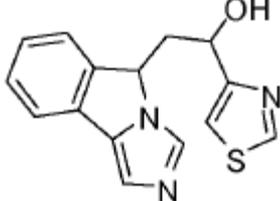
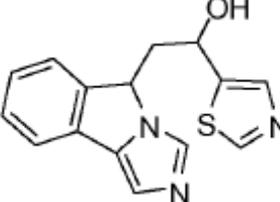
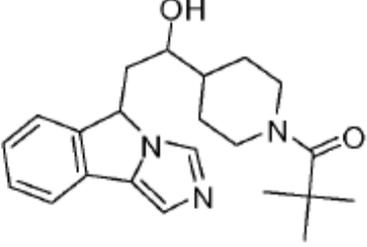
1343		1-(3-clorofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	A
1348		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-feniletanona	B
1349		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-feniletanol	A
1352		1-(2,4-dimetilfuran-3-il)-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;	B
1353		1-(3-clorofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanona	B
1356		1-ciclohexil-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanona	B

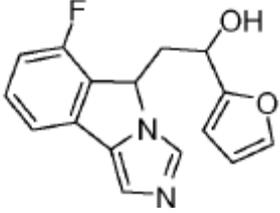
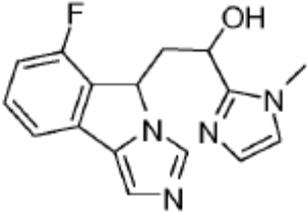
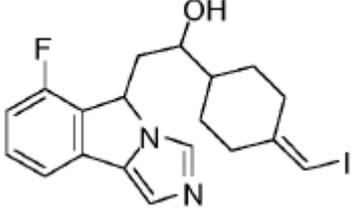
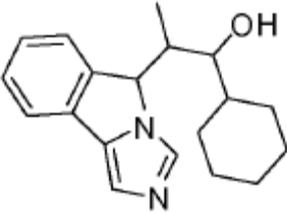
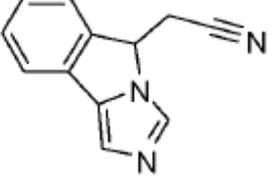
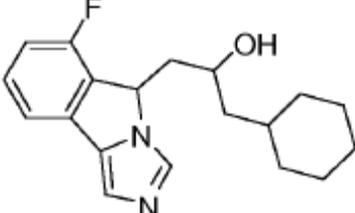
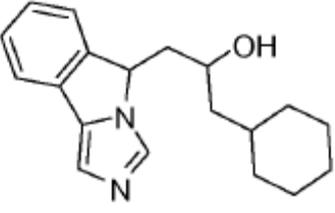
1357		1-ciclohexil-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	A
1358		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol	A
1359		2-(7-cloro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-ciclohexiletanol	A
1360		(Z)-1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanona oxima	B
1362		1-ciclopentil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	A
1363		tert-butil 4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxilato	A

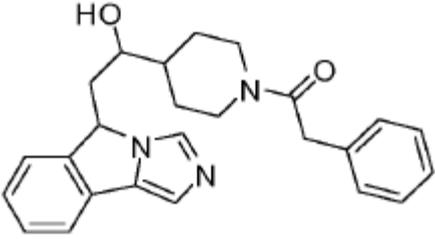
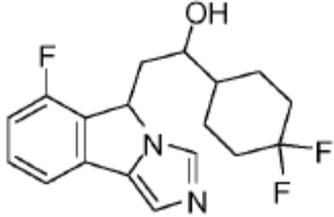
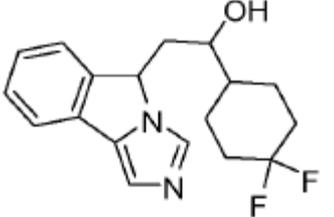
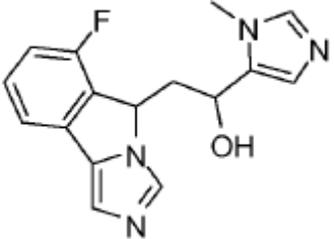
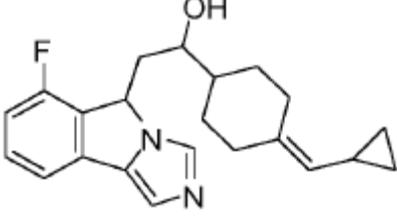
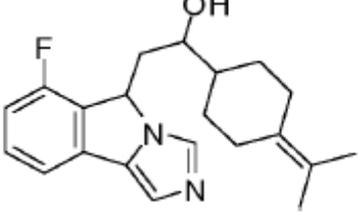
1364		1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanamina	B
1367		tert-butil (3-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)fenil)carbamato	B
1369		1-(3-aminofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	B
1370		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(piperidin-4-il)etanol	D
1371		4-(2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil)ciclohexanol;	A
1372		1-ciclohexil-2-(9-metoksi-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	C

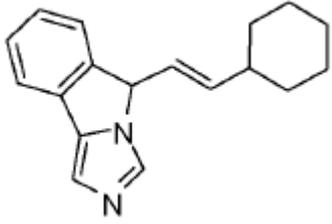
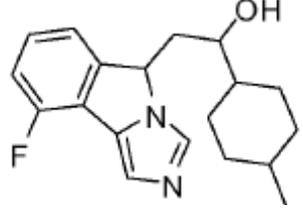
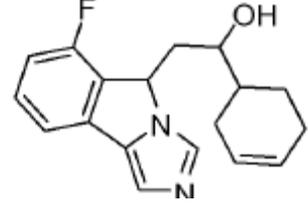
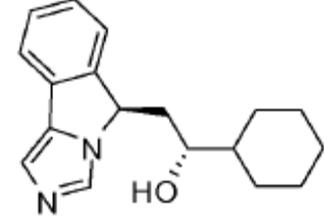
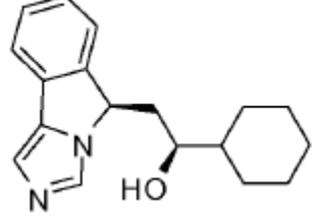
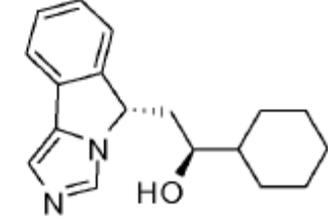
1373		5-(2-ciclohexil-2-hidroxietyl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-9-ol	C
1374		2-(8-cloro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-ciclohexiletanol;	B
1375		1-(ciclohex-1-en-1-il)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;	B
1376		1-ciclohexil-2-(8-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;	B
1378		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)etanol;	B
1379		4-(2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxietyl)ciclohexanona;	A

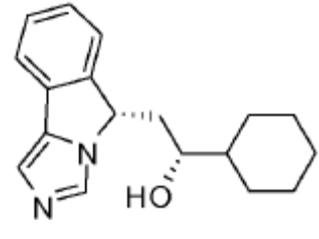
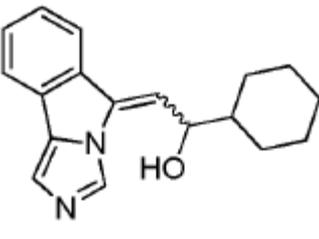
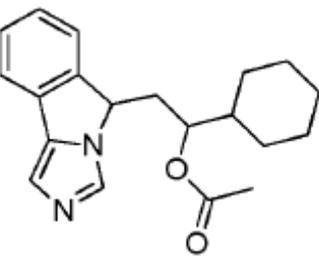
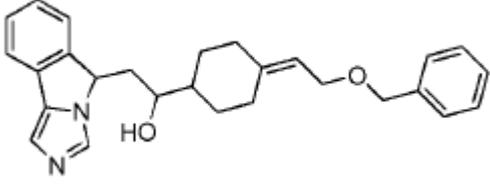
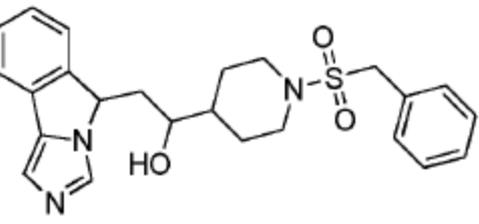
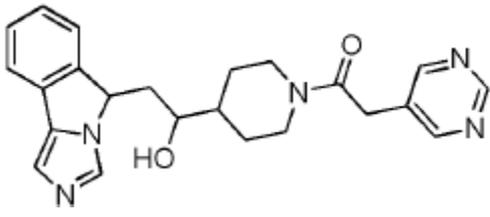
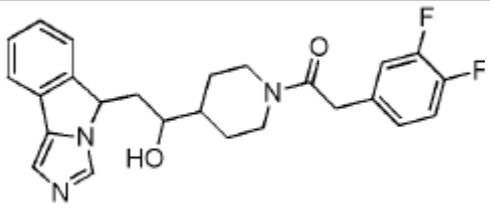
1381		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-metilenociclohexil)etanol;	A
1382		1-(ciclohex-3-en-1-il)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;	A
1383		1-(4-(hidroximatil)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;	A
1384		(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)(tiofen-2-il)metanona;	A
1385		1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)etanona;	B
1386		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-metilenociclohexil)etanol;	A

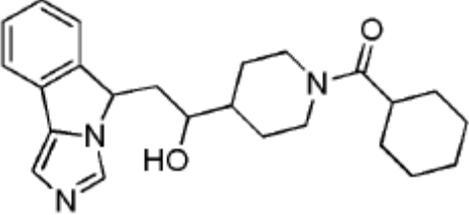
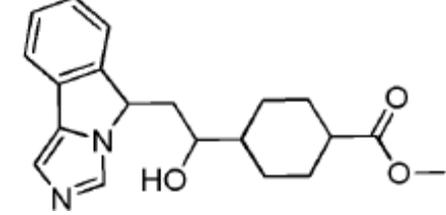
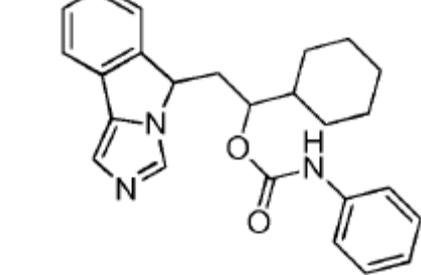
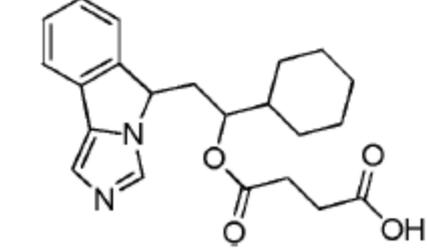
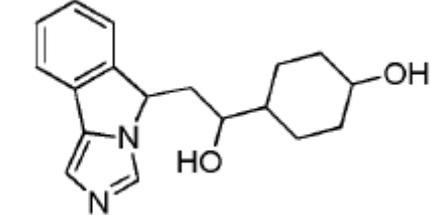
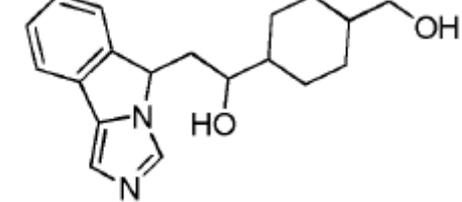
1387		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-metilciclohexil)etanol;	A
1388		1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanamina	B
1389		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etanol;	D
1390		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(tiazol-4-il)etanol;	C
1391		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(tiazol-5-il)etanol;	B
1392		1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona;	B

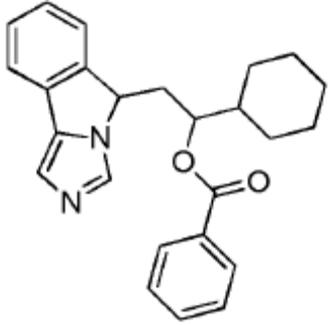
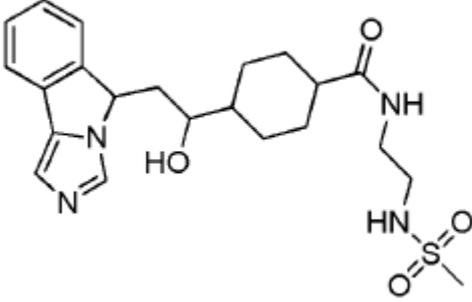
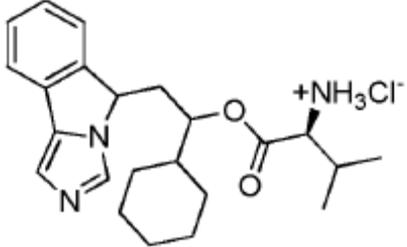
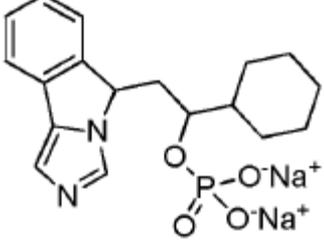
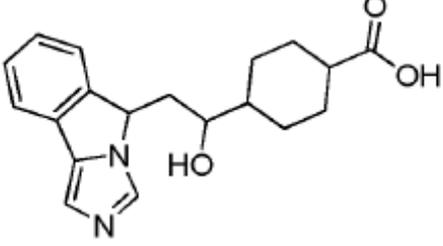
1393		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(furan-2-il)etanol;	B
1394		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etanol;	C
1398		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-(yodometileno)ciclohexil)etanol;	A
1400		1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)propan-1-ol;	B
1402		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)acetoniitrilo;	C
1403		1-ciclohexil-3-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)propan-2-ol;	A
1404		1-ciclohexil-3-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)propan-2-ol;	A

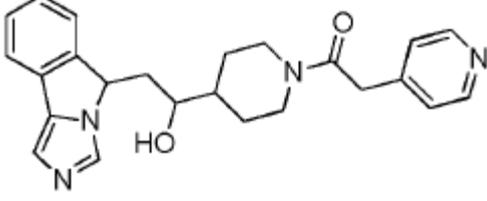
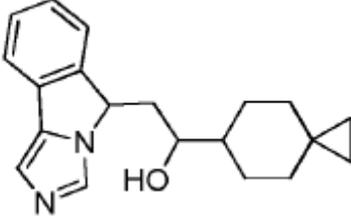
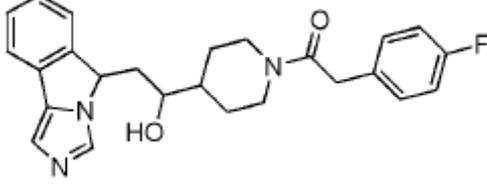
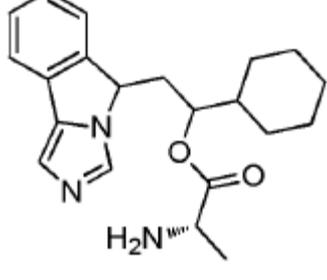
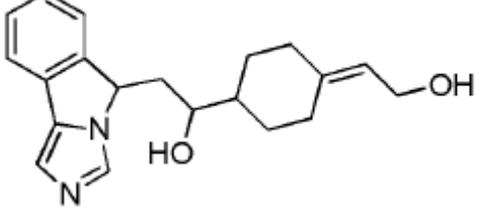
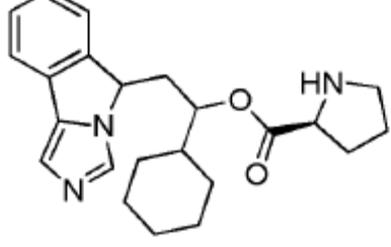
1405		<p>1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-feniletanona;</p>	A
1406		<p>1-(4,4-difluorociclohexil)-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;</p>	A
1407		<p>1-(4,4-difluorociclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;</p>	A
1409		<p>2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etanol;</p>	C
1410		<p>1-(4-(ciclopropilmetileno)ciclohexil)-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;</p>	A
1411		<p>2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-(propan-2-ilideno)ciclohexil)etanol;</p>	A

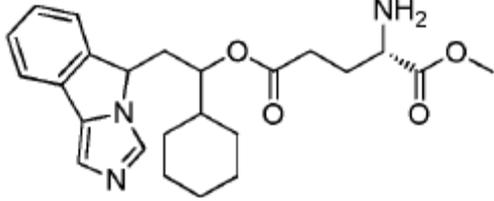
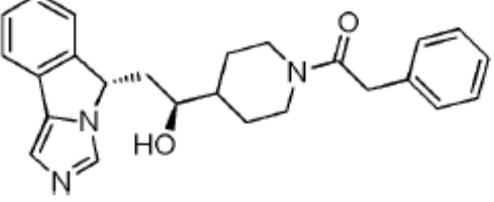
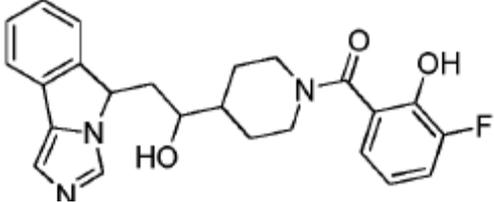
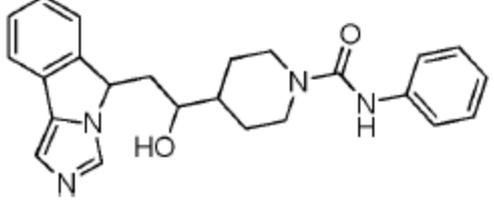
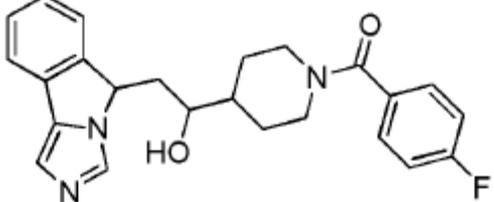
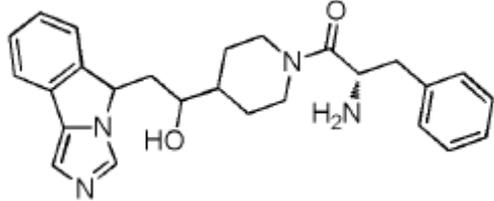
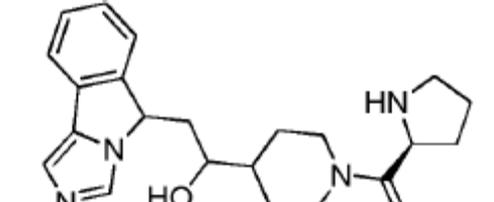
1412		(E)-5-(2-ciclohexilvinil)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol;	A
1413		2-(9-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-metilciclohexil)etanol;	A
1414		1-(ciclohex-3-en-1-il)-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;	A
1415		(R)-1-ciclohexil-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	B
1416		(S)-1-ciclohexil-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	B
1417		(S)-1-ciclohexil-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	A

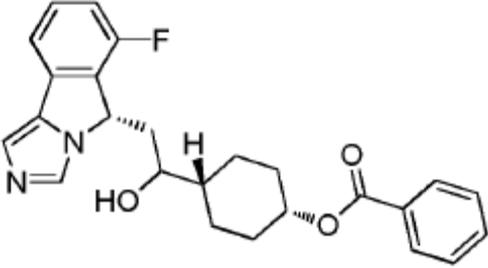
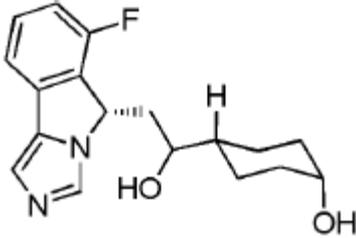
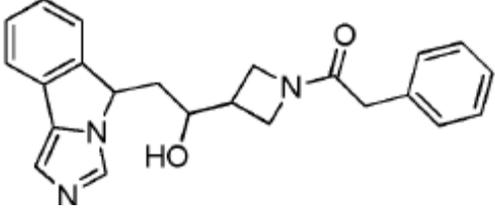
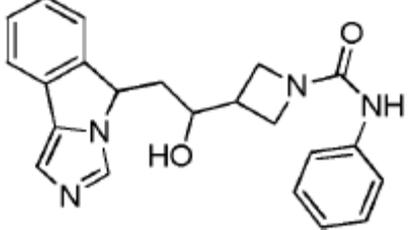
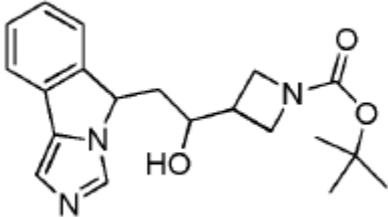
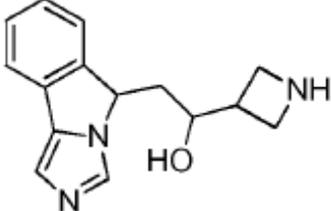
1418		(R)-1-ciclohexil-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	A
1419		1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-ilideno)etanol	B
1420		1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)acetato de etilo	C
1421		1-(4-(2-(benciloxi)etilideno)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	A
1422		1-(1-(bencilsulfonil)piperidin-4-il)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	A
1423		1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)etanona	A
1424		2-(3,4-difluorofenil)-1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)etanona	A

1425		ciclohexil(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)metanona	A
1426		metil 4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil) ciclohexanocarboxilato	A
1427		1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil fenilcarbamato	B
1428		ácido 4-(1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etoxi)-4-oxobutanoico	B
1429		4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexanol	A
1430		1-(4-(hidroximatil)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	A

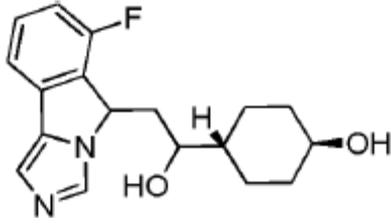
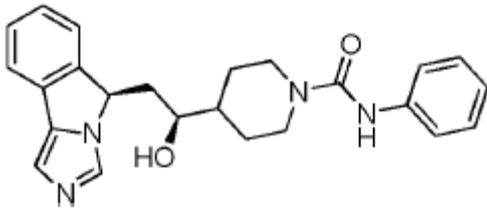
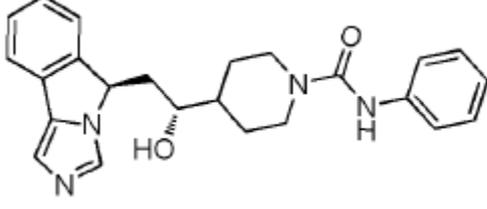
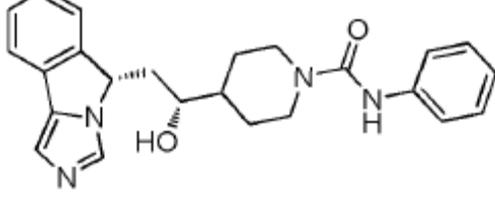
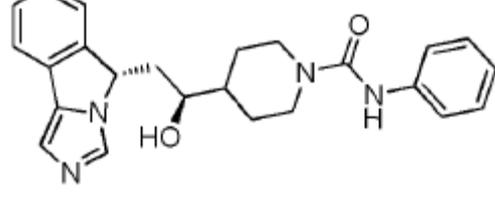
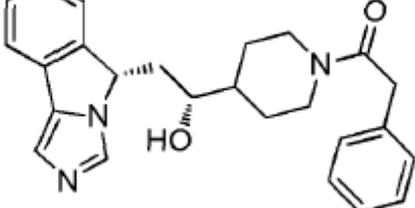
1431		1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil benzoato	C
1432		4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-(2-(metilsulfonamido)etil)ciclohexanocarboxamina	B
1433		(2S)-1-(ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etoxi)-3-metil-1-oxobutan-2-aminio cloruro	C
1434		sodio 1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil fosfato	A
1436		4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexanoácido carboxílico	B

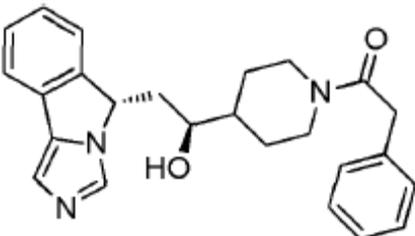
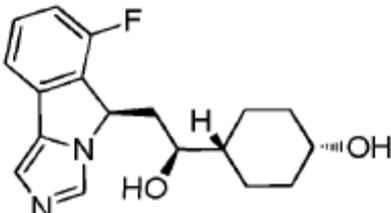
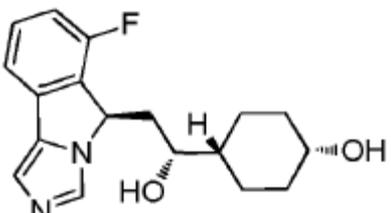
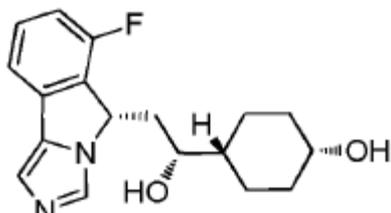
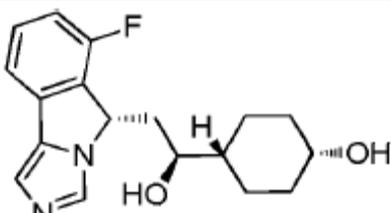
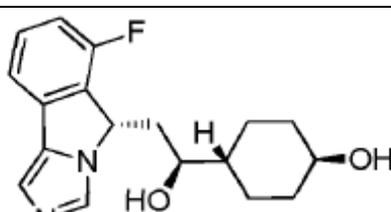
1437		1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)etanona	A
1438		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(espiro[2.5]octan-6-il)etanol	C
1439		2-(4-fluorofenil)-1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)etanona	A
1440		(2S)-1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil 2-aminopropanoato	C
1441		1-(4-(2-hidroxietilideno)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	A
1442		(2S)-1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil pirrolidina-2-carboxilato	B

<p>1443</p>		<p>(2S)-5-(1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil) 1-metil 2-aminopentanoato</p>	<p>C</p>
<p>1447</p>		<p>1-(4-((S)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-feniletanona</p>	<p>A</p>
<p>1448</p>		<p>(3-fluoro-2-hidroxifenil)(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)metanona</p>	<p>A</p>
<p>1449</p>		<p>4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-fenilpiperidina-1-carboxamina</p>	<p>A</p>
<p>1450</p>		<p>(4-fluorofenil)(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)metanona</p>	<p>B</p>
<p>1451</p>		<p>(2S)-2-amino-1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona</p>	<p>B</p>
<p>1454</p>		<p>(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)((S)-pirrolidin-2-il)metanona</p>	<p>D</p>

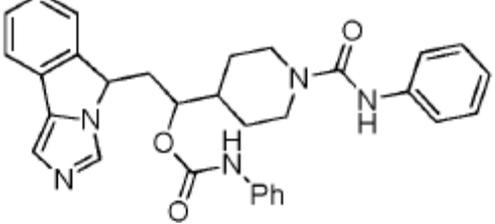
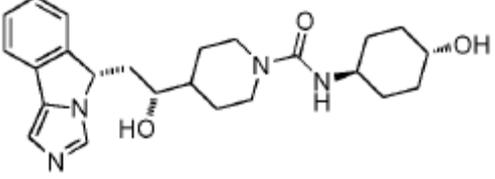
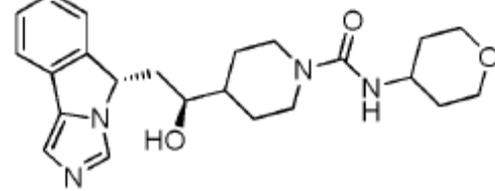
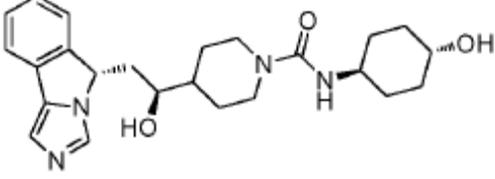
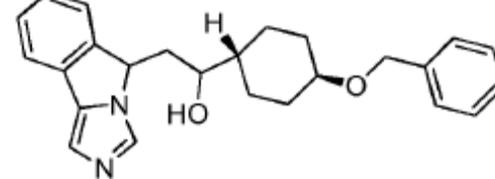
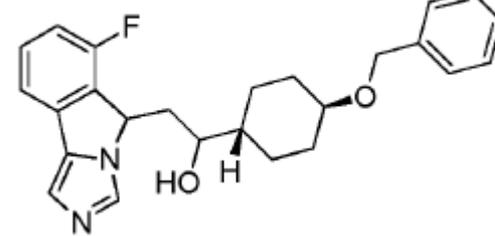
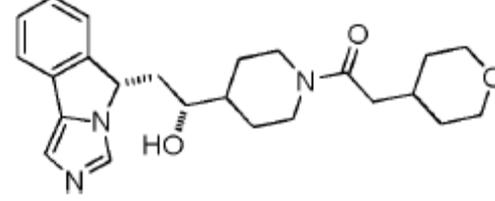
1455		(1R,4s)-4-(2-((S)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxietyl)ciclohexil benzoato	A
1456		(1R,4s)-4-(2-((S)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxietyl)ciclohexanol	A
1458		1-(3-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)azetidina-1-il)-2-feniletanona	A
1459		3-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-fenilazetidina-1-carboxamina	A
1460		tert-butil 3-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)azetidina-1-carboxilato	A
1461		1-(azetidina-3-il)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	C

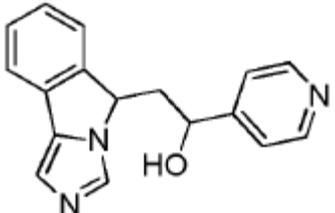
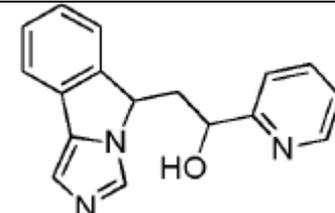
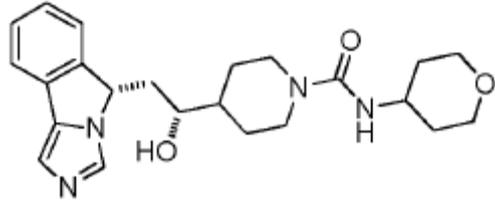
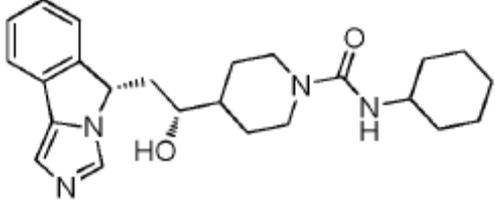
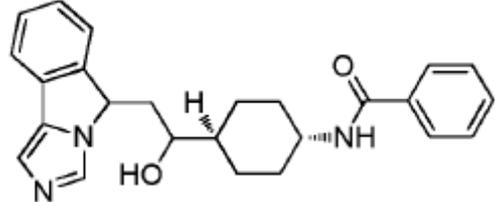
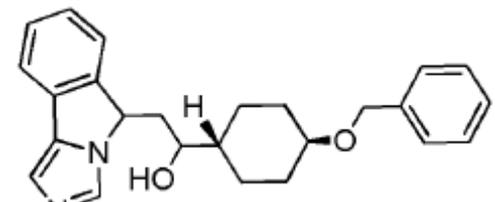
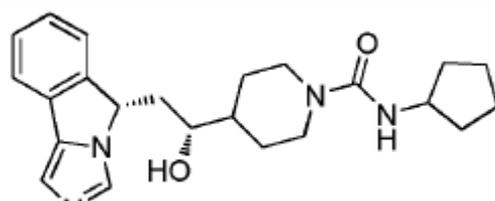
1469		tert-butil 4-((S)-1-hidroxi-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxilato	B
1470		tert-butil 4-((R)-1-hidroxi-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxilato	B
1471		tert-butil 4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxilato	A
1472		tert-butil 4-((S)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxilato	A
1473		1-((1s,4s)-4-(benciloxi)ciclohexil)-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	A
1474		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(piridin-3-il)etanol	B

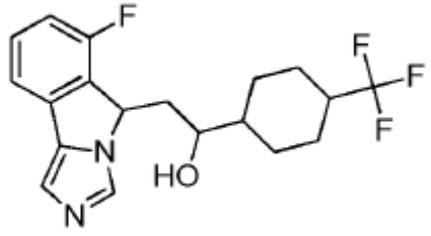
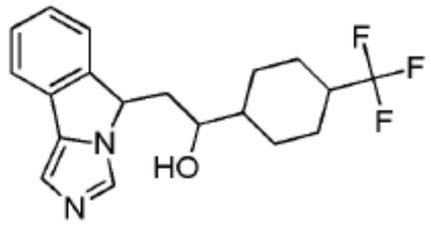
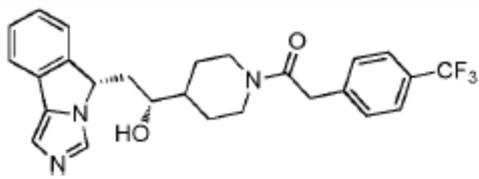
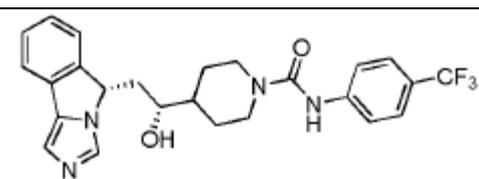
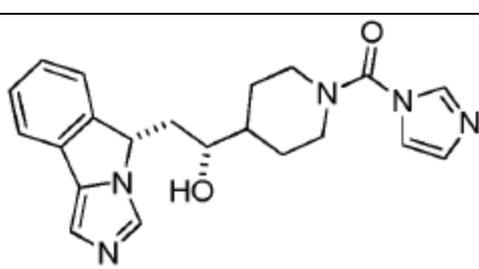
1475		(1r,4r)-4-(2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)-1-hidroxi)etil)ciclohexanol	A
1476		4-((S)-1-hidroxi-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)etil)-N-fenilpiperidina-1-carboxamina	B
1477		4-((R)-1-hidroxi-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)etil)-N-fenilpiperidina-1-carboxamina	B
1478		4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)etil)-N-fenilpiperidina-1-carboxamina	A
1479		4-((S)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)etil)-N-fenilpiperidina-1-carboxamina	A
1480		1-(4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)etil)piperidin-1-il)-2-feniletanona	A

1481		1-(4-((S)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-feniletanona	A
1482		(1R,4s)-4-((S)-2-((R)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil)ciclohexanol	B
1483		(1S,4s)-4-((R)-2-((R)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil)ciclohexanol	B
1484		(1S,4s)-4-((R)-2-((S)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil)ciclohexanol	A
1485		(1R,4s)-4-((S)-2-((S)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil)ciclohexanol	A
1486		(1S,4r)-4-((S)-2-((S)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil)ciclohexanol	A

1487		(1S,4r)-4-((S)-2-((R)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)-1-hidroxi-etil)ciclohexanol	B
1488		(1R,4r)-4-((R)-2-((S)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)-1-hidroxi-etil)ciclohexanol	A
1489		(1R,4r)-4-((R)-2-((R)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)-1-hidroxi-etil)ciclohexanol	B
1490		1-(4-((S)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)etil)piperidin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanona	A
1491		1-(4-((R)-1-hidroxi-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)etil)piperidin-1-il)-2-feniletanona	B
1492		N-((1s,4s)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)etil)ciclohexil)benzamida	A
1493		1-(4-((S)-1-hidroxi-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)etil)piperidin-1-il)-2-feniletanona	B

1494		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)-1-(1-(phenylcarbamoyl)piperidin-4-yl)etil fenilcarbamato	C
1495		4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)etil)-N-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)piperidina-1-carboxamina	A
1496		4-((S)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)etil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidina-1-carboxamina	A
1497		4-((S)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)etil)-N-((1R,4S)-4-hidroxiciclohexil)piperidina-1-carboxamina	A
1498		1-((1R,4r)-4-(benciloxi)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)etanol	A
1499		1-((1R,4r)-4-(benciloxi)ciclohexil)-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)etanol	A
1500		1-(4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)etil)piperidin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanona	A

1501		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)-1-(pyridin-4-yl)etanol	A
1502		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)-1-(pyridin-2-yl)etanol	B
1503		4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidina-1-carboxamina	A
1504		N-ciclohexil-4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxamina	A
1505		N-((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)benzamida	A
1506		1-((1r,4r)-4-(benciloxi)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol	A
1507		N-ciclopentil-4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxamina	A

1508		2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)-1-(4-(trifluorometil)ciclohexil)etanol	A
1509		2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-yl)-1-(4-(trifluorometil)ciclohexil)etanol	A
1511		1-(4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanon	A
1512		4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-1-carboxamina	A
1513		(4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)(1H-imidazol-1-il)metanon	

Ejemplo biológico 6 Ensayo *in vivo* de los inhibidores de IDO para la actividad antitumoral en combinación con agentes quimioterapéuticos

- 5 La eficacia antitumoral *in vivo* se puede probar usando protocolos de aloinjertos tumorales modificadas. Por ejemplo, se ha descrito en la literatura que la inhibición de IDO puede actuar en sinergia con quimioterapia citotóxica en ratones inmunocompetentes. Debido a las diferentes susceptibilidades de diferentes líneas de células tumorales a fármacos quimioterapéuticos y a rechazo inmune mediado, cada inhibidor de IDO se prueba solo y en combinación con 2 fármacos quimioterapéuticos diferentes en 4 modelos en animales de tumores diferentes, representado por 4 líneas de células tumorales de ratón diferentes, de diferente origen tisular (carcinoma colorrectal, de vejiga, de mama y de pulmón), implantado por vía subcutánea en cepas de ratones singénicos. Estas líneas celulares han sido seleccionadas en base a su susceptibilidad conocida a fármacos quimioterapéuticos, su respuesta parcial a los inhibidores de IDO como agentes individuales, su presunto patrón de expresión de IDO de acuerdo a su tejido de origen, y su capacidad para provocar una reacción inmune.
- 10

Para todos los modelos de tumores animales, 2 fármacos quimioterapéuticos diferentes son probados en grupos separados de ratones de acuerdo con la siguiente lista: 1] tumor LLC: ciclofosfamida y paclitaxel; 2] tumor EMT6: ciclofosfamida y paclitaxel; 3] tumor CT26: ciclofosfamida y doxorubicina; y 4] tumor MB49: ciclofosfamida y gemcitabina.

5 Se utilizan los siguientes fármacos quimioterapéuticos, a las dosis indicadas. La dosis máxima tolerada por los siguientes agentes quimioterapéuticos en ratones depende de la formulación, la concentración, la frecuencia de administración, vía de administración y número de dosis. Los fármacos quimioterapéuticos administrados en conjunción con cada fármaco inhibidor de IDO son: 1] Paclitaxel: 20 mg/kg/día i.p., cada 4 días, 4 veces (q4dx4) (en Cremophor); 2] Doxorubicina: 5 mg/kg, una vez a la semana durante 3 semanas (q7dx3); 3] Ciclofosfamida (CTX): 100 mg/kg, i.p., cada 4 días, 4 veces (q4dx4); 4] Gemcitabina: 80 mg/kg cada 4 días, 4 veces, i.p. (q4dx4).

Todos los animales reciben una inyección subcutánea de una dosis de formación de tumor de células tumorales vivas (~50000 – 1000000 células) suspendidas en 0.1 mL de PBS o solución salina en el día 1. Las formas de inyección subcutánea un tumor localizado que permite la vigilancia del crecimiento del tumor durante hora.

15 Para imitar el efecto de los fármacos inhibidores de IDO como composiciones terapéuticas, la administración de fármacos inhibidores de IDO comienza en el día 5–8 después de la inoculación del tumor. La dosificación, vía de administración, la frecuencia de dosificación varía de acuerdo con el perfil de toxicidad y farmacocinética de cada fármaco. La duración del tratamiento es de 2 semanas. Más preferiblemente, el fármaco se administra de forma continua a través de una sonda oral o disolución en el agua de bebida. Alternativamente, pellets de liberación lenta subcutáneos o bombas osmóticas que contienen 100 mg de cada fármaco se implantan bajo la piel por el procedimiento quirúrgico. El fármaco inhibidor de IDO se administra a la dosis máxima tolerada o a una concentración que corresponde a la LD₅₀.

25 Para probar la actividad antitumoral de los compuestos 1357 y 1304, se inyectaron por vía subcutánea células tumorales murino 200000 LLC en ratones C57B16 singénicos en el día 0. Cada grupo para tratamiento consta de 10 ratones. En el día 7, una vez que se establece el tumor y la expresión de IDO se induce en las células dendríticas plasmacitoides en el tumor ganglios linfáticos de drenaje, un grupo de 10 ratones fueron implantados quirúrgicamente (subcutáneamente y en el flanco opuesto al tumor), con bombas osmóticas cargadas con 200 μ L de una solución de 30 mg/mL de los compuestos 1357 o 1304 en Cremaphor: EtOH: solución salina (10:10:80). Estas bombas liberan 1 μ L de solución por hora durante un periodo de 8 días, logrando una concentración plasmática en estado estacionario del fármaco de ~ 0.5–3 micromolar. A partir de los días 15 a 24 las administraciones de compuestos continuaron a través de dos s.c. dosis diarias de 1 mg cada una. En el caso del compuesto 1304, los ratones fueron tratados opcionalmente con ciclofosfamida 100 mg/kg por inyección intraperitoneal en los días 9, 13 y 15 post-inoculación del tumor, ya sea como un agente único o en combinación con el compuesto de 1304. Los resultados de estas pruebas indican que los compuestos 1357 y 1304 tienen un efecto antitumoral significativo ya sea como agente único o cuando se administra en combinación con quimioterapia. El efecto terapéutico se observa como una tasa reducida de crecimiento del tumor, que tiene un impacto en el tiempo medio de supervivencia y en la fracción de supervivencia global.

35 Se estudió el volumen medio del tumor con el tiempo de dos grupos de 10 ratones cada uno. El grupo de control se trató con vehículo, mientras que los grupos de tratamiento recibieron bombas osmóticas con el compuesto 1357 como se describió anteriormente. Los volúmenes de los tumores se ajustaron a una ecuación de crecimiento exponencial y los parámetros ajustados se compararon utilizando el software GraphPad. Los datos indican unas diferencias estadísticamente significativas entre las dos curvas ($p < 0.0001$).

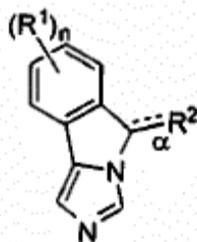
Se generó un gráfico de supervivencia de los mismos grupos de ratones descritos inmediatamente antes. La prueba de rango logarítmico indica una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo medio de supervivencia cuando los animales fueron tratados con el compuesto 1357 como agente único.

45 Se estudió el volumen medio del tumor con el tiempo de los cuatro grupos de 10 ratones cada uno. El grupo de control se trató con vehículo, mientras que los grupos de tratamiento recibieron cualquiera quimioterapia ciclofosfamida, bombas osmóticas con el compuesto 1304, o una terapia de combinación de ciclofosfamida con el compuesto de 1304. Los datos muestran que este tumor es muy sensible a los efectos del tratamiento con el compuesto 1304 ya sea como un agente único o en combinación con quimioterapia.

50 Se generó un gráfico de supervivencia de los mismos grupos de ratones descritos inmediatamente antes. La prueba de rango logarítmico indicó una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo medio de supervivencia cuando los animales fueron tratados con el compuesto 1304, ya sea como un agente único o en combinación con ciclofosfamida. La fracción de supervivencia a largo plazo observada para el tratamiento con 1304 es excepcionalmente alta, con 70 a 80% de los ratones que son libres de tumores después de 60 días.

Reivindicaciones

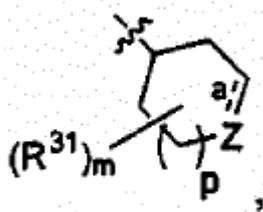
1. Un compuesto de la fórmula,



o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde

- 5 el enlace α es un enlace doble o sencillo;
 n es 0, 1, 2, 3, o 4;
- cada R^1 es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-OR$, $-N(R)_2$, $-SR$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)R$, $-S(O)R$, $-S(O)OR$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2OR$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, o $-N(R)C(O)N(R)_2$;
- 10 R^2 es $-\text{alquilo } C_{1-4}-R^A$ o $-\text{alqueno } C_{2-4}-R^3$ cuando el enlace α es un enlace sencillo; y
 R^2 es $=C(H)R^A$ cuando el enlace α es un enlace doble;
- en donde
 R^A es $-\text{CN}$, $-\text{C(O)R}^3$, $-\text{C(O)OR}^3$, $-\text{C(O)N(R}^3)(R^C)$, $-\text{C(OR}^B)(R^3)(R^C)$, $-\text{C(NHR}^B)(R^3)(R^C)$, o $-\text{C(=N-OR}^C)R^3$,
- en donde
- 15 R^B es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-\text{alquilo } C_{1-6}-R^{B1}$, $-\text{C(O)R}^3$, $-\text{C(O)N(H)R}^3$, o $-\text{S(O)}_2R^3$, $-\text{C(O)(CH}_2)_{1-4}\text{COOR}$, $-\text{C(O)(CH}_2)_{1-4}\text{(NR)COOR}$, $-\text{C(O)CH(NH}_2)(R^D)$, $-\text{S(O)}_2\text{OR}^3$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{OP(O)}_2(\text{OR})_2$, o $-\text{P(O)(OR}^3)_2$,
 en donde
- 20 R^{B1} es ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-OR$, $-N(R)_2$, $-SR$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)R$, $-S(O)R$, $-S(O)OR$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2OR$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, o $-N(R)C(O)N(R)_2$;
- R^D es hidrógeno, metilo, $-\text{CH(CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH(CH}_3)_2$, $-\text{CH(CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, bencilo, 4-hidroxibencilo, $-\text{CH}_2(3\text{-indolil})$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH(CH}_3)\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{N(H)C(=NH)NH}_2$, $-\text{CH}_2(4\text{-imidazolil})$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$;
- 25 cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , heterociclilo de 3-10 miembros, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , cicloalqueno C_{3-8} alquilo C_{1-6} , (heterociclilo de 3-10 miembros)alquilo C_{1-6} , o (heteroarilo)-(heterociclilo de 3-10 miembros)-,
- en donde
- 30 el alquilo, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , heterociclilo de 3-10 miembros, cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-6} , cicloalqueno C_{3-8} alquilo C_{1-6} , (heterociclilo de 3-10 miembros)alquilo C_{1-6} , y (heteroarilo)-(heterociclilo de 3-10 miembros)-, son cada uno opcional e independientemente sustituidos por un grupo $=R^{32}$ y cada uno opcional e independientemente sustituidos por uno, dos, tres, o cuatro grupos R^{31} ;
- los grupos arilo, heteroarilo, arilalquilo C_{1-6} , y heteroarilalquilo C_{1-6} , son cada uno opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, o cuatro grupos R^{31} ;
- 35 en donde

- cada R^{31} es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , -alquilo $C_{1-6}-R^{33}$, haloalquilo C_{1-6} , -OR, $-N(R)_2$, -SR, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(OH)R$, $-C(O)R$, $-C(NR^{11})R$, $-C(NR^{11})N(R^{11})R$, $-S(O)R$, $-S(O)OR$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2OR$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, en donde
- 5 R^{33} es ciano, -OR, $-N(R)_2$, -SR, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)R$, $-S(O)R$, $-S(O)OR$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2OR$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, o $-N(R)C(O)N(R)_2$;
- R^{32} es =O, =S, =N(R), =N(OR), =C(R^{34})₂, =(espiro-cicloalquilo C_{3-8}), o =(espiro-(heterociclilo de 3-10 miembros)), en donde
- 10 cada R^{34} es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , - alquilo $C_{1-6}-OR$, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , o heterociclilo de 3-10 miembros;
- o ambos R^{34} tomados junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-8} monocíclico o heterociclilo monocíclico de 3-8 miembros;
- R^C es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- y
- 15 cada R es independientemente hidrógeno o R^{10} , en donde
- R^{10} es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , heterociclilo de 3-10 miembros, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-6} , cicloalqueno C_{3-8} alquilo C_{1-6} , o (heterociclilo de 3-10 miembros) alquilo C_{1-6} , cada R^{10} opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, o cuatro grupos que son cada uno independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -OR¹¹, $-N(R^{11})_2$, -SR¹¹, -C(O)OR¹¹, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)OR^{11}$, $-S(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-OC(O)OR^{11}$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, o -C(O)-(heterociclilo de 3-10 miembros), en donde cada R^{11} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .
- 20 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 es $-CH_2-R^A$.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R^A es $-CN$, $-C(O)OR^3$, o $-C(O)N(R^3)(R^C)$.
- 25 4. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R^A es $-C(O)R^3$.
5. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R^A es $-C(OR^B)(R^3)(R^C)$.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en donde R^3 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , heterociclilo de 3-10 miembros, o cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-6} ,
- en donde
- 30 el cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , heterociclilo de 3-10 miembros, y cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , son cada uno opcional e independientemente sustituidos por un grupo = R^{32} y cada uno opcional e independientemente sustituido por uno o dos grupos R^{31} ; y
- los grupos arilo y heteroarilo, son cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^{31} .
- 35 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en donde R^3 es fenilo o un heteroarilo de cinco o seis miembros, cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^{31} .
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en donde R^3 es fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, furanilo, tetrahidropirano, piperidinilo, imidazolilo, tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, o cuatro grupos R^{31} , y en donde los grupos ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, y piperidinilo son cada uno opcionalmente sustituidos por un grupo = R^{32} .
- 40 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en donde R^3 es



en donde

el enlace a es un enlace sencillo o un enlace doble;

m es 0, 1, o 2;

5 p es 0 o 1; y

cuando el enlace a es un enlace sencillo, entonces Z es $-C(R^{36})_2-$, $-C(=R^{32})-$, $N(R^{35})-$, u $-O-$, en donde R^{35} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-C(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-S(O)_2OR$, o $-S(O)_2N(R)_2$; y

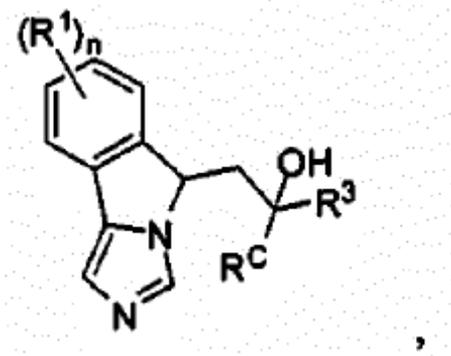
cuando el enlace a es un enlace doble, entonces Z es $-C(R^{36})=$ o $-N=$;

cada R^{36} es independientemente hidrógeno o R^{31} .

10 10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde el enlace a es un enlace sencillo; y Z es $-C(R^{36})_2-$ o $-C(=R^{32})-$.

11. El compuesto de la reivindicación 9, en donde el enlace a es un enlace sencillo; y Z es $-N(R^{35})-$ u $-O-$.

12. El compuesto de la reivindicación 5, de la formula



en donde

15 n es 0 o 1;

cada R^1 es independientemente halógeno, $-OR$, $-N(R)_2$, o $-SR$;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , heterociclilo de 3-10 miembros, o cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-6} ;

en donde

20 el alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , heterociclilo de 3-10 miembros, y cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-6} , son cada uno opcional e independientemente sustituidos por un grupo $=R^{32}$ y cada uno opcional e independientemente sustituido por uno o dos grupos R^{31} ;

los grupos arilo y heteroarilo, son cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^{31} ;

en donde

cada R^{31} es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , $-\text{alquilo } C_{1-6}-R^{33}$, haloalquilo C_{1-6} , $-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{SR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, en donde R^{33} es $-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, o $-\text{SR}$;

5 R_{32} es oxo, $=\text{C}(\text{R}^{34})_2$, $=(\text{espiro-cicloalquilo } C_{3-8})$, o $=(\text{espiro}-(\text{heterociclilo de } 3-10 \text{ miembros}))$, en donde

cada R^{34} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , o cicloalquilo C_{3-8} ; y

R^C es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

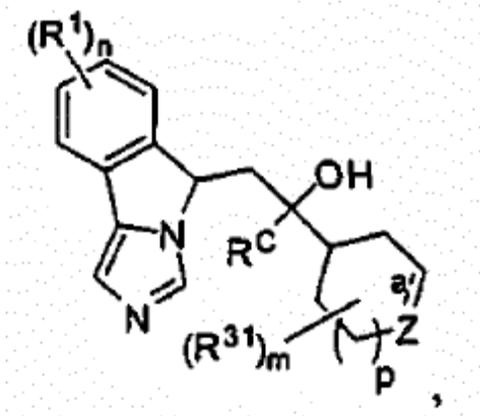
13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde

R^3 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , o heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

10 el cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , y heterociclilo de 3-10 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por un grupo $=\text{R}^{32}$ y uno, dos, tres, o cuatro grupos R^{31} ; y

el arilo y heteroarilo son cada uno opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, o cuatro grupos R^{31} .

14. El compuesto de la reivindicación 13 de la fórmula,



15 en donde

el enlace a es un enlace sencillo o un enlace doble;

m es 0, 1, o 2;

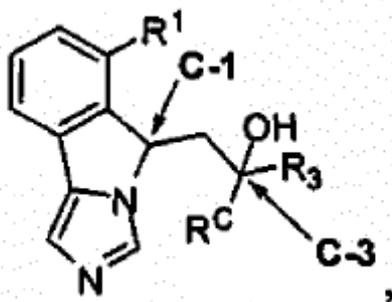
p es 0 o 1; y

20 cuando a es un enlace sencillo, entonces Z es $-\text{C}(\text{R}^{36})_2-$, $-\text{C}(\text{R}^{32})-$, $-\text{N}(\text{R}^{35})-$, u $-\text{O}-$, en donde R^{35} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$; y

cuando a es un enlace doble, entonces Z es $-\text{C}(\text{R}^{36})=\text{O}$ o $-\text{N}=\text{O}$; y

cada R^{36} es independientemente hidrógeno o R^{31} .

15. El compuesto de la reivindicación 12, de la fórmula,



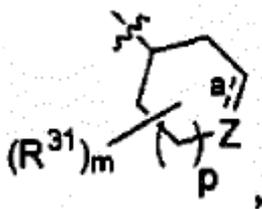
o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde

la configuración estereoisomérica de carbono-1 (C-1) y carbono-3 (C-3) son respectivamente (S, R);

n es 1 y R¹ es fluoro o cloro;

5 R^C es hidrógeno;

R³ es



en donde

m es 0;

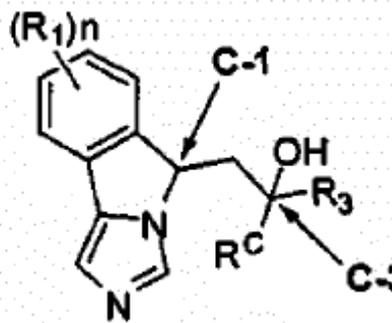
10 p es 0 o 1;

el enlace a es un enlace sencillo:

Z es -C(R³⁶)₂-, en donde cada R³⁶ es independientemente hidrógeno o R³¹; y

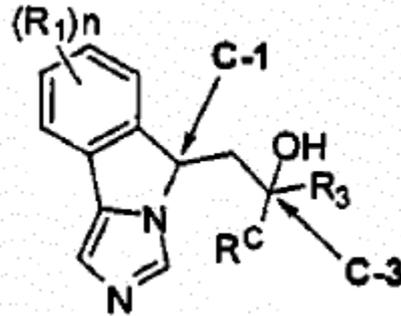
15 cada R es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, heterociclilo de 3-10 miembros, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₈ alquilo C₁₋₆-, cicloalqueno C₃₋₈ alquilo C₁₋₆-, o (heterociclilo de 3-10 miembros)alquilo C₁₋₆-.

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 o 12 - 15 de la fórmula,



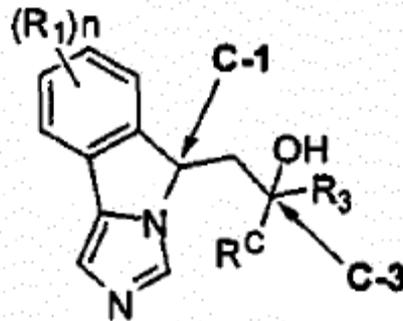
en donde la configuración estereoisomérica de carbono-1 y carbono-3 son respectivamente (S, R).

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 o 12 – 15 de la fórmula,



en donde la configuración estereoisomérica de carbono-1 y carbono-3 son respectivamente (S, S).

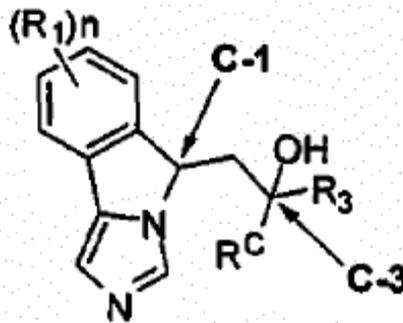
18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 o 12 – 15 de la fórmula,



5

en donde la configuración estereoisomérica de carbono-1 y carbono-3 son respectivamente (S, R) o (S,S), y en donde R³ es ciclohexilo y R³¹ es OR

19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 o 12 – 14 de la fórmula,



10 en donde la configuración estereoisomérica de carbono-1 y carbono-3 son respectivamente (S, R), o (S,S) y en donde R³ es piperidina y R³¹ es -C(O)R o -C(O)(NHR).

20. El compuesto de la reivindicación 1, que es

2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;

etil 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)acetato;

15 (E)-5-(2-bromostiril)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol;

2-(6-cloro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-ciclohexiletanol;

- 2-(6-cloro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-ciclohexiletanona;
- 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil-2-(((1R,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)acetato;
- tert-butil (4-(2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)acetil)fenil)carbamato;
- 1-(4-aminofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanona;
- 5 tert-butil (4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)fenil)carbamato;
- 1-(4-aminofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- 1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(3-nitrofenil)etanona;
- 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(3-nitrofenil)etanol;
- 10 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(2-nitrofenil)etanona;
- 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(2-nitrofenil)etanol;
- tert-butil (2-(2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)acetil)fenil)carbamato;
- tert-butil (2-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)fenil)carbamato;
- 1-(2-aminofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanona;
- 15 1-(2-aminofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- 1-(2-clorofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanona;
- 1-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-2-metilpropan-2-ol;
- 1-(2-clorofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- 1-(3-clorofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- 20 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-feniletanona;
- 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-feniletanol;
- 1-(2,4-dimetilfuran-3-il)-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- 1-(3-clorofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanona;
- 1-ciclohexil-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanona;
- 25 1-ciclohexil-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)etanol;
- 2-(7-cloro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-ciclohexiletanol;
- (Z)-1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanona oxima;
- 1-ciclopentil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- 30 tert-butil 4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxilato;
- 1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanamina;
- tert-butil (3-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)fenil)carbamato;

- 1-(3-aminofenil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- 4-(2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxietil)ciclohexanol;
- 1-ciclohexil-2-(9-metoxi-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- 5-(2-ciclohexil-2-hidroxietil)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-9-ol;
- 5 2-(8-cloro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-ciclohexiletanol;
- 1-(ciclohex-1-en-1-il)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- 1-ciclohexil-2-(8-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- 2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)etanol;
- 4-(2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxietil)ciclohexanona;
- 10 2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-metilenociclohexil)etanol;
- 1-(ciclohex-3-en-1-il)-2-(5H-imidazo [5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- 1-(4-(hidroximatil)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- (4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)(tiofen-2-il)metanona;
- 1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)etanona;
- 15 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-metilenociclohexil)etanol;
- 2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-metilciclohexil)etanol;
- 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(tiazol-4-il)etanol;
- 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(tiazol-5-il)etanol;
- 1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona;
- 20 2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(furan-2-il)etanol;
- (1S)-1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- (1R)-1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- 2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-(yodometileno)ciclohexil)etanol;
- 1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)propan-1-ol;
- 25 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)acetonitrilo;
- 1-ciclohexil-3-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)propan-2-ol;
- 1-ciclohexil-3-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)propan-2-ol;
- 1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-feniletanona;
- 1-(4,4-difluorociclohexil)-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- 30 1-(4,4-difluorociclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- 2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etanol;
- 1-(4-(ciclopropilmetileno)ciclohexil)-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;

- 2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-(propan-2-ilideno)ciclohexil)etanol;
 (E)-5-(2-ciclohexilvinil)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol;
- 2-(9-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-metilciclohexil)etanol;
 1-(ciclohex-3-en-1-il)-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- 5 (S)-1-ciclohexil-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 (R)-1-ciclohexil-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 (R)-1-ciclohexil-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 (S)-1-ciclohexil-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-ilideno)etanol;
- 10 1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)acetato de etilo;
 1-(4-(2-(benciloxi)etilideno)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 1-(1-(bencilsulfonil)piperidin-4-il)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)etanona;
 2-(3,4-difluorofenil)-1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)etanona;
- 15 ciclohexil(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)metanona;
 metil 4-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexanocarboxilato;
 1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil fenilcarbamato;
 ácido 4-(1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etoxi)-4-oxobutanoico;
 4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexanol;
- 20 1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil benzoato;
 4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-(2-metilsulfonamido)etil)ciclohexanocarboxamina;
 (2S)-1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil-2-amino-3-metilbutanoato;
 1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil dihidrogeno fosfato;
 ácido 4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexanocarboxílico;
- 25 1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)etanona;
 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(espiro[2.5]octan-6-il)etanol;
 2-(4-fluorofenil)-1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)etanona;
 (2S)-1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil 2-aminopropanoato;
 1-(4-(2-hidroxi)etilideno)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- 30 (2S)-1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[3,1-a]isoindol-5-il)etil pirrolidina-2-carboxilato;
 (2S)-5-(1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil) 1-metil 2-aminopentanoato;
 1-(4-((S)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-feniletanona;

- (3-fluoro-2-hidroxifenil)(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)metanona;
 4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-fenilpiperidina-1-carboxamina;
 (4-fluorofenil)(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoyodol-5-il)etil)piperidin-1-il)metanona;
 (2S)-2-amino-1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona;
 5 (4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)((S)-pirrolidin-2-il) metanona;
 (1R,4s)-4-(2-((S)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil) ciclohexil benzoato;
 (1R,4s)-4-(2-((S)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil) ciclohexanol;
 1-(3-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-y1)etil)azetidina-1-il)-2-feniletanona;
 3-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-fenilazetidina-1-carboxamina;
 10 tert-butil 3-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)azetidina-1-carboxilato
 1-(azetidina-3-il)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 tert-butil 4-((S)-1-hidroxi-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxilato;
 tert-butil 4-((R)-1-hidroxi-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxilato;
 tert-butil 4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxilato;
 15 tert-butil 4-((S)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxilato;
 1-((1s,4s)-4-(benciloxi)ciclohexil)-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(piridin-3-il)etanol;
 (1r,4r)-4-(2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil)ciclohexanol;
 4-((S)-1-hidroxi-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-fenilpiperidina-1-carboxamina;
 20 4-((R)-1-hidroxi-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-fenilpiperidina-1-carboxamina;
 4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-fenilpiperidina-1-carboxamina;
 4-((S)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-fenilpiperidina-1-carboxamina;
 1-(4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-feniletanona;
 (1R,4s)-4-((S)-2-((R)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil)ciclohexanol;
 25 (1S,4s)-4-((R)-2-((R)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil)ciclohexanol;
 (1S,4s)-4-((R)-2-((S)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil)ciclohexanol;
 (1R,4s)-4-((S)-2-((S)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil)ciclohexanol;
 (1S,4r)-4-((S)-2-((S)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil)ciclohexanol;
 (1S,4r)-4-((S)-2-((R)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil)ciclohexanol;
 30 (1R,4r)-4-((R)-2-((S)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil)ciclohexanol;
 (1R,4r)-4-((R)-2-((R)-6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxi)etil)ciclohexanol;
 1-(4-((S)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanona;

- 1-(4-((R)-1-hidroxi-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-feniletanona;
 N-((1s,4s)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)benzamida;
 1-(4-((S)-hidroxi-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-feniletanona;
 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(1-(fenilcarbamoil)piperidin-4-il)etil fenilcarbamato;
- 5 4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)piperidina-1-carboxamina;
 4-((S)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-3-il)etil)-N-(tetrahidro-2H-piran-il)piperidina-1-carboxamina;
 4-((S)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-etil)-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)piperidina-1-carboxamina;
 1-((1r,4r)-4-(benciloxi)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- 10 1-(1r,4r)-4-(benciloxi)ciclohexil-2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 1-(4-((R)-1-hidroxi-2((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanona;
 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(piridin-4-il)etanol;
 2-(5H-imidazo[5,1a]isoindol-5-il)-1-(piridin-2-il)etanol;
 4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-1-carboxamina;
- 15 N-ciclohexil-4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxamina;
 N-((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-3-il)etil)ciclohexil)benzamida;
 N-ciclopentil-4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxamina;
 2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-(trifluorometil)ciclohexil)etanol;
 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-(trifluorometil)ciclohexil)etanol;
- 20 1-(4-(R))-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona;
 4-((R)-1-hidroxi-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-1-carboxamina;
 (4-((R)-hidroxi-2-((S)-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)(1H-imidazol-1-il)metanona;
 1-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-3-metilbutan-2-ol;
 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etanol;
- 25 2-(5H-imidazo[5,1a]isoindol-5il)-1-(piperidin-3-il)etanol;
 1-ciclohexil-2-((R)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 1-ciclohexil-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 1-ciclohexil-3-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)propan-1-ol;
 1-ciclohexil-2-(9-fluoro-5H-imidazo[3,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- 30 N-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)fenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-il)acetamida;
 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol;
 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(1H-imidazol-4-il)etanol;
 2-(6-fluoro-5H-imidazo[3,1-a]isoindol-5-il)-1-(tiazol-2-il)etanol;

- (5S)-5-(2-ciclohexil-2-hidroxietil)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-6-ol;
 1-(2-aminociclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 N-(1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)acetamida;
 N-(2-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)acetamida;
- 5 1-ciclohexil-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-N-metilethanamida;
 2-((1-ciclohexil-2-((S)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)amino)etanosulfonamida;
 2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(1-metilpiperidin-4-il)etanol;
 1-(4-aminociclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 N-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)acetamida;
- 10 1-(4-(aminometil)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexanocarboxamina;
 1-(3-aminociclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-((1r,4r)-4-(piridin-2-ilmetoxi)ciclohexil)etanol;
 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-((1r,4r)-4-(piridin-3-ilmetoxi)ciclohexil)etanol;
- 15 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-((1r,4r)-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)etanol;
 1-((1r,4r)-4-((2-aminopiridin-4-il)metoxi)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-((1r,4r)-4-(pirazin-2-ilmetoxi)ciclohexil)etanol;
 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-((1r,4r)-4-(pirimidin-5-ilmetoxi)ciclohexil)etanol;
 1-((1r,4r)-4-((6-aminopiridin-2-il)metoxi)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- 20 1-((1r,4r)-4-((6-aminopiridin-3-il)metoxi)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 1-((1r,4r)-4-((3-aminopiridin-2-il)metoxi)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 1-((1r,4r)-4-((2-aminopirimidin-5-il)metoxi)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 1-((1r,4r)-4-((4-aminopirimidin-5-il)metoxi)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 1-((1r,4r)-4-((5-aminopiridin-2-il)metoxi)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- 25 4-(((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil)-N,N-dimetilbenzamida;
 3-(((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil)-N,N-dimetilbenzamida;
 2-(((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil)-N,N-dimetilbenzamida;
 4-(((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil) bencenosulfonamida;
 3-(((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil) bencenosulfonamida;
- 30 2-(((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil) bencenosulfonamida;
 4-(((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil)benzamida;
 3-(((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil)benzamida;

- 2-(((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil)benzamida;
 metil 4-(((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil)benzoato;
 metil 3-(((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil)benzoato;
 metil 2-(((1r,4r)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil)benzoato;
- 5 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)etanol;
 1-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-((1r,4r)-4-isopropoxiciclohexil)etanol;
 1-((1r,4r)-4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 1-((1r,4r)-4-(ciclopentilmetoxi)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- 10 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-((1r,4r)-4-(tiofen-2-ilmetoxi)ciclohexil)etanol;
 1-((1r,4r)-4-((1H-indol-3-il)oxi)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 1-((1r,4r)-4-((1H-indol-5-il)oxi)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)ciclohexil)etanol;
 4-(((4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexil)oxi)metil)benzenosulfonamida;
- 15 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-(oxazol-2-ilmetoxi)ciclohexil)etanol;
 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-(tiazol-2-ilmetoxi)ciclohexil)etanol;
 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(1-(1-imino-2-feniletil)piperidin-4-il)etanol;
 4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-fenilpiperidina-1-carboximidamida;
 4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-(piridin-4-il)piperidina-1-carboximidamida;
- 20 4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidina-1-carboximidamida;
 N-(4-cianofenil)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxamina;
 N-(tert-butil)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxamina;
 N-(tert-butil)-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-sulfonamida;
 1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-(3-hidroxifenil)etanona;
- 25 2-(1-(azetidina-1-carbonil)piperidin-4-il)-2-hidroxi-1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)etanona;
 2-ciclopentil-1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)etanona;
 1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-(2-metiltiazol-5-il)etanona;
 N-ciclohexil-N-hidroxi-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxamina;
- 30 N-(4-(2-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)fenil)metanosulfonamida;
 N-ciclopropil-N-hidroxi-4-(1-hidroxi-2-(3H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxamina;
 3,3-difluoro-1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)butan-1-ona;
 1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-(p-tolil)etanona;

- 1-(1-(4-aminopirimidin-2-il)piperidin-4-il)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 1-(1-(2-aminopirimidin-4-il)piperidin-4-il)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
 N-ciclopropil-4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidina-1-carboxamina;
 2-ciclopropil-1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)etanona;
- 5 2-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)ciclohexilideno)acetónitrilo;
 4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxamina;
 4-(2-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)benzamida;
 1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)etanona;
 4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)-N-((1r,4r)-4-metilciclohexil)piperidina-1-carboxamina;
- 10 1-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona;
 4-(2-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)benzenosulfonamida ;
 N-(tert-butil)-4-(2-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)benzenosulfonamida;
 ácido 4-(2-(4-(1-hidroxi-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)benzoico;
 1-(4-(difluorometileno)ciclohexil)-2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)etanol;
- 15 2-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-(4-(2,2,2-trifluoroetilideno)ciclohexil)etanol;
 N-bencil-4-(2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxietil)ciclohexanocarboxamina;
 4-(2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxietil)-N-fenilciclohexanocarboxamina;
 N-(4-(2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxietil)ciclohexil)benzamida;
 1-(4-(2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxietil)ciclohexil)-3-fenilurea;
- 20 N-(4-(2-(6-fluoro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-il)-1-hidroxietil)ciclohexil)-2-fenilacetamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19 y un diluyente, excipiente, o portador farmacéuticamente aceptable.

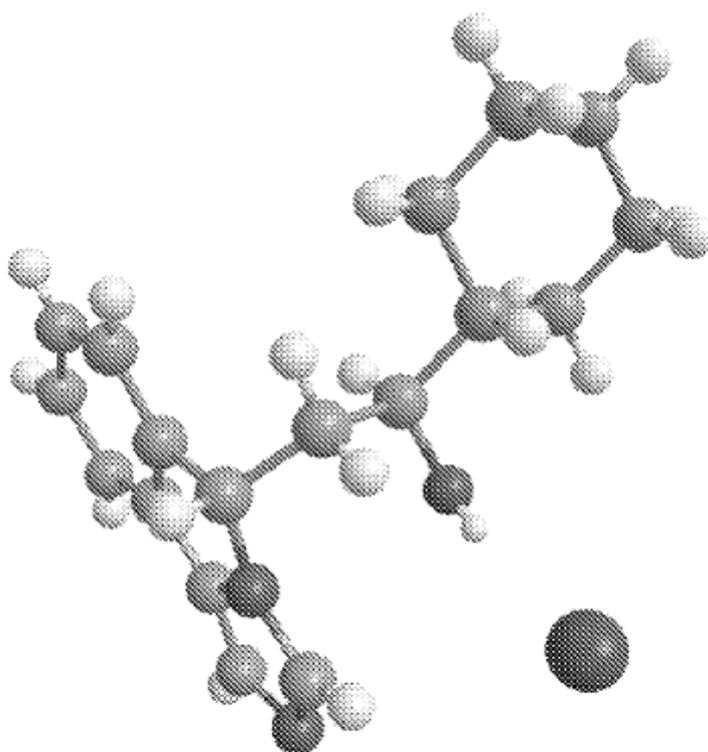


Figura 1