

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 692**

51 Int. Cl.:

C07C 255/53 (2006.01) **C07C 321/30** (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01) **C07D 265/30** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) **C07D 207/08** (2006.01)
C07C 255/54 (2006.01) **C07D 207/337** (2006.01)
C07C 255/57 (2006.01) **C07D 277/30** (2006.01)
C07D 333/24 (2006.01)
C07D 333/60 (2006.01)
C07C 311/29 (2006.01)
C07C 317/22 (2006.01)
C07C 321/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.05.2013 PCT/FI2013/000026**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2013 WO2013175053**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2013 E 13730284 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2855426**

54 Título: **Compuestos que inhiben la actividad de la catecol O-metiltransferasa**

30 Prioridad:

24.05.2012 US 201261651217 P
12.03.2013 US 201361777162 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.05.2017

73 Titular/es:

ORION CORPORATION (100.0%)
Orionintie 1
02200 Espoo, FI

72 Inventor/es:

AHLMARK, MARKO;
DIN BELLE, DAVID;
KAUPPALA, MIKA;
LUIRO, ANNE;
PAJUNEN, TAINA;
PYSTYNEN, JARMO;
TIAINEN, EIJA;
VAISMAA, MATTI y
MESSINGER, JOSEF

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 613 692 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**Compuestos que inhiben la actividad de la catecol O-metiltransferasa****5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a 4,5-dihidroxiisofaltonitrilos sustituidos en la posición 2 farmacológicamente activos, o sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como inhibidores de la enzima catecol O-metiltransferasa (COMT).

10

Antecedentes de la invención

La dopamina es deficitaria en el cerebro de pacientes que sufren de la enfermedad de Parkinson. La levodopa se utiliza por vía oral en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La levodopa es un precursor de la dopamina, que se convierte en dopamina en el cerebro. Sin embargo, sólo una pequeña porción de levodopa administrada por vía oral llega al cerebro, debido a que la levodopa es metabolizada en el sistema periférico por la COMT, así como por la dopa descarboxilasa (DDC). La COMT metaboliza levodopa mediante la conversión en 3-O-metildopa, que es terapéuticamente ineficaz y perjudicial al competir con la levodopa. Se ha demostrado que los inhibidores de la COMT son eficaces en el uso clínico para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson como un complemento a la terapia de levodopa.

15

20

En general se cree que la concentración de levodopa en plasma refleja los niveles de levodopa en el cerebro. Por tanto, es deseable conseguir una alta concentración de levodopa en plasma. Sin embargo, no se logra la concentración óptima levodopa en plasma, por ejemplo, con el inhibidor de la COMT entacapona utilizado actualmente.

25

También se ha indicado que los inhibidores de la COMT son útiles en el tratamiento de, por ejemplo, la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y la depresión (documento US 5446194), así como inhibidores para la prevención de disfunciones vasculares diabéticas (documento WO 98/27973). También se han descrito inhibidores de la COMT por ser útiles para el tratamiento o control del dolor (documento WO 01/68083), así como para el tratamiento de síndrome de las piernas inquietas (SPI), que también se conoce como síndrome de Ekbom (documento WO 2006/051154). El SPI se caracteriza por una necesidad irresistible de mover las piernas acompañada por otras sensaciones desagradables profundas dentro de las piernas.

30

Algunos compuestos con actividad inhibitoria de COMT son conocidos en la técnica. Se han descrito derivados de isoflavona como inhibidores de la COMT en el documento US 3974184 y el documento CN 101643465 A. Se han descrito derivados de catecol como inhibidores de la COMT en los documentos US 5236952, US 5446194, WO 96/37456, WO 00/37423, WO 01/98250, WO 01/98251, WO 02/02548, WO 02/22551, WO 2004/112729, WO 2005/058228, WO 2007/010085, WO 2007/013830, WO 2007/063789, WO 2007/117165, JP 2008308493, JP 2008308494, JP 2008308495, EP 2246338 A1, WO 2009/081892, EP 2305633 A1, JP 2011021010, JP 2012051884 y JP 2012051885. Se han descrito derivados de 3-hidroxipiridin-4(1H)-ona, derivados de 3-hidroxipiridin-2(1H)-ona y derivados de 5 hidroxipirimidin-4(3H)-ona como inhibidores de la COMT en los documentos WO 2011/109254, WO 2011/109261 y WO 2011/109267, respectivamente. Se han descrito derivados de flavona como inhibidores de la COMT en el documento CN 102755312 A.

35

40

45

Compendio de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos inhibidores de la enzima catecol O-metiltransferasa que se puedan utilizar para el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que se indique que la inhibición de la COMT es útil. Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos adicionales que deben ser utilizados como agentes inhibidores de la COMT en el tratamiento de mamíferos, incluyendo seres humanos y animales. Además, se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen los presentes compuestos.

50

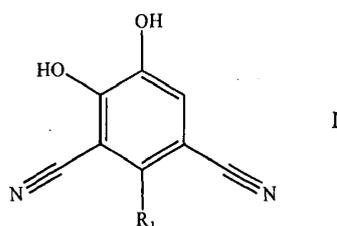
Los inhibidores de la COMT de la invención proporcionan en la terapia con levodopa una concentración mejorada de levodopa en plasma.

55

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula general I,

60



en donde

- 5 R₁ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalqueno C₄-C₁₀, arilo, (R₂)₂C=C-, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-S, cicloalquenoil(C₄-C₁₀)oxi, cicloalquenoil(C₄-C₁₀)-S-, ariloxi, aril-S-, heteroariloxi, heteroaril-S-, (R₃)₂N-, (R₄)₂C=N-, heterociclilo, heteroarilo, arilalquilo C₁-C₆, (1-amino-1-carboximetil)-alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-S-alquilo C₁-C₆, (R₃)₂N-alquilo C₁-C₆, heterocicilalquilo C₁-C₆, carboxialqueno C₂-C₆, cicloalquil(C₃-C₇)alqueno C₂-C₆, arilalqueno C₂-C₆, alcoxi(C₁-C₆)alqueno C₂-C₆, heterocicilalqueno C₂-C₆, heteroarilalqueno C₂-C₆, carboxialquino C₂-C₆, cicloalquil(C₃-C₇)alquino C₂-C₆, arilalquino C₂-C₆, alcoxi(C₁-C₆)alquino C₂-C₆, heterocicilalquino C₂-C₆, heteroarilalquino C₂-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-(C=O)-O-, R₅-(S=O)-, R₅-(O=S=O)-, hidroxialcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-alqueno C₂-C₆ o alquil(C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo C₁-C₆, en donde dichos cicloalqueno C₄-C₁₀, arilo, heterociclilo, heteroarilo o cicloalquilo C₃-C₇ como tales o como parte de otro grupo están insustituídos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R₆;
- 10 R₂ es, independientemente en cada caso, carboxi o arilo, en donde dichos arilos están, independientemente en cada caso, insustituídos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R₆;
- 15 R₃ es, independientemente en cada caso, H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ o alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, en donde dichos cicloalquilo C₃-C₇ o arilo como tales o como parte de otros grupos están, independientemente en cada caso, insustituídos o sustituidos con 1 sustituyente que es alquilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₆) o hidroxialquilo C₁-C₆;
- 20 R₄ es, independientemente en cada caso, H o arilo, en donde dichos arilos están, independientemente en cada caso, insustituídos o sustituidos con 1 sustituyente que es alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi(C₁-C₆);
- 25 R₅ es alquilo C₁-C₆, arilo, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, en donde dicho arilo está insustituído o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R₆;
- 30 R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, carboxi, ciano, arilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-S, cicloalquenoil(C₄-C₁₀)oxi, cicloalquenoil(C₄-C₁₀)-S-, ariloxi, aril-S-, heteroariloxi, heteroaril-S-, (R₇)₂N-, heteroarilo, carboxialquilo C₁-C₆, arilalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, heterocicilalquilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-(C=O)-, alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-, heterocicilil-(C=O)-, (R₇)₂N-(C=O)-, haloalcoxi C₁-C₆, R₈-(S=O)-, R₈-(O=S=O)-, alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-alquilo C₁-C₆, (R₇)₂N-(C=O)-alquilo C₁-C₆ o alcoxi(C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-, en donde dichos arilo, heteroarilo o heterociclilo como tales o como parte de otros grupos están, independientemente en cada caso, insustituídos o sustituidos con 1 sustituyente que es alquilo C₁-C₆;
- 35 o R₆ y R₆ anclados ambos al mismo átomo de carbono anular forman, junto con el átomo de carbono anular al que están anclados, un grupo-(C=O)-;
- 40 R₇ es, independientemente en cada caso, H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ o carboxialquilo C₁-C₆, en donde dicho cicloalquilo C₃-C₇ está, independientemente en cada caso, insustituído o sustituido con 1 sustituyente que es alquilo C₁-C₆;
- 45 R₈ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₆) o (R₉)₂N-; R₉ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆;
- o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

En una realización de la invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en donde

- 45 R₁ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalqueno C₄-C₁₀, arilo, halógeno, hidroxilo, cicloalquenoil(C₄-C₁₀)oxi, ariloxi, aril-S-, heteroaril-S-, (R₃)₂N-, (R₄)₂C=N-, heterociclilo, heteroarilo, arilalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, (R₃)₂N-alquilo C₁-C₆, heterocicilalquilo C₁-C₆, carboxialqueno C₂-C₆, cicloalquil(C₃-C₇)alqueno C₂-C₆, arilalqueno C₂-C₆, alcoxi(C₁-C₆)alqueno C₂-C₆, heteroarilalqueno C₂-C₆, arilalquino C₂-C₆, alcoxi(C₁-C₆)alquino C₂-C₆, R₅-(S=O)-, R₅-(O=S=O)- o alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-alqueno C₂-C₆, en donde dichos cicloalqueno C₄-C₁₀, arilo, heterociclilo, heteroarilo o cicloalquilo C₃-C₇ como tales o como parte de otro grupo están insustituídos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R₆;
- 50 R₃ es, independientemente en cada caso, H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ o alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, en donde dichos cicloalquilo C₃-C₇ o arilo como tales o como parte de otro grupo están insustituídos o sustituidos con 1 sustituyente que es alquilo C₁-C₆;
- 55 R₄ es, independientemente en cada caso, H o arilo, en donde dicho arilo está, independientemente en cada caso, sustituido con 1 sustituyente que es alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi(C₁-C₆);

R₅ es arilo, en donde dicho arilo está sustituido con 1 sustituyente R₆;

R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, carboxi, ciano, arilo, halógeno, hidroxil, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-S, ariloxi, heteroarilo, carboxialquilo C₁-C₆, arilalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, heterociclialquilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-(C=O)-, alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-, heterocicliil-(C=O)-, (R₇)₂N-(C=O)-, haloalcoxi C₁-C₆, R₈-(O=S=O)-, alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-alquilo C₁-C₆, (R₇)₂N-(C=O)-alquilo C₁-C₆ o alcoxi(C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-, en donde dichos arilo, heteroarilo o heterocicliilo como tales o como parte de otros grupos están, independientemente en cada caso, insustituídos o sustituidos con 1 sustituyente que es alquilo C₁-C₆;

o R₆ y R₆ anclados ambos al mismo átomo de carbono anular forman, junto con el átomo de carbono anular al que están anclados, un grupo-(C=O)-;

R₇ es, independientemente en cada caso, H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ o carboxialquilo C₁-C₆, en donde dicho cicloalquilo C₃-C₇ está insustituído;

R₈ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆ o (R₉)₂N-;

R₉ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆.

En una realización de la invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en donde

R₁ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquenilo C₄-C₁₀, arilo, halógeno, cicloalquenil(C₄-C₁₀)oxi, ariloxi, aril-S-, heteroaril-S-, (R₃)₂N-, (R₄)₂C=N-, heterocicliilo, heteroarilo, arilalquilo C₁-C₆, (R₃)₂N-alquilo C₁-C₆, carboxialquenilo C₂-C₆, cicloalquil(C₃-C₇)alquenilo C₂-C₆ o arilalquenilo C₂-C₆, en donde dichos cicloalquenilo C₄-C₁₀, arilo, heterocicliilo, heteroarilo o cicloalquilo C₃-C₇ como tales o como parte de otro grupo están insustituídos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R₆;

R₃ es, independientemente en cada caso, H, alquilo C₁-C₆ o alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆;

R₄ es, independientemente en cada caso, H o arilo, en donde dicho arilo está, independientemente en cada caso, sustituido con 1 sustituyente que es alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi(C₁-C₆);

R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆, ciano, arilo, halógeno, hidroxil, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-S, carboxialquilo C₁-C₆, arilalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, heterocicliil-(C=O)-, (R₇)₂N-(C=O)-, R₈-(O=S=O)- o alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-alquilo C₁-C₆, en donde dichos arilo o heterocicliilo como tales o como parte de otro grupo están insustituídos;

R₇ es, independientemente en cada caso, H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, en donde dicho cicloalquilo C₃-C₇ está insustituído;

R₈ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆ o (R₉)₂N-;

R₉ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆.

En una realización de la invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en donde

R₁ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, arilo, halógeno, ariloxi, aril-S-, (R₃)₂N-, (R₄)₂C=N-, heterocicliilo, heteroarilo, arilalquilo C₁-C₆, cicloalquil(C₃-C₇)alquenilo C₂-C₆ o arilalquenilo C₂-C₆, en donde dichos arilo, heterocicliilo, heteroarilo o cicloalquilo C₃-C₇ como tales o como parte de otro grupo están insustituídos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R₆; R₃ es, independientemente en cada caso, H o alquilo C₁-C₆;

R₄ es, independientemente en cada caso, H o arilo, en donde dicho arilo está, independientemente en cada caso, sustituido con 1 sustituyente que es alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi(C₁-C₆);

R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆, ciano, arilo, halógeno, hidroxil, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-S, carboxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, heterocicliil-(C=O)-, (R₇)₂N-(C=O)- o R₈-(O=S=O)-, en donde dichos arilo o heterocicliilo como tales o como parte de otro grupo están insustituídos;

R₇ es, independientemente en cada caso, H o alquilo C₁-C₆;

R₈ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆.

En una realización de la invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en donde

R₁ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, arilo, halógeno, ariloxi, aril-S-, (R₃)₂N-, heterocicliilo, heteroarilo, arilalquilo C₁-C₆ o arilalquenilo C₂-C₆, en donde dichos arilo, heterocicliilo o heteroarilo como tales o como parte de otro grupo están insustituídos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R₆;

R₃ es, independientemente en cada caso, H o alquilo C₁-C₆;

R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆, halógeno, hidroxil, alcoxi C₁-C₆, carboxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o (R₇)₂N-(C=O)-;

R₇ es, independientemente en cada caso, H o alquilo C₁-C₆.

En una realización de la invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en donde

R₁ es alquenilo C₂-C₆, arilo, halógeno, ariloxi, aril-S-, (R₃)₂N-, heteroarilo, arilalquilo C₁-C₆ o arilalquenilo C₂-C₆, en donde dichos arilo o heteroarilo como tales o como parte de otro grupo están insustituídos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R₆;

R₃ es, independientemente en cada caso, H o alquilo C₁-C₆;

R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi C₁-C₆, carboxialquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

5 En una realización de la invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en donde R₁ es alqueno C₂-C₆, arilo, halógeno, aril-S-, heteroarilo o arilalquilo C₁-C₆, en donde dichos arilo o heteroarilo como tales o como parte de otro grupo están insustituídos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R₆; R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi(C₁-C₆).

10 En una realización de la invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en donde R₁ es alqueno C₂-C₆, halógeno, aril-S- o arilalquilo C₁-C₆, en donde dicho arilo como parte de otro grupo está insustituído o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R₆; R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi(C₁-C₆).

15 En una realización de la invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en donde R₁ es alqueno C₂-C₆, arilo, aril-S-, heteroarilo o arilalquilo C₁-C₆, en donde dichos arilo o heteroarilo como tales o como parte de otro grupo están sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R₆; R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆ o alcoxi(C₁-C₆).

20 En una realización de la invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en donde R₁ es alqueno C₂-C₆, aril-S- o arilalquilo C₁-C₆, en donde dicho arilo como parte de otro grupo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes R₆; R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆ o alcoxi(C₁-C₆).

25 En una realización de la invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en donde R₁ es alqueno C₂-C₆.

30 En una realización de la invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en donde R₁ es arilo, en donde dicho arilo está insustituído o sustituido con 1 o 2 sustituyentes R₆; R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi(C₁-C₆).

35 En una realización de la invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en donde R₁ es aril-S-, en donde dicho arilo está insustituído o sustituido con 1 o 2 sustituyentes R₆; R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi(C₁-C₆).

40 En una realización de la invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en donde R₁ es heteroarilo, en donde dicho heteroarilo está insustituído o sustituido con 1 o 2 sustituyentes R₆; R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi(C₁-C₆).

45 En una realización de la invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en donde R₁ es arilalquilo C₁-C₆, en donde dicho arilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes R₆; R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆ o alcoxi(C₁-C₆).

50 En una realización de la invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en donde el compuesto es 2-bromo-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(feniletinil)isofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(prop-1-inil)isofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)isofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(tiofen-2-il)isofaltonitrilo, 2-(furan-2-il)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 3',4',5'-trifluoro-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(naftalen-1-il)isofaltonitrilo, 4'-terc-butil-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-(hidroximetil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(naftalen-2-il)isofaltonitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-(isopropiltio)bifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-(metiltio)bifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-isopropoxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 4'-(etiltilio)-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-isopropoxi-3',5'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, 4'-butil-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-2',4',5'-trimetilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-2',5'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, 2-ciclohexenil-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 3'-etil-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxibifenil-2,4',6'-tricarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-(isopropilsulfonil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo, 2',6'-diciano-3',4'-dihidroxi-N,N-dimetilbifenil-4-sulfonamida, (E)-4,5-dihidroxi-2-(pent-1-enil)isofaltonitrilo, ácido 2',6'-diciano-3',4'-dihidroxibifenil-3-carboxílico, 3,4-dihidroxi-4'-(1-metoxietil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo, (E)-2-(3,3-dimetilbut-1-enil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 3,4-dihidroxi-2'-metilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, (E)-2-(2-ciclohexilvinil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, (Z)-4,5-dihidroxi-2-(prop-1-enil)isofaltonitrilo, ácido 3-(2',6'-diciano-3',4'-dihidroxibifenil-4-il)propanoico, 3,4-dihidroxi-3'-(hidroximetil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-3'-(metoximetil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo, 2',6'-diciano-3',4'-dihidroxi-N,N-dipropilbifenil-4-carboxamida, (E)-4,5-dihidroxi-2-(prop-1-enil)isofaltonitrilo, 3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3',4'-dicloro-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-3'-(trifluorometil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo, 2-(furan-3-il)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-(trifluorometil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(tiofen-3-il)isofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(5-metilfuran-2-il)isofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(5-metiltiofen-2-il)isofaltonitrilo, 2-bencil-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 2-

(benzofuran-2-il)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 2-(5-clorotiofen-2-il)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 2-(benzo[b]tiofen-2-il)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, (E)-4,5-dihidroxi-2-estirilisoftaloniitrilo, 4'-etil-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-3',5'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(feniltio)isofaloniitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(p-toliltio)isofaloniitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(4-metilbencil)isofaloniitrilo, 2-(4-fluorobencil)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(4-hidroxibencil)isofaloniitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(2-metoxibencil)isofaloniitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(4-(trifluorometoxi)bencil)isofaloniitrilo, 2-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 2-(2-fluorobencil)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(2-metilbencil)isofaloniitrilo, 2-(2,5-dimetilbencil)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 2-(3-fluoro-5-metilbencil)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, ácido 3-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)benzoico, 2-(4-fluoro-3-metilbencil)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(3-metilbencil)isofaloniitrilo, 2-(5-fluoro-2-metoxibencil)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 2-(3,5-dimetilbencil)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(4-isopropilbencil)isofaloniitrilo, 2-(4-etilbencil)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(naftalen-1-ilmetil)isofaloniitrilo, ácido 5-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)-2-hidroxibenzoico, 2-(2,4-dimetilbencil)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 2-ciclopentenil-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, ácido (E)-3-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifenil)acrílico, (E)-4,5-dihidroxi-2-(3-metoxiprop-1-enil)isofaloniitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)isofaloniitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-(morfolino-4-carbonil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo, 2-(5'-hexil-2,2'-bitiofen-5-il)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 2-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 2-(5-hexiltiofen-2-il)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, (Z)-2-(but-2-enil)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(3-metilbut-2-enil)isofaloniitrilo, (E)-2-(but-2-enil)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 4,5-dihidroxi-2-metilisofaloniitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(2-metilprop-1-enil)isofaloniitrilo, 3,4-dihidroxi-3'-metilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-vinilisofaloniitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(prop-1-en-2-il)isofaloniitrilo, 2-(2-etoxitiazol-5-il)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 2-alil-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 3'-(terc-butoximetil)-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 2',6'-diciano-3',4'-dihidroxibifenil-3-carboxilato de terc-butilo, 3,4-dihidroxibifenil-2,3',6'-tricarbonitrilo, 2',6'-diciano-3',4'-dihidroxi-N,N-dipropilbifenil-3-carboxamida, 2',6'-diciano-N-ciclohexil-3',4'-dihidroxibifenil-4-carboxamida, 2',6'-diciano-N-ciclohexil-3',4'-dihidroxibifenil-3-carboxamida, 2',6'-diciano-N,N-dietil-3',4'-dihidroxibifenil-4-carboxamida, 2',6'-diciano-N,N-dietil-3',4'-dihidroxibifenil-3-carboxamida, 2',6'-diciano-N-etil-3',4'-dihidroxibifenil-3-carboxamida, 2',6'-diciano-3',4'-dihidroxi-N,N-dimetilbifenil-3-carboxamida, 4'-fluoro-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3',4'-difluoro-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 4'-fluoro-3,3',4'-trihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, (E)-4,5-dihidroxi-2-(3-fenilprop-1-enil)isofaloniitrilo, 4'-fluoro-3,4-dihidroxi-3'-metoxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, ácido 5-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifenil)tiofeno-2-carboxílico, 3,4-dihidroxi-4'-(metilsulfonil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-propoxibifenil-2,6-dicarbonitrilo; ácido 2',6'-diciano-3',4'-dihidroxibifenil-4-carboxílico, 4'-cloro-3,4-dihidroxi-3'-metilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(5-feniltiofen-2-il)isofaloniitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-isopropilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-propilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(1-fenilvinil)isofaloniitrilo, ácido 2',6'-diciano-3',4'-dihidroxibifenil-2-carboxílico, ácido 4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)benzoico, (E)-4,5-dihidroxi-2-(4-metoxiestiril)isofaloniitrilo, 3,4-dihidroxi-3',4'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, (E)-4,5-dihidroxi-2-(4-metilestiril)isofaloniitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(6-hidroxinaftalen-2-il)isofaloniitrilo, 4'-fluoro-3,4-dihidroxi-3'-metilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(3-metilbut-2-en-2-il)isofaloniitrilo, 2-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 2-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, ácido 2-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)fenil)propanoico, (E)-2-(3-ciclopentilprop-1-enil)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)isofaloniitrilo, ácido 2-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)acético, 4,5-dihidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isofaloniitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(3-metoxiprop-1-inil)isofaloniitrilo, (E)-4,5-dihidroxi-2-(2-(tiofen-3-il)vinil)isofaloniitrilo, (E)-2-(2-ciclopropilvinil)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 2',6'-diciano-3',4'-dihidroxibifenil-4-carboxamida, 3,4-dihidroxi-3',4'-dimetoxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-3'-isopropilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, 2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(6-metoxinaftalen-2-il)isofaloniitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(4-(hidroximetil)bencil)isofaloniitrilo, 2-(2,6-difluoro-3-metilbencil)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(4-(trifluorometil)feniltio)isofaloniitrilo, 2-(2,4-dimetilfeniltio)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 3-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)fenil)propanoato de metilo, 4,5-dihidroxi-2-(p-toliloxi)isofaloniitrilo, (E)-2-(2,4-difluoroestiril)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, (E)-4,5-dihidroxi-2-(3-(trifluorometil)estiril)isofaloniitrilo, (E)-4,5-dihidroxi-2-(4-metilpent-1-enil)isofaloniitrilo, (E)-2-(3,5-difluoroestiril)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, ácido 2-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)fenil)acético, 2-(4-clorobencil)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-metilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, ácido 3-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)fenil)propanoico, 4,5-dihidroxi-2-(4-(trifluorometil)bencil)isofaloniitrilo, (E)-4,5-dihidroxi-2-(4-(trifluorometil)bencil)isofaloniitrilo, ácido 4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)benzoico, 2-(4-etilfeniltio)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 2-(4-clorofeniltio)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(o-toliltio)isofaloniitrilo, 4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)benzoato de metilo, 2-(2-clorofeniltio)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 2-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)benzoato de metilo, ácido 2-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)fenil)acético, ácido 2-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)benzoico, ácido 3-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)fenil)propanoico, 4,5-dihidroxi-2-(4-metoxifeniltio)isofaloniitrilo, 2-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)fenil)acetato de metilo, 4,5-dihidroxi-2-(3-metoxifeniltio)isofaloniitrilo, 4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifenoxi)benzoato de metilo, 4,5-dihidroxi-2-(piridin-4-iltio)isofaloniitrilo, ácido 3-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)benzoico, 2-(4-cianofeniltio)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(naftalen-2-iltio)isofaloniitrilo, 2-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)fenil)-N,N-dietilacetamida, 2-(4-etilfenoxi)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 2-(4-acetilfenoxi)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)isofaloniitrilo, ácido 2-(2',6'-diciano-3',4'-dihidroxibifenil-4-il)acético, 2-(2,4-dimetilfenoxi)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 2-(4-clorofenoxi)-4,5-dihidroxiisofaloniitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)isofaloniitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(1H-inden-3-il)isofaloniitrilo,

4,5-dihidroxi-2-(morfolinometil)isofalonnitrilo, hidrocloreuro de 2-((dietilamino)metil)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo, hidrocloreuro de 4,5-dihidroxi-2-(((2-hidroxi)etil)amino)metil)isofalonnitrilo (1:1), 4,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi)propil)isofalonnitrilo, 2-amino-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(pirrolidin-1-il)isofalonnitrilo, 2-(2,6-dimetilmorfolino)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo, 4,5-dihidroxi-2-morfolinoisofalonnitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(isopropilamino)isofalonnitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(3-metoxipropilamino)isofalonnitrilo, 2,4,5-trihidroxiisofalonnitrilo, 2-etil-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-metoxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-3'-(morfolino-4-carbonil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo, N-butil-2',6'-diciano-3',4'-dihidroxibifenil-4-carboxamida, 2-(3,3-dimetilbutil)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(piperidin-1-il)isofalonnitrilo, 2-(hexilamino)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo, 2-(ciclohexilamino)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(2-metoxietilamino)isofalonnitrilo, 2-(4-bencilpiperidin-1-il)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(pentan-3-ilamino)isofalonnitrilo, (E)-2-(4-etilbencilidenamino)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo, (E)-4,5-dihidroxi-2-(4-metoxibencilidenamino)isofalonnitrilo, (E)-2-(4-fluorobencilidenamino)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo, 4,5-dihidroxi-2-tosilisofalonnitrilo, ácido 4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifenoxi)benzoico, 2-(benzo[d]tiazol-2-iltio)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo, 2-(4-fluorofeniltio)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo, 2-(bifenil-4-ilmetil)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo, 2-(4-cloro-2-metilbencil)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo, 2-(2-etilbencil)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo, 2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo, enantiómero A de 4,5-dihidroxi-2-(p-tolilsulfenil)isofalonnitrilo, enantiómero B de 4,5-dihidroxi-2-(p-tolilsulfenil)isofalonnitrilo, 2-((ciclohexilmetil)amino)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(4-fenoxifeniltio)isofalonnitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(piridin-3-il)isofalonnitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(4-(2,2,2-trifluoroetil)bencil)isofalonnitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(4-metil-2-(trifluorometil)bencil)isofalonnitrilo, 4,5-dihidroxi-2-((4-(morfolino-4-carbonil)fenil)tio)isofalonnitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(metil(p-tolil)amino)isofalonnitrilo o 4,5-dihidroxi-2-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)isofalonnitrilo.

Los términos empleados en la presente memoria tienen los significados indicados a continuación. El término "al menos un" empleado en los significados siguientes se refiere a uno o varios, tal como uno. Por ejemplo, el término "al menos un grupo hidroxialcoxi C₁-C₆" se refiere a uno o varios grupos hidroxialcoxi C₁-C₆, tal como un grupo hidroxialcoxi C₁-C₆.

El término "alquilo C₁-C₆", según se emplea en la presente memoria como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pent-3-ilo, hexilo, y 3,3-dimetilbutilo.

El término "alqueno C₂-C₆", según se emplea en la presente memoria como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alqueno C₂-C₆ incluyen, pero no se limitan a, vinilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, alilo, but-2-en-1-ilo, 2-metilprop-1-en-1-ilo, pent-1-en-1-ilo, 3-metilbut-2-en-1-ilo, 3-metilbut-2-en-2-ilo, 4'-metilpent-1-en-1-ilo, y 3,3-dimetilbut-1-en-1-ilo.

El término "alquino C₂-C₆", según se emplea en la presente memoria como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y un al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquino C₂-C₆ incluyen, pero no se limitan a, etinilo, prop-1-in-1-ilo y 3,3-dimetilbut-1-in-1-ilo.

El término "cicloalquilo C₃-C₇", según se emplea en la presente memoria como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico saturado que tiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono.

Los ejemplos representativos de cicloalquilo C₃-C₇ incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

El término "cicloalqueno C₄-C₁₀", según se emplea en la presente memoria como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarbonado monocíclico que tiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono o a un grupo hidrocarbonado bicíclico parcialmente insaturado de 8, 9 o 10 miembros. Cuando el grupo cicloalqueno C₄-C₁₀ es un grupo hidrocarbonado bicíclico parcialmente insaturado de 8, 9 o 10 miembros, uno de los anillos es opcionalmente aromático. Los ejemplos representativos de cicloalqueno C₄-C₁₀ incluyen, pero no se limitan a, ciclopent-1-en-1-ilo, ciclohex-1-en-1-ilo, y 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo.

El término "arilo", según se emplea en la presente memoria como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarbonado monocíclico aromático que tiene 6 átomos de carbono o un grupo hidrocarbonado bicíclico aromático que tiene 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo y naftalen-2-ilo.

El término "halo" o "halógeno", según se emplea en la presente memoria como tal o como parte de otro grupo, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "hidroxi", según se emplea en la presente memoria como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -OH.

5 El término "alcoxi C₁-C₆", según se emplea en la presente memoria como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆, como se define en la presente memoria, unido al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, y neopentiloxi.

10 El término "cicloalqueniil(C₄-C₁₀)oxi", según se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo cicloalqueniilo C₄-C₁₀, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de cicloalqueniil(C₄-C₁₀)oxi incluyen, pero no se limitan a, ciclopent-1-en-1-iloxi y 2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi.

15 El término "ariloxi", según se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo arilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de ariloxi incluyen, pero no se limitan a, fenoxi y naftalen-1-iloxi.

20 El término "heteroarilo", según se emplea en la presente memoria como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo aromático monocíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos anulares, cada uno seleccionado independientemente entre N, O, y S o a un grupo bicíclico aromático de 8, 9 o 10 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos anulares, cada uno seleccionado independientemente entre N, O, y S. Los ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, 1H-pirrol-2-ilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, benzofuran-2-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, y benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo.

25 El término "heteroariloxi", tal según se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo heteroarilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de heteroariloxi incluyen, pero no están limitados a, piridin-4-iloxi y benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi.

30 El término "heterociclilo", según se emplea en la presente memoria como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos anulares, cada uno seleccionado independientemente entre N, O, y S o a un grupo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros, saturado o parcialmente insaturado que contiene 1 o 2 heteroátomos anulares, cada uno seleccionado independientemente entre N, O, y S. Cuando el grupo heterociclilo es un grupo bicíclico parcialmente insaturado de 8, 9 o 10 miembros, uno de los anillos es opcionalmente aromático. Los ejemplos representativos de heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, morfolino, y 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo.

40 El término "arilalquilo C₁-C₆", según se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo arilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo C₁-C₆, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de arilalquilo C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-fenitilo y 3-fenilpropilo.

45 El término "haloalquilo C₁-C₆", según se emplea en la presente memoria, se refiere a al menos un halógeno, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo C₁-C₆, como se define en la presente memoria. Cuando hay varios halógenos, los halógenos pueden estar unidos al mismo o diferente átomo de carbono y los halógenos pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos representativos de haloalquilo C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo y 3-bromopropilo.

50 El término "hidroxialquilo C₁-C₆", según se emplea en la presente memoria, se refiere a al menos un grupo hidroxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo C₁-C₆, como se define en la presente memoria. Cuando hay varios grupos hidroxi, los grupos hidroxi pueden estar unidos al mismo o diferente átomo de carbono. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo.

55 El término "alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆", según se emplea en la presente memoria como tal o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo alcoxi C₁-C₆, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo C₁-C₆, como se define en la presente memoria. Cuando hay varios grupos alcoxi C₁-C₆, los grupos alcoxi C₁-C₆ pueden estar unidos al mismo o diferente átomo de carbono y los grupos alcoxi C₁-C₆ pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos representativos de alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, metoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, y terc-butoximetilo.

- 5 El término "heterociclilalquilo C₁-C₆", según se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo heterociclilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo C₁-C₆, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de heterociclilalquilo C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, morfolinometilo y 3-(propilpirrolidin-1-il).
- El término "carboxi", según se emplea en la presente memoria como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -COOH.
- 10 El término "carboxialquenilo C₂-C₆", según se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo carboxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquenilo C₂-C₆, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de carboxialquenilo C₂-C₆ incluyen, pero no se limitan a, 2-carboxivinilo y 2-carboxialilo.
- 15 El término "cicloalquil(C₃-C₇)alquenilo C₂-C₆", según se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo cicloalquilo C₃-C₇, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquenilo C₂-C₆, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cicloalquil(C₃-C₇)alquenilo C₂-C₆ incluyen, pero no se limitan a, 2-ciclopropilvinilo, 2-ciclohexilvinilo, y 3-ciclopentilprop-1-en-1-ilo.
- 20 El término "arilalquenilo C₂-C₆", según se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo arilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquenilo C₂-C₆, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de arilalquenilo C₂-C₆ incluyen, pero no se limitan a, estirilo, 1-fenilvinilo, y 3-fenilprop-1-en-1-ilo.
- 25 El término "alcoxi(C₁-C₆)alquenilo C₂-C₆", según se emplea en la presente memoria, se refiere a al menos un grupo alcoxi C₁-C₆, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquenilo C₂-C₆, como se define en la presente memoria. Cuando hay varios grupos alcoxi C₁-C₆, los grupos alcoxi C₁-C₆ pueden estar unidos al mismo o diferente átomo de carbono y los grupos alcoxi C₁-C₆ pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos representativos de alcoxi(C₁-C₆)alquenilo C₂-C₆ incluyen, pero no se limitan a, 3-metoxiprop-1-en-1-ilo y 3-etoxiprop-1-en-2-ilo.
- 30 El término "heterociclilalquenilo C₂-C₆", según se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo heterociclilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquenilo C₂-C₆, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de heterociclilalquenilo C₂-C₆ incluyen, pero no se limitan a, 4-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ilo y 3-metil-4-morfolinobut-2-en-2-ilo.
- 35 El término "heteroarilalquenilo C₂-C₆", según se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo heteroarilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquenilo C₂-C₆, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de heteroarilalquenilo C₂-C₆ incluyen, pero no se limitan a, 2-(tiofen-3-il)vinilo y 3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)but-2-en-2-ilo.
- 40 El término "carboxialquinilo C₂-C₆", según se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo carboxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquinilo C₂-C₆, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de carboxialquinilo C₂-C₆ incluyen, pero no se limitan a, carboxietinilo y 3-carboxiprop-1-in-1-ilo.
- 45 El término "cicloalquilo C₃-C₇ alquinilo C₂-C₆", según se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo cicloalquilo C₃-C₇, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquinilo C₂-C₆, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cicloalquilo C₃-C₇ alquinilo C₂-C₆ incluyen, pero no se limitan a, ciclopropiletinilo y 3-ciclopentilprop-1-in-1-ilo.
- 50 El término "arilalquinilo C₂-C₆", según se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo arilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquinilo C₂-C₆, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de arilalquinilo C₂-C₆ incluyen, pero no se limitan a, feniletinilo y 3-(1-il-naftalen)prop-1-in-1-ilo.
- 55 El término "alcoxi(C₁-C₆)alquinilo C₂-C₆", según se emplea en la presente memoria, se refiere a al menos un grupo alcoxi C₁-C₆, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquinilo C₂-C₆, como se define en la presente memoria. Cuando hay varios grupos alcoxi C₁-C₆, los grupos alcoxi C₁-C₆ pueden estar unidos al mismo o diferente átomo de carbono y los grupos alcoxi C₁-C₆ pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos representativos de alcoxi(C₁-C₆)alquinilo C₂-C₆ incluyen, pero no se limitan a, terc-butoxietinilo y 3-metoxiprop-1-in-1-ilo.
- 60

El término "heterociclilalquinilo C₂-C₆", según se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo heterociclilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquinilo C₂-C₆, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de heterociclilalquinilo C₂-C₆ incluyen, pero no se limitan a, morfolinoetnilo y 3-(piperidin-1-il)prop-1-in-1-ilo.

El término "heteroarilalquinilo C₂-C₆", según se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo heteroarilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquinilo C₂-C₆, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de heteroarilalquinilo C₂-C₆ incluyen, pero no se limitan a, tiofen-3-iletinilo y 3-(1H-pirazol-4-il)prop-1-in-1-ilo.

El término "haloalcoxi C₁-C₆", según se emplea en la presente memoria, se refiere a al menos un halógeno, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alcoxi C₁-C₆, como se define en la presente memoria. Cuando hay varios halógenos, los halógenos pueden estar unidos al mismo o diferente átomo de carbono y los halógenos pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos representativos de haloalcoxi C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi y 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi.

El término "hidroxialcoxi C₁-C₆", según se emplea en la presente memoria como tal o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo hidroxilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alcoxi C₁-C₆, como se define en la presente memoria. Cuando hay varios grupos hidroxilo, los grupos hidroxilo pueden estar unidos al mismo o diferente átomo de carbono. Los ejemplos representativos de hidroxialcoxi C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, hidroximetoxi y 3-hidroxil-2,2-dimetilpropoxi.

El término "alcoxi(C₁-C₆)alcoxi C₁-C₆", según se emplea en la presente memoria como tal o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo alcoxi C₁-C₆, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alcoxi C₁-C₆, como se define en la presente memoria. Los grupos alcoxi C₁-C₆ pueden ser idénticos o diferentes. Cuando hay varios grupos alcoxi C₁-C₆ anclados al radical molecular de origen a través de un grupo alcoxi C₁-C₆, los grupos alcoxi C₁-C₆ pueden estar unidos al mismo o diferente átomo de carbono. Los ejemplos representativos de alcoxi(C₁-C₆)alcoxi C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, 2-metoxietoxi y 3-metoxi-2,2-dimetilpropoxi.

El término "hidroxilalcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆", según se emplea en la presente memoria, se refiere a al menos un hidroxil grupo alcoxi C₁-C₆, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo C₁-C₆, como se define en la presente memoria. Cuando hay varios grupos hidroxilalcoxi C₁-C₆, los grupos hidroxilalcoxi C₁-C₆ pueden estar unidos al mismo o diferente átomo de carbono y los grupos hidroxilalcoxi C₁-C₆ pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos representativos de hidroxilalcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, (3-hidroxil-2,2-dimetilpropoxi)metilo y 2-(hidroximetoxi)prop-2-ilo.

El término "cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₆", según se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo cicloalquilo C₃-C₇, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo C₁-C₆, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, ciclohexilmetilo y 2-ciclopentiletilo.

El término "ciano", según se emplea en la presente memoria, se refiere al grupo -CN.

El término "carboxialquilo C₁-C₆", según se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo carboxilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo C₁-C₆, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de carboxialquilo C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, carboximetilo, 1-carboxietilo, y 2-carboxietilo.

El término "alquilo C₁-C₅", según se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo C₁-C₅ incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, pentilo y neopentilo.

Las sales farmacéuticamente aceptables, p. ej. sales de metales y sales de adición de ácido, con ácidos tanto orgánicos como inorgánicos, son bien conocidas en el campo de los productos farmacéuticos. Los ejemplos representativos de las sales de metales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y zinc. Los ejemplos representativos de las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cloruros, bromuros, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos, metanosulfonatos, formiatos, tartratos, maleatos, citratos, benzoatos, salicilatos, y ascorbatos.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables de grupos hidroxilo se pueden preparar por medio de métodos conocidos

utilizando ácidos carboxílicos farmacéuticamente aceptables que son convencionales en el campo de los productos farmacéuticos. Los ejemplos representativos de los ésteres farmacéuticamente aceptables de grupos hidroxilo incluyen, pero no se limitan a, ésteres formados con ácido butírico y ácido pentanoico.

5 Los ésteres farmacéuticamente aceptables de grupos carboxilo se pueden preparar por métodos conocidos utilizando alcoholes farmacéuticamente aceptables que son convencionales en el campo de los productos farmacéuticos. Los ejemplos representativos de los ésteres farmacéuticamente aceptables de grupos carboxilo incluyen, pero no se limitan a, ésteres formados con propan-1-ol, butan-1-ol, y 2-metil-1-ol.

10 La invención incluye dentro de su alcance todos los posibles isómeros geométricos, p.ej. isómeros Z y E (isómeros cis y trans), de los compuestos, así como todos los posibles isómeros ópticos, p.ej. diastereómeros y enantiómeros, de los compuestos. Además, la invención incluye en su alcance tanto los isómeros individuales como las mezclas de los mismos, p. ej., mezclas racémicas. Los isómeros individuales pueden obtenerse utilizando las formas isoméricas correspondientes de la sustancia de partida o se pueden separar después de la preparación del compuesto final de acuerdo con métodos de separación convencionales. Para la separación de isómeros ópticos, p.ej., enantiómeros, de la mezcla de los mismos se pueden utilizar métodos de resolución convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionada.

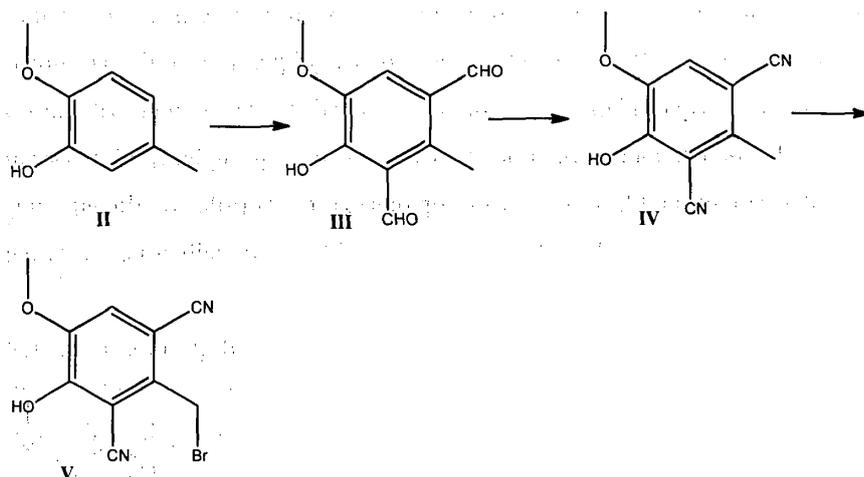
20 La invención incluye dentro de su alcance todos los posibles tautómeros, o mezclas en equilibrio de los mismos, de los compuestos. En los tautómeros un hidrógeno migra de un átomo del compuesto a otro átomo del compuesto. Los ejemplos representativos de los tautómeros incluyen, pero no se limitan a, ceto/enol y nitroso/oxima.

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar por medio de una variedad de rutas sintéticas análogamente o de acuerdo con métodos conocidos en la bibliografía utilizando sustancias de partida adecuadas.

25 Si bien están disponibles muchos métodos generales para la generación de un grupo ciano, la mayoría de ellos no son directamente utilizables en el campo de la química del catecol. Por ejemplo, la reacción de Sandmeyer proporciona una catecol amina extremadamente reactiva como intermedio que genera serios retos preparativos.

30 Algunos métodos útiles para la preparación de los compuestos de fórmula I se describen a continuación. El agrupamiento diciano se puede construir de manera eficiente utilizando sustancias de partida simples esencialmente de dos maneras, ya sea sintetizando dos grupos formilo simultáneamente o construyendo el segundo grupo formilo en un derivado de benzaldehído. En ambos casos, los grupos formilo se transforman posteriormente en grupos ciano con buen rendimiento. Otras transformaciones proporcionan un intermedio útil a partir del cual se pueden formar numerosos productos finales.

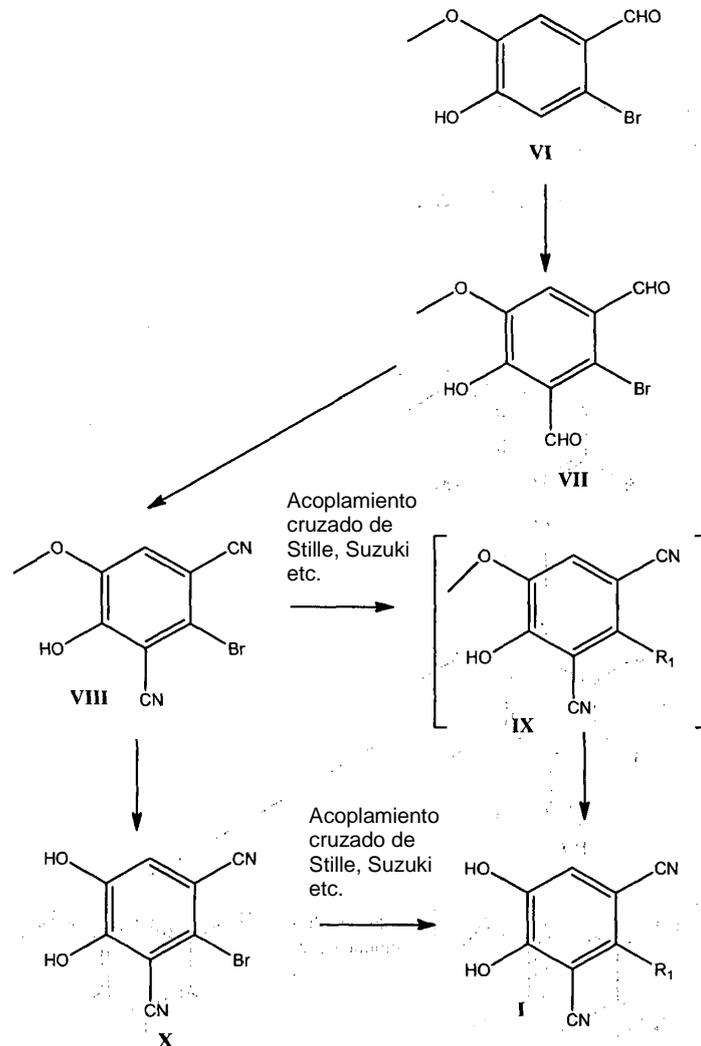
Esquema 1. Partiendo de 2-metoxi-5-metilfenol



40 En el Esquema 1, el 2-metoxi-5-metilfenol se formula con hexametilentetramina en un disolvente adecuado, p. ej., ácido acético. El 4-hidroxi-5-metoxi-2-metilisofalaldehído se convierte en 4-hidroxi-5-metoxi-2-metilisofalonnitrilo con hidrocloreuro de hidroxilamina en un disolvente adecuado, p. ej., ácido fórmico. El 4-hidroxi-5-metoxi-2-metilisofalonnitrilo se somete a bromación con N-bromosuccinimida en un disolvente adecuado, p. ej., diclorometano, para proporcionar 2-(bromometil)-4-hidroxi-5-metoxiisofalonnitrilo. El átomo de bromo se convierte a continuación en el grupo funcional deseado y el producto deseado se obtiene llevando a cabo una desmetilación con un ácido de

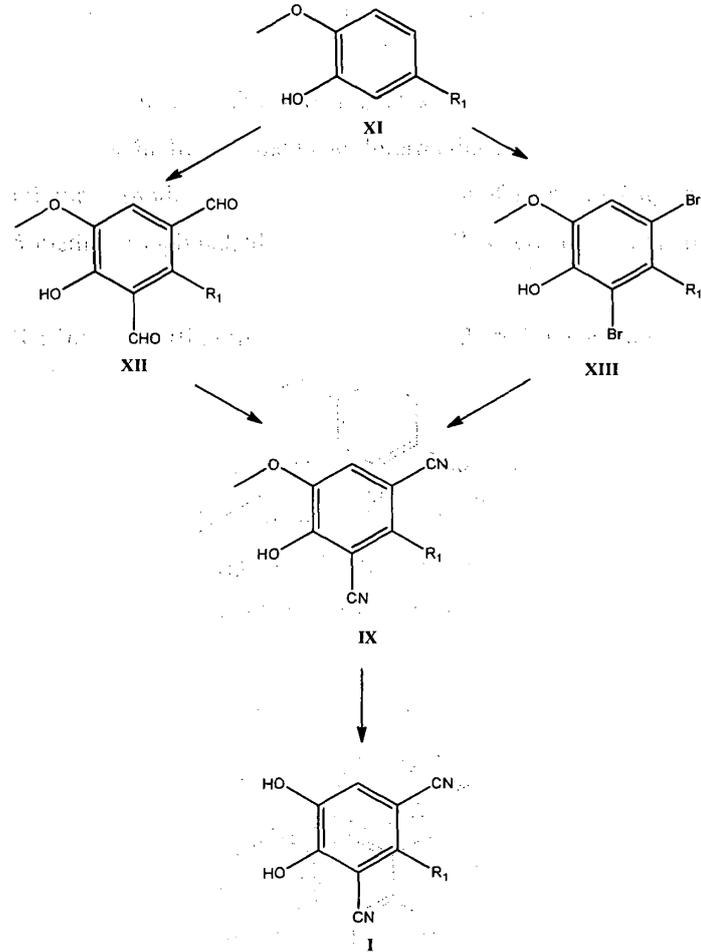
Lewis en un disolvente adecuado, p. ej., con cloruro de aluminio en acetonitrilo o con tribromuro de boro en diclorometano.

Esquema 2. Partiendo de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído



5 En el Esquema 2, R₁ se define como antes. El 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído se formula con hexametilentetramina en un disolvente adecuado, p. ej., ácido acético. El 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofthalaldehído se convierte en 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofthalonitrilo con hidrocloreuro de hidroxilamina en un disolvente adecuado, p. ej., ácido fórmico. El átomo de bromo se reemplaza por el sustituyente R₁, por ejemplo, mediante una
 10 reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki. El 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofthalonitrilo se hace reaccionar con un derivado de ácido borónico adecuado en un disolvente adecuado, por ejemplo 1,4-dioxano/agua. El Intermedio IX obtenido se desmetila a continuación. Alternativamente, la desmetilación se lleva a cabo antes de sustituir el átomo de bromo por el sustituyente R₁. La desmetilación se lleva a cabo con un ácido de Lewis en un disolvente adecuado, p. ej., con cloruro de aluminio en acetonitrilo o con tribromuro de boro en diclorometano. El intermedio IX no es
 15 aislado necesariamente de la mezcla de reacción. Otra ruta para la conversión de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofthalaldehído al producto I se representa en el Esquema 5.

Esquema 3. Partiendo de 5-sustituido-2-metoxifenol

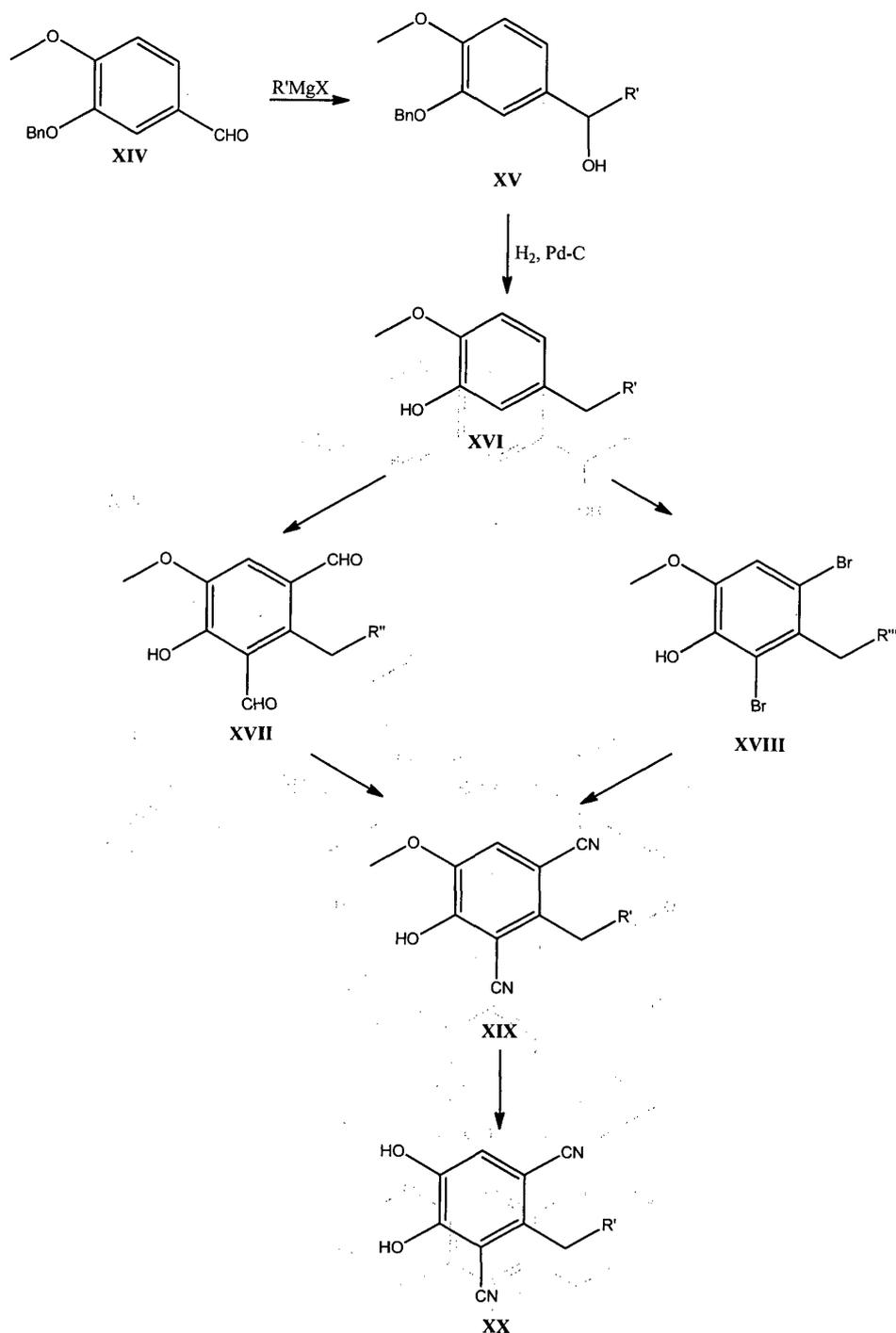


En el Esquema 3, R₁ se define como antes. El compuesto XI se diformila, p. ej., con hexametilentetramina en un disolvente adecuado tal como ácido acético o ácido trifluoroacético, o se somete a dibromación, p. ej., con bromo en un disolvente adecuado tal como una mezcla de diclorometano y ácido acético. El derivado dicianado IX se obtiene haciendo reaccionar el derivado diformilado XII con hidrocloreuro de hidroxilamina en un disolvente adecuado tal como ácido fórmico o mediante reacción del derivado dibromado XIII con cianuro de cobre (I) en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida. El derivado dicianado IX se desmetila con un ácido de Lewis en un disolvente adecuado, p. ej., con cloruro de aluminio en acetonitrilo o con tribromuro de boro en diclorometano.

5

10

Esquema 4. Partiendo de 3-benciloxi-4-metoxibenzaldehído



5

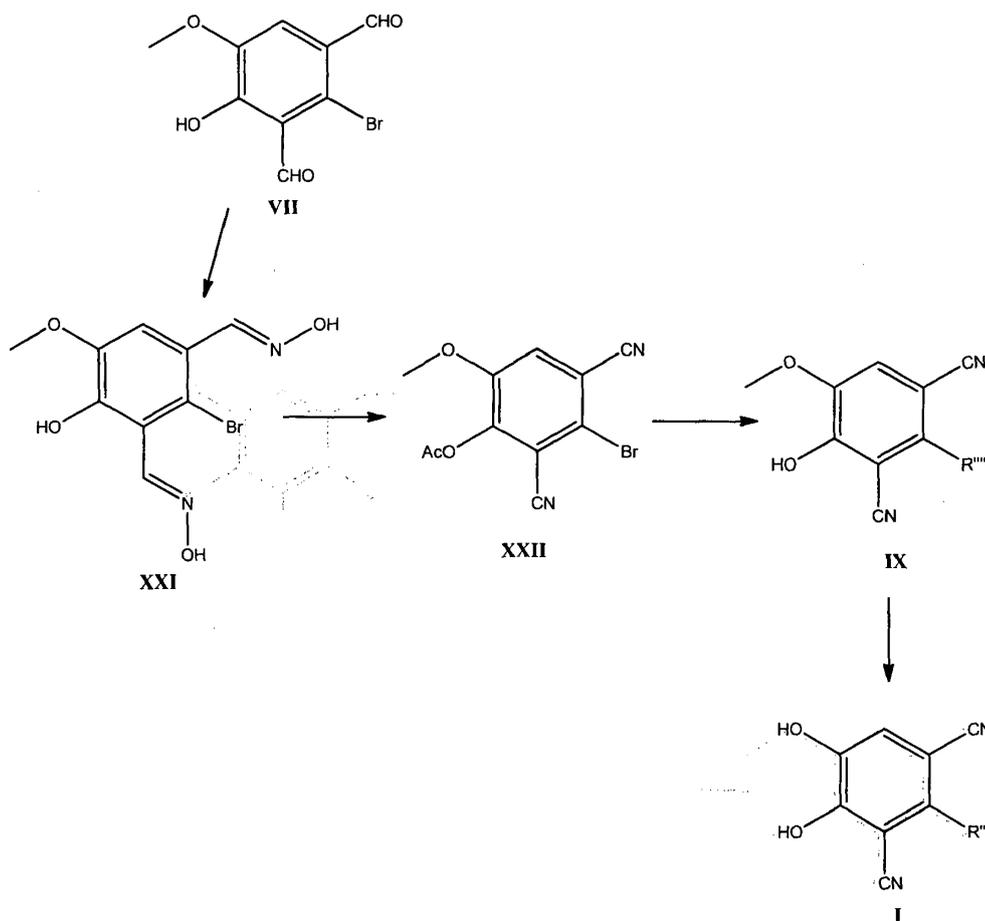
10

En el Esquema 4, Bn es bencilo, R' es, p. ej., alquilo C₁-C₅ o arilo, R'' es, p. ej., alquilo C₁-C₅, R''' es, p. ej., arilo, y X es halógeno. El 3-benciloxi-4-metoxibenzaldehído se convierte en el alcohol XV utilizando un reactivo de Grignard adecuado. El compuesto XVI se obtiene por hidrogenación de alcohol XV. Cuando R' es, p. ej., alquilo C₁-C₅, el compuesto XVI se puede diformilar, p. ej., con hexametilentetramina en un disolvente adecuado tal como ácido acético o ácido trifluoroacético. Cuando R' es, p. ej., arilo, el compuesto XVI puede experimentar dibromación, p. ej., con bromo en un disolvente adecuado tal como una mezcla de diclorometano y ácido acético. El derivado dicianado XIX se obtiene haciendo reaccionar el derivado diformilado XVII con hidrocloreuro de hidroxilamina en un disolvente

adecuado tal como ácido fórmico o haciendo reaccionar el derivado dibromado XVIII con cianuro de cobre (I) en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida. El derivado dicianado XIX es desmetilado con un ácido de Lewis en un disolvente adecuado, p. ej., con cloruro de aluminio en acetonitrilo o con tribromuro de boro en diclorometano.

5

Esquema 5. Conversión de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofthalaldehído



10

En el Esquema 5, Ac es acetilo y R^{'''} es, p. ej., aril-S- o heteroaril-S-. El 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofthalaldehído, que se puede preparar como se representa en el Esquema 2, se convierte en oxima de (1E,1'E)-2-bromo-6-hidroxi-3-((E)-(hidroxiimino)metil)-5-metoxi-benzaldehído con hidrocloreto de hidroxilamina en un disolvente adecuado, p. ej., tetrahidrofurano. El tratamiento de la oxima de (1E,1'E)-2-bromo-6-hidroxi-3-((E)-(hidroxiimino)metil)-5-metoxi-benzaldehído con anhídrido acético produce acetato de 3-bromo-2,4-diciano-6-metoxifenilo. El derivado dicianado IX se obtiene haciendo reaccionar acetato de 3-bromo-2,4-diciano-6-metoxifenilo con un tiol adecuado en un disolvente adecuado, p. ej. N,N-dimetilformamida. El derivado dicianado IX se desmetila con un ácido de Lewis en un disolvente adecuado, p. ej., con cloruro de aluminio en acetonitrilo o con tribromuro de boro en diclorometano.

15

20

Es obvio para un experto en la técnica que cualquier material de partida o intermedio en las reacciones descritas anteriormente pueden ser protegidos, si fuera necesario, de una manera bien conocida en el campo químico. Por ejemplo, se puede utilizar etil vainillina en lugar de vainillina. Cualquier funcionalidad protegida se puede desproteger posteriormente de una manera conocida en la técnica.

25

Se pueden utilizar rutas por etapas. Por ejemplo, el objetivo diciano puede prepararse a partir de un compuesto de partida adecuado en el siguiente orden: 1) monobromación, 2) monoformilación, 3) conversión de CHO en CN, y 4) la conversión de Br en CN. El orden de todas estas etapas separadas de bromación, formilación, conversión de CHO en CN y conversión de Br en CN se puede cambiar opcionalmente. Por ejemplo, se puede comenzar con una formilación. Del mismo modo, si se desea, la conversión de Br en CN puede llevarse a cabo antes de la conversión

30

de CHO en CN.

Las rutas sintéticas descritas anteriormente tienen el propósito de ilustrar la preparación de los compuestos de fórmula I y la preparación no está limitada de ninguna manera a los mismos, es decir, también hay otros métodos sintéticos posibles que están dentro de los conocimientos generales de un experto en la técnica. Por ejemplo, la formilación se puede realizar también a través de la litiación de un metoxihalogenuro aromático, p. ej., un metoxibromuro aromático, o un metoxidihalogenuro aromático, p. ej., un metoxidibromuro aromático, oxidación de un grupo metilo o reducción de un grupo carboxi. Un grupo formilo aromático se puede convertir en un grupo hidroxilo por medio de una reacción de Dakin.

Los compuestos de fórmula I se pueden convertir, si se desea, en su forma de sal o éster farmacéuticamente aceptables utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica.

La presente invención se explicará en más detalle mediante los siguientes ejemplos. Se pretende que los ejemplos tengan únicamente fines ilustrativos y no limiten el alcance de la invención definida en las reivindicaciones.

A menos que se indique lo contrario, todas las sustancias de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional. Las abreviaturas tienen los significados indicados a continuación.

- 20 AcOH ácido acético
- AIBN 2,2'-azobisisobutironitrilo
- DBU 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
- DCM diclorometano
- DIPEAN, N-diisopropiletilamina
- 25 DMAP 4-dimetilaminopiridina
- DMFN, N-dimetilformamida
- DMSO dimetilsulfóxido
- DPEfos(oxibis(2,1-fenileno))bis(difenilfosfina)
- EtOAc acetato de etilo
- 30 mCPBA ácido m-cloroperoxibenzoico
- NBSN bromosuccinimida
- Pd(dppf)Cl₂(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio
- Pd₂(Dba)₃ Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
- TFA ácido trifluoroacético
- 35 THF tetrahidrofurano

Preparación de intermedios

Intermedio A1: 4-Hidroxi-5-metoxi-2-metilsoftalonitrilo

4-Hidroxi-5-metoxi-2-metilsoftalaldehído

El 2-metoxi-5-metilfenol (11,0 g) y hexametilentetramina (23,8 g) en AcOH (280 ml) se sometieron a reflujo durante 15 h. Se añadió HCl concentrado (20 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. El volumen de disolvente se redujo a 40-50 ml. La mezcla se enfrió durante 1 h en un baño de hielo. El precipitado se separó mediante filtración y se lavó con etanol. Se añadió agua al producto filtrado y la mezcla se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se trituró con etanol y se enfrió en un baño de hielo. El sólido se filtró y se lavó con etanol. Se añadió HCl concentrado (45 ml) al sólido y se sometió a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se filtró y se lavó con etanol (5 ml). Rendimiento: 2,9 g

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,02 (s, 1 H) 10,48 (s, 1 H) 10,28 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 2,79 (s, 3 H)

4-Hidroxi-5-metoxi-2-metilsoftalonitrilo

El 4-hidroxi-5-metoxi-2-metilsoftalaldehído (5,2 g), hidrocloreto de hidroxilamina (5,58 g) y acetato de sodio anhidro (8,79 g) en ácido fórmico (30 ml) se sometieron a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y el precipitado se separó mediante filtración y se lavó con agua. Rendimiento: 4,6 g

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,47 (s ancho, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 3,88 (s, 3 H)

Intermedio A2: 2-Bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalonaldehído

2-Bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalaldehído

El 2-Bromo-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído (0,75 g) y hexametilentetramina (0,91 g) en AcOH (30 ml) se calentaron a reflujo durante 4 h. El AcOH se evaporó y se añadió HCl 4 M (30 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h primero y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto sólido se filtró, se lavó con agua y se secó.

5 Rendimiento: 0,38 g

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,37 (s, 1 H) 10,24 (s, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 3,90 (s, 3 H)

2-Bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo

10 El 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalaldehído (11,6 g) e hidrocloreuro de hidroxilamina (9,3 g) se disolvieron en ácido fórmico caliente (155 ml). La solución se calentó hasta el punto de ebullición seguido de la adición de acetato de sodio anhidro (22,0 g). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. Se añadió anhídrido acético (18,2 g) gota a gota a la mezcla de reacción caliente y se sometió a reflujo durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar a la temperatura ambiente durante la noche y, a continuación se agitó en un baño de hielo. El sólido se filtró, se lavó con agua enfriada con hielo (20 ml) y se secó. Rendimiento: 10,6 g

15 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 12,10 (s ancho, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 3,91 (s, 3 H)

Intermedio A3: 2-Bromo-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

20 La preparación de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo se ha descrito anteriormente. El acetonitrilo seco en tamices (75 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente cloruro de aluminio (3,16 g) al disolvente de manera que la temperatura se mantuvo por debajo de 30°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió yoduro de sodio (2,4 g) y la solución se agitó durante 15 min. Se añadió 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo (2,0 g) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 5 h después de lo cual se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron sucesivamente a la mezcla de reacción fría HCl 4 M (20 ml) y una solución de sulfato de sodio (1,3 g) en agua (40 ml). La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 2 M (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica lavada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó hasta sequedad. Rendimiento: 1,89 g

25 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,15 (s ancho, 2 H) 7,32 (s, 2 H)

30 Intermedio A4: Diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno

35 La preparación de 2-bromo-4,5-dihidroxiisofalónitrilo se ha descrito anteriormente. El 2-bromo-4,5-dihidroxiisofalónitrilo (1,80 g), anhídrido acético (10 ml) y ácido sulfúrico (20 l) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua con hielo (50 ml) agitando al mismo tiempo la mezcla acuosa. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío (30°C). Rendimiento: 2,19 g

RMN H^1 (400 MHz, cloroformo- d) ppm 7,79 (s, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H)

Intermedio A5: 2-Bromo-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo

40 La preparación de 2-bromo-4,5-dihidroxiisofalónitrilo se ha descrito anteriormente. A una mezcla caliente de 2-bromo-4,5-dihidroxiisofalónitrilo (10,0 g) y carbonato de potasio (23,1 g) en DMF (160 ml) se le añadió 2-yodopropano (16,7 ml) gota a gota durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 6 h después de lo cual se vertió en agua fría y el pH se ajustó a 12. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío. Rendimiento: 9,3 g

45 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,00 (s, 1 H) 4,85 (m, 1 H) 4,82 (m, 1 H) 1,32 (s, 6 H) 1,30 (s, 6 H)

Intermedio A6: Acetato de 3-bromo-2,4-diciano-6-metoxifenilo

Oxima de (1E,1'E)-2-bromo-6-hidroxi-3-((E)-(hidroxiimino)metil)-5-metoxibenzaldehído

50 La preparación de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalaldehído se ha descrito anteriormente. El 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalaldehído (15,9 g) e hidrocloreuro de hidroxilamina (17,0 g) se disolvieron en THF (500 ml). Se añadió piridina (19,9 ml). La solución se calentó a 90°C durante 3 h. Después de la concentración a la mitad del volumen original, se añadieron hielo y la solución de HCl 4 M (40 ml). La mezcla se agitó durante 30 min. El sólido se filtró, se lavó con HCl 1 M y agua enfriada con hielo y se secó. Rendimiento: 17,4 g

55 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 12,10 (s ancho, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 3,91 (s, 3 H)

Acetato de 3-bromo-2,4-diciano-6-metoxifenilo

60 La oxima de (1E,1'E)-2-bromo-6-hidroxi-3-((E)-(hidroxiimino)metil)-5-metoxi-benzaldehído (15,0 g) se disolvió en anhídrido acético (96 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a la temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron tolueno y agua y se evaporaron los disolventes. Después de 30 min de

agitación con agua enfriada con hielo, el sólido se filtró, se lavó con agua enfriada con hielo y se secó. Rendimiento: 11,0 g

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,19 (s, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 2,44 (s, 3H)

5 Intermedio A7: terc-Butilcarbonato de 3-bromo-2,4-diciano-6-metoxifenilo

La preparación de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo se ha descrito anteriormente. A una solución agitada de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo (5,57 g) se le añadieron en una porción DMAP (1,3 g) y dicarbonato de di-terc-butilo (33,6 g) en acetonitrilo (200 ml). Después de someter a reflujo durante 4 h, la mezcla se enfrió en un baño de hielo, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se añadió EtOAc y la mezcla se filtró a través de gel de sílice. El producto filtrado se evaporó hasta sequedad. Rendimiento: 4,79 g

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,98 (s, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 1,42 (s, 9 H)

15 Intermedio A8: 5-(Benciloxi)-2-bromo-4-hidroxiisofalónitrilo

La preparación de 2-bromo-4,5-dihidroxiisofalónitrilo se ha descrito anteriormente. El 2-bromo-4,5-dihidroxiisofalónitrilo (450 mg) se disolvió en DMF (7 ml). Se añadieron carbonato de cesio (1,84 g) y cloruro de bencilo (0,46 ml) y se agitó a 70°C durante 1,5 h. La reacción se sofocó con agua con hielo y la mezcla se agitó durante 10 min. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío. Rendimiento: 520 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,31-7,40 (m, 5 H) 6,78 (s, 1 H) 4,94 (s, 2 H)

Preparación de compuestos de la invención

25 Ejemplo 1: 2-Bromo-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

La preparación del compuesto del título se ha descrito anteriormente.

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,15 (s ancho, 2 H) 7,32 (s, 2 H)

30 Ejemplo 2: 4,5-Dihidroxi-2-(feniletinil)isofalónitrilo

Se añadieron 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (13,6 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (28,6 mg) a una solución de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) en tolueno seco (18 ml). Se añadió una solución de feniletiniltri-n-butilestaño (315 mg) en tolueno seco (2 ml) a la mezcla de reacción en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla se filtró a través de celite. El producto filtrado se evaporó hasta sequedad. Se añadieron THF (30 ml) y NaOH 1 M (40 ml) al producto resultante y la solución se agitó durante 1 h. La solución se lavó tres veces con tolueno (10 ml). La fase acuosa se aciduló con HCl 4 M enfriando. El producto se filtró; se lavó con agua y se secó a 40°C a vacío. Rendimiento: 45 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,54-7,60 (m, 2 H) 7,47-7,53 (m, 3 H) 7,35 (s, 1 H)

40 Ejemplo 3: 4,5-Dihidroxi-2-(prop-1-inil)isofalónitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) por medio del método del ejemplo 2 utilizando tributilpropinilestannano (254 mg) en lugar de feniletiniltri-n-butilestaño. Rendimiento 78 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,40 (s ancho, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 2,18 (s, 3 H)

Ejemplo 4: 4,5-Dihidroxi-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)isofalónitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (500 mg) por medio del método del Ejemplo 2 utilizando 1-metil-2-(tributilestannil)-1H-pirrol (716 mg) en lugar de feniletiniltri-n-butil estaño. Rendimiento: 280 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,39 (s ancho, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 6,94-6,97 (m, 1 H) 6,20 (m, $J= 3,50, 1,80$ Hz, 1 H) 6,12 (m, $J= 3,50, 2,80$ Hz, 1 H) 3,47 (s, 3 H)

55 Ejemplo 5: 4,5-Dihidroxi-2-(tiofen-2-il)isofalónitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) por medio del método del Ejemplo 2 utilizando 2-(tributilestannil)tiofeno (462 mg) en lugar de feniletiniltri-n-butilestaño. Rendimiento: 60 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,41 (s ancho, 2 H) 7,80 (dd, $J= 5,0, 1,3$ Hz, 1 H) 7,31-7,36 (m, 2 H) 7,22 (dd, $J= 3,8$ Hz, 1 H)

Ejemplo 6: 2-(Furan-2-il)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) por medio del método del Ejemplo 2 utilizando 2-(tributilestannil)furano (442 mg) en lugar de feniletiniltri-n-butilestaño. Rendimiento 100 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,43 (s ancho, 2 H) 7,94 (s ancho, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 6,88-7,08 (m, 1 H) 6,72 (s ancho, 1 H)

Ejemplo 7: 3',4',5'-Trifluoro-3,4-dihidroxi-2,6-dicarbonitrilo

A una solución de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (500 mg) en acetonitrilo (3 ml), agua (4 ml) y etanol (3 ml) en un vial, se le añadió ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico (354 mg), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (61 mg) y carbonato de sodio (492 mg). La mezcla de reacción se irradió con microondas durante 60 minutos a 130°C. La mezcla se filtró a través de un filtro Pall, se alcalinizó con NaOH 2 M (50 ml), se lavó con tolueno (50 ml). Después, la fase acuosa se aciduló con HCl 4 M enfriando. El producto se filtró, se lavó con agua y se recristalizó con una mezcla de agua/etanol 10/2. Rendimiento 140 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,38 (s ancho, 2 H) 7,58-7,69 (m, 2 H) 7,36 (s, 1 H)

Ejemplo 8: 4,5-Dihidroxi-2-(naftalen-1-il)isofaltonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y ácido naftaleno-1-borónico (149 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en Ejemplo 7. Rendimiento: 126 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,47 (s ancho, 2 H) 8,08 (dd, $J= 1,00$ Hz, 2 H) 7,56-7,67 (m, 2 H) 7,49-7,56 (m, 2 H) 7,43 (s, 1 H) 7,37 (d, $J= 1,00$ Hz, 1 H)

Ejemplo 9: 4'-terc-Butil-3,4-dihidroxi-2,6-dicarbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (300 mg) y ácido 4-terc-butilfenilborónico (248 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 20 min a 150°C. Rendimiento: 115 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,67 (s ancho, 1 H) 11,06 (s ancho, 1 H) 7,52-7,59 (m, 2 H) 7,39-7,43 (m, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 1,34 (s, 9 H)

Ejemplo 10: 3,4-Dihidroxi-4'-(hidroximetil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (1 g) y ácido 4-(hidroximetil)bencenoborónico (564 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 30 minutos a 130°C. Rendimiento: 639 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,34 (s ancho, 1 H) 7,44 (m, $J= 8,10, 8,10, 8,10$ Hz, 4 H) 7,34 (s, 1 H) 5,33 (s ancho, 1 H) 4,59 (s, 2 H)

Ejemplo 11: 4,5-Dihidroxi-2-(naftalen-2-il)isofaltonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y ácido 2-naftaleno-borónico (138 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en Ejemplo 7. Rendimiento: 160 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,77 (s ancho, 1 H) 11,06 (s ancho, 1 H) 7,98-8,11 (m, 4 H) 7,56-7,67 (m, 3 H) 7,40 (s, 1 H)

Ejemplo 12: 3,4-Dihidroxi-4'-(isopropiltio)bifenil-2,6-dicarbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y ácido 4-isopropiltiofenilborónico (158 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 45 minutos a 150°C. Rendimiento: 135 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,72 (s ancho, 1 H) 11,08 (s ancho, 1 H) 7,45-7,49 (m, 2 H) 7,40-7,44 (m, 2 H) 7,35 (s, 1 H) 3,64 (m, $J= 13,30, 6,70, 6,70$ Hz, 1 H) 1,30 (d, $J= 6,78$ Hz, 6 H)

Ejemplo 13: 3,4-Dihidroxi-4'-(metiltio)bifenil-2,6-dicarbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y ácido 4-(metiltio)fenilborónico (135 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7.

Rendimiento: 151 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,32-12,19 (m, 1 H) 10,74-11,28 (m, 1 H) 7,36-7,44 (m, 4 H) 7,34 (s, 1 H) 2,54 (s, 3 H)

5 Ejemplo 14: 3,4-Dihidroxi-4'-isopropoxibifenil-2,6-dicarbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (600 mg) y ácido 4-isopropoxifenilborónico (334 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 15 min a 150°C. Rendimiento: 365 mg

10 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,25 (s ancho, 1 H) 7,25-7,44 (m, 3 H) 7,03 (d, $J= 8,03$ Hz, 2 H) 4,65-4,76 (m, 1 H) 1,31 (d, $J= 5,77$ Hz, 6 H)

Ejemplo 15: 4'-(Etiltio)-3,4-dihidroxi-2,6-dicarbonitrilo

15 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y ácido 4-(etiltio)benzenoborónico (146 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Rendimiento: 143 mg

20 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,76 (s ancho, 1 H) 11,05 (s ancho, 1 H) 7,41 (s, 4 H) 7,34 (s, 1 H) 3,07 (m, $J= 7,30, 7,30, 7,30$ Hz, 2 H) 1,29 (t, $J= 7,28$ Hz, 3 H)

Ejemplo 16: 3,4-Dihidroxi-4'-isopropoxi-3',5'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitrilo

25 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y ácido 3,5-dimetil-4-isopropoxifenilborónico (167 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Rendimiento: 109 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,63 (s ancho, 1 H) 10,98 (s ancho, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,11 (s, 2 H) 4,22-4,30 (m, 1 H) 2,26 (s, 6 H) 1,26 (d, $J= 6,27$ Hz, 6 H)

Ejemplo 17: 4'-Butil-3,4-dihidroxi-2,6-dicarbonitrilo

30 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y ácido 4-n-butilbenzenoborónico (143 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 15 min a 150°C. Rendimiento 88 mg

35 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,28 (s ancho, 2 H) 7,29-7,41 (m, 5 H) 2,66 (t, $J= 7,65$ Hz, 2 H) 1,61 (m, $J= 7,70, 7,70$ Hz, 2 H) 1,29-1,40 (m, 2 H) 0,92 (t, $J= 7,40$ Hz, 3 H)

Ejemplo 18: 3,4-Dihidroxi-2',4',5'-trimetilbifenil-2,6-dicarbonitrilo

40 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y ácido 2,4,5-trimetilfenilborónico (132 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 15 min a 150°C. Rendimiento: 122 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,37 (s ancho, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 2,25 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 2,00 (s, 3 H)

45 Ejemplo 19: 3,4-Dihidroxi-2',5'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y ácido 2,5-dimetilbenzenoborónico (121 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 15 min a 150°C. Rendimiento: 102 mg

50 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,37-12,37 (m, 2 H) 7,35 (s, 1 H) 07.23 a 07.27 (m, 1 H) 7.18 a 7.23 (m, 1 H) 7,00-7,04 (m, 1 H) 2,31 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H)

Ejemplo 20: 2-Ciclohexenil-4,5-dihidroxiisofalonitrilo

55 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y ácido ciclohexen-1-ilborónico (94 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 15 min a 150°C. Rendimiento: 112 mg

60 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,57-11,63 (m, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 5,78 (s ancho, 1 H) 2,22 (s ancho, 2 H) 2,15 (s ancho, 2 H) 1,72 (m, $J= 4,30$ Hz, 2 H) 1,63 (m, $J= 4,50$ Hz, 2 H)

Ejemplo 21: 3'-Etil-3,4-dihidroxi-2,6-dicarbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (250 mg) y ácido 3-etilfenilborónico (116 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 15 min a 150°C. Rendimiento: 204 mg

5 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,86-11,94 (m, 2 H) 7,42 (s, 1 H) 7,29-7,37 (m, 3 H) 7,28 (s, 1 H) 2,68 (d, $J=7,53$ Hz, 2 H) 1,22 (t, $J=7,65$ Hz, 3 H)

Ejemplo 22: 3,4-Dihidroxi-2,4',6-tricarbonitrilo

10 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y ácido 4-cianofenilborónico (109 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 45 minutos a 150°C. Rendimiento: 127 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,49 (s ancho, 2 H) 8,00-8,04 (m, 2 H) 7,69-7,74 (m, 2 H) 7,39 (s, 1 H)

Ejemplo 23: 3,4-Dihidroxi-4'-(isopropilsulfonil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo

15 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y 4-(isopropilsulfonilfenil)borónico (169 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 45 minutos a 150°C. Rendimiento: 148 mg

20 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,83-12,08 (m, 2 H) 7,95-8,07 (m, 2 H) 7,75-7,83 (m, 2 H) 7,39 (s, 1 H) 3,48-3,60 (m, 1 H) 1,19 (d, $J=6,78$ Hz, 6 H)

Ejemplo 24: 2',6'-Diciano-3',4'-dihidroxi-N,N-dimetilbifenil-4-sulfonamida

25 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y N,N-dimetil-4-boronobencenosulfonamida (170 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 15 min a 150°C. Rendimiento: 159 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,51 (s ancho, 2 H) 7,88-7,93 (m, 2 H) 7,75-7,80 (m, 2 H) 7,40 (s, 1 H) 2,67 (s, 6 H)

Ejemplo 25: (E)-4,5-Dihidroxi-2-(pent-1-enil)isofaltonitrilo

30 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y ácido 1-pentenilborónico (85 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 15 min a 150°C. Rendimiento 100 mg

35 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,18 (s ancho, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 6,44-6,50 (m, 2 H) 2,21 a 2,28 (m, 2 H) 1,49 (m, 2 H) 0,95 (t, $J=7,40$ Hz, 3 H)

Ejemplo 26: Ácido 2',6'-diciano-3',4'-dihidroxibifenil-3-carboxílico

40 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y ácido 3-carboxifenilborónico (308 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 30 minutos a 130°C. Rendimiento: 388 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 13,20 (s ancho, 1 H) 11,47 (s ancho, 2 H) 8,08 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,75 (d, $J=7,80$ Hz, 1 H) 7,67 (t, $J=7,65$ Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H)

45 Ejemplo 27: 3,4-Dihidroxi-4'-(1-metoxietil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (250 mg) y ácido (4-(1-metoxietil)fenil)borónico (139 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 15 min a 130°C. Rendimiento 63 mg

50 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,21 (s ancho, 2 H) 7,45 (s, 4 H) 7,34 (s, 1 H) 3,18 (s, 3 H) 1,39 (d, $J=6,27$ Hz, 3 H)

Ejemplo 28: (E)-2-(3,3-Dimetilbut-1-enil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo

55 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (500 mg) y ácido 3,3-dimetil-1-butenilborónico (297 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 20 min a 150°C. Rendimiento: 280 mg

60 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,13 (s ancho, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 6,47 (d, $J=16,31$ Hz, 1 H) 6,36 (d, $J=16,31$ Hz, 1 H) 1,11 (s, 9 H)

Ejemplo 29: 3,4-Dihidroxi-2'-metilbifenil-2,6-dicarbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (250 mg) y ácido o-tolilborónico (105 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 20 min a 150°C. Rendimiento 17 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,00-7,87 (m, 4 H) 7,27 (s, 1 H) 2,51 (s, 3 H)

5

Ejemplo 30: (E)-2-(2-Ciclohexilvinil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y ácido 2-ciclohexilethenilborónico (95 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 15 min a 130°C. Rendimiento 92 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,62 (s ancho, 1 H) 10,92 (s ancho, 2 H) 7,24 (s, 1 H) 6,43 (d, $J=2,26$ Hz, 2 H) 2,17-2,27 (m, 1 H) 1,68-1,81 (m, 4 H) 1,63 (d, $J=11,54$ Hz, 1 H) 1,13-1,37 (m, 5 H)

10

Ejemplo 31: (Z)-4,5-Dihidroxi-2-(prop-1-enil)isofaltonitrilo

15

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (2 g) y ácido (Z)-prop-1-enilborónico (744 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 20 min a 120°C. Rendimiento: 990 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,21 (s ancho, 2 H) 11,19 (s ancho, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 6,40-6,53 (m, 1 H) 6,5-6,17 (m, 1 H) 1,63 (d, $J=7,03$ Hz, 3 H)

20

Ejemplo 32: 3-(2',6'-Diciano-3',4'-dihidroxi-4-il)propanoico

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y ácido 4-(2-carboxietil)bencenoborónico (144 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 30 minutos a 130°C. Rendimiento 33 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,89-12,43 (m, 1 H) 10,78-11,86 (m, 2 H) 7,38 (s, 4 H) 7,33 (s, 1 H) 2,91 (t, $J=7,65$ Hz, 2 H) 2,61 (t, $J=7,65$ Hz, 2 H)

25

Ejemplo 33: 3,4-Dihidroxi-3'-(hidroximetil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo

30

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (500 mg) y ácido 3-(hidroximetil)bencenoborónico (282 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 30 minutos a 130°C. Rendimiento: 256 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,36 (s ancho, 2 H) 7,42-7,52 (m, 2 H) 7,38 (s, 1 H) 7,29-7,36 (m, 2 H) 5,30 (s ancho, 1 H) 4,58 (s, 2 H)

35

Ejemplo 34: 3; 4-Dihidroxi-3'-(metoximetil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (500 mg) y ácido 3-metoxietilfenilborónico (308 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 30 minutos a 150°C. Rendimiento: 370 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,35 (s ancho, 2 H) 7,48-7,54 (m, 1 H) 7,42-7,48 (m, 1 H) 7,35-7,42 (m, 3 H) 4,49 (s, 2 H) 3,31 (s, 3 H)

40

Ejemplo 35: 2',6'-Diciano-3',4'-dihidroxi-N,N-dipropilbifenil-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (300 mg) y ácido 4-(dipropilcarbamoil)fenilborónico (301 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 10 min a 150°C. Rendimiento: 150 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,38 (s ancho, 2 H) 7,50-7,56 (m, 2 H) 7,43-7,50 (m, 2 H) 7,36 (s, 1 H) 3,39 (s ancho, 2 H) 3,11 (s ancho, 2 H) 1,62 (s ancho, 2 H) 1,49 (s ancho, 2 H) 0,92 (s ancho, 3 H) 0,65 (s ancho, 3 H)

50

Ejemplo 36: (E)-4,5-Dihidroxi-2-(prop-1-enil)isofaltonitrilo

55

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (1 g) y ácido trans-propenilborónico (372 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 20 min a 150°C. El producto se recrystalizó en una solución de etanol-agua. Rendimiento: 564 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,24 (s, 1 H) 6,38-6,61 (m, 2 H) 1,93 (d, $J=4,02$ Hz, 3 H)

60

Ejemplo 37: 3,4-Dihidroxi-2,6-dicarbonitrilo

3-Hidroxi-4-metoxibifenil-2,6-dicarbonitrilo

A una mezcla de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo (0,25 g) y ácido fenilborónico (0,15 g) en etanol (1 ml) y se le añadieron agua (5 ml) tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,04 mg) y carbonato de sodio 2 M (1,63 ml). La reacción agitada se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de un filtro Pall. Después de enfriar, el precipitado obtenido se aciduló con HCl 2 M (5 ml), se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 3-hidroxi-4-metoxibifenil-2,6-dicarbonitrilo. Rendimiento: 0,14 g

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,49 (s, 1 H) 6,96-7,24 (m, 4 H) 3,94 (s, 3 H)

3,4-Dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo

A una mezcla seca de 3-hidroxi-4-metoxibifenil-2,6-dicarbonitrilo (141 mg) en DCM (5 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución de tribromuro de boro 1 M en DCM (2,82 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente agitando durante 3½ h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de metanol (5 ml)/hielo. Después de la evaporación del disolvente, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h, seguido de filtración, lavado con agua y secado a vacío para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 115 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,35 (s ancho, 2 H) 7,50-7,55 (m, 3 H) 7,44-7,49 (m, 2 H) 7,35 (s, 1 H)

Ejemplo 38: 3',4'-Dicloro-3,4-dihidroxi-2,6-dicarbonitrilo

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, se desmetiló 3',4'-dicloro-3-hidroxi-4-metoxibifenil-2,6-dicarbonitrilo (107 mg), preparado a partir de ácido 3,4-diclorofenilborónico y 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 96 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,38 (s ancho, 2 H) 7,84 (d, $J= 2,01$ Hz, 1 H) 7,82 (d, $J= 8,28$ Hz, 1 H) 7,51 (dd, $J= 8,28, 2,26$ Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H)

Ejemplo 39: 3,4-Dihidroxi-3'-(trifluorometil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, se desmetiló 3-hidroxi-4-metoxi-3'-(trifluorometil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo (320 mg), preparado a partir de ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico y 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 239 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,19 (s ancho, 2H) 7,87-7,92 (m, 2 H) 7,75-7,85 (m, 2 H) 7,36 (s, 1 H)

Ejemplo 40: 2-(Furan-3-il)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, se desmetiló 2-(furan-3-il)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo (60 mg), preparado a partir de ácido furano-3-borónico y 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento de 56 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,68 (s ancho, 1 H) 11,15 (s ancho, 1 H) 8,00-8,12 (m, 1 H) 7,82-7,91 (m, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 6,75-6,84 (m, 1 H)

Ejemplo 41: 3,4-Dihidroxi-4'-(trifluorometil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, se desmetiló 3-hidroxi-4-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo (145 mg), preparado a partir de ácido 4-tri(flouorometil)fenilborónico y 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 139 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,41 (s ancho, 2H) 7,92 (d, $J= 8,03$ Hz, 2 H) 7,74 (d, $J= 8,03$ Hz, 2 H) 7,38 (s, 1 H)

Ejemplo 42: 4,5-Dihidroxi-2-(tiofen-3-il)isofalónitrilo

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, se desmetiló 4-hidroxi-5-metoxi-2-(tiofen-3-il)isofalónitrilo (210 mg), preparado a partir de ácido tiofeno-3-borónico y 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 110 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,56 (s ancho, 1 H) 11,12 (s ancho, 1 H) 7,83 (dd, $J= 3,0, 1,2$ Hz, 1 H) 7,72 (dd, $J= 5,0$ Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,30 (dd, 1 H)

Ejemplo 43: 4,5-Dihidroxi-2-(5-metilfuran-2-il)isofalónitrilo

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, se desmetiló 4-hidroxi-5-metoxi-2-(5-metilfuran-2-il)isofalónitrilo (150 mg), preparado a partir de ácido 5-metilfurano-2-borónico y 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 90 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,39 (s ancho, 2 H) 7,31 (s, 1 H) 6,88 (d, $J= 3,3$ Hz, 1 H) 6,21-6,48 (m, 1 H) 2,35 (s, 3 H)

Ejemplo 44: 4,5-Dihidroxi-2-(5-metiltiofen-2-il)isofalonnitrilo

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, se desmetiló 4-hidroxi-5-metoxi-2-(5-metiltiofen-2-il)isofalonnitrilo (250 mg), preparado a partir de ácido 5-metil-tiofeno-2-borónico y 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalonnitrilo, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 130 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,41 (s ancho, 2 H) 7,31 (s, 1 H) 7,13 (d, $J= 3,5$ Hz, 1 H) 6,88-6,95 (m, 1 H) 2,52 (s ancho, 3 H)

Ejemplo 45: 2-Bencil-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo

2-Bencil-4-hidroxi-5-metoxiisofalonnitrilo

A una mezcla de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalonnitrilo (1,0 g) y éster de pinacol de ácido bencilborónico (0,53 ml) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (5 ml) se le añadió complejo de Pd(dppf) Cl_2 con CH_2Cl_2 (1:1) (0,260 g) y carbonato de cesio (3,8 g). La reacción agitada se irradió con microondas a 120°C durante 30 min. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de un filtro Pall. Después de enfriar, el precipitado obtenido se aciduló con HCl 2 M (5 ml), se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 2-bencil-4-hidroxi-5-metoxiisofalonnitrilo. Rendimiento: 0,77 g.

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,49 (s, 1 H) 6,96-7,24 (m, 4 H) 3,94 (s, 3 H)

2-Bencil-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo

El 2-bencil-4-hidroxi-5-metoxiisofalonnitrilo (1,5 g) se desmetiló utilizando tribromuro de boro como se describe en el Ejemplo 37 para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 0,77 g

RMN H^1 (DMSO- d_6) ppm 10,8-11,6 (ancho, 2 H) 7,29 (s, 1 H) 7,15-7,35 (m, 5 H) 4,16 (s, 2 H)

Ejemplo 46: 2-(Benzofuran-2-il)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, se desmetiló 2-(benzofuran-2-il)-4-hidroxi-5-metoxiisofalonnitrilo (320 mg), preparado a partir de ácido 2-benzofuranborónico y 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalonnitrilo, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 200 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,60 (s ancho, 2 H) 7,80 (d, $J= 7,8$ Hz, 1 H) 7,68 (d, $J= 8,3$ Hz, 1 H) 7,40-7,48 (m, 3 H) 7,32-7,39 (m, 1 H)

Ejemplo 47: 2-(5-Clorotiofen-2-il)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, se desmetiló 2-(5-clorotiofen-2-il)-4-hidroxi-5-metoxiisofalonnitrilo (27 mg), preparado a partir de ácido 5-clorotiofeno-2-borónico y 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalonnitrilo, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 20 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,35 (s ancho, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,27 (d, $J= 3,9$ Hz, 1 H) 7,24 (d, 1 H)

Ejemplo 48: 2-(Benzo[b]tiofen-2-il)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, se desmetiló 2-(benzo[b]tiofen-2-il)-4-hidroxi-5-metoxiisofalonnitrilo (70 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalonnitrilo y ácido tianafteno-2-borónico, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 50 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,43-12,58 (m, 2 H) 8,4-8,11 (m, 1 H) 7,94-8,01 (m, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,44-7,51 (m, 2 H) 7,39 (s, 1 H)

Ejemplo 49: (E)-4,5-Dihidroxi-2-estirilisofoalonnitrilo

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, se desmetiló (E)-4-hidroxi-5-metoxi-2-estirilisofoalonnitrilo (100 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalonnitrilo y ácido trans-2-fenilvinilborónico, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 79 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,61 (d, $J= 7,28$ Hz, 2 H) 7,41-7,48 (m, 2 H) 7,21-7,41 (m, 4 H)

Ejemplo 50: 4'-Etil-3,4-dihidroxi-2,6-dicarbonitrilo

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, se desmetiló 4'-etil-3-hidroxi-4-metoxibifenil-2,6-dicarbonitrilo (150 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalonnitrilo y ácido 4-etilbencenoborónico, para

proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 100 mg. RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,33-7,41 (m, 5 H) 2,70 (m, $J=7,50, 7,50, 7,50$ Hz, 2 H) 1,25 (t, $J=7,53$ Hz, 3 H)

Ejemplo 51: 3,4-Dihidroxi-3',5'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitrilo

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, se desmetiló 3-hidroxi-4-metoxi-3',5'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitrilo (115 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo y ácido 3,5-dimetilbencenoborónico, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 70 mg
RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,32 (s, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,04 (s, 2 H) 2,33 (s, 6 H)

Ejemplo 52: 4,5-Dihidroxi-2-(feniltio)isofalónitrilo

4-Hidroxi-5-metoxi-2-(feniltio)isofalónitrilo

A una mezcla de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo (0,5 g) en THF (8 ml) se le añadió disulfuro de fenilo (0,26 g) y complejo de Pd(dppf)Cl₂ con CH₂Cl₂ (1:1) (0,13 g). La reacción agitada se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de un filtro Pall. Después de enfriar, el precipitado obtenido se aciduló con HCl 2 M (5 ml), se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 4-hidroxi-5-metoxi-2-isofalónitrilo (feniltio). Rendimiento: 0,45 g
RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,29 (s, 1 H) 7,1-7,18 (m, 4 H) 3,68 (s, 2 H)

4,5-Dihidroxi-2-(feniltio)isofalónitrilo

El 4-hidroxi-5-metoxi-2-(feniltio)isofalónitrilo (400 mg) se desmetiló utilizando tribromuro de boro como se describe en el Ejemplo 37 para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 164 mg
RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,25-7,40 (m, 6 H)

Ejemplo 53: 4,5-Dihidroxi-2-(p-toliltio)isofalónitrilo

El 4-hidroxi-5-metoxi-2-(p-toliltio)isofalónitrilo (400 mg), que se preparó tal como se describe en el Ejemplo 52, excepto que se utilizó disulfuro de p-tolilo en lugar de disulfuro de fenilo, se desmetiló utilizando tribromuro de boro como se describe en el Ejemplo 37 para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 65 mg
RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,45 (s ancho, 2 H) 7,36 (s, 1 H) 7,17 (d, $J=8,28$ Hz, 2 H) 7,12 (d, $J=8,28$ Hz, 2 H) 2,27 (s, 3 H)

Ejemplo 54: 4,5-Dihidroxi-2-(4-metilbencil)isofalónitrilo

4-Hidroxi-5-metoxi-2-(4-metilbencil)isofalónitrilo

A una mezcla de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo (1,00 g) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metilbencil)-1,3,2-dioxaborolano (1,38 g) en etanol (2,5 ml) y agua (22 ml) se le añadió complejo de Pd(dppf)Cl₂ con CH₂Cl₂ (1:1) (0,26 g) e hidrogenocarbonato de sodio (1,32 g). La reacción agitada se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de un filtro Pall. Después de enfriar, el precipitado obtenido se aciduló con HCl 2 M (10 ml), se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 4-hidroxi-5-metoxi-2-(4-metilbencil)isofalónitrilo. Rendimiento: 0,53 g
RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,66 (s, 1 H) 6,96-7,24 (m, 4 H) 4,13 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H)

4,5-Dihidroxi-2-(4-metilbencil)isofalónitrilo

Se añadió lentamente 4-hidroxi-5-metoxi-2-(4-metilbencil)isofalónitrilo (1,00 g) en acetonitrilo (15 ml) a una solución de cloruro de aluminio (0,95 g) y yoduro de sodio (1,07 g) en acetonitrilo (15 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3 h. Se añadió metanol (50 ml) y la solución se evaporó hasta sequedad. Se añadieron NaOH 2 M (10 ml) y tolueno (20 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. La fase acuosa se lavó dos veces con tolueno (10 ml) y se aciduló con HCl concentrado a 0°C. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 0,90 g
RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,29 (s, 1 H) 6,92-7,21 (m, 4 H) 4,10 (s, 2 H) 2,25 (s, 3 H)

Ejemplo 55: 2-(4-Fluorobencil)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

2-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo

El 2-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo se preparó a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo (1,00 g) y 2-(4-fluorobencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,30 g) en lugar de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-

metilbencil)-1,3,2-dioxaborolano utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 54. Rendimiento: 0,53 g
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,68 (s, 1 H) 7,04-7,29 (m, 4 H) 4,18 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H)

2-(4-Fluorobencil)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

5 El 2-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo (200 mg) se convirtió en el compuesto del título utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 54. Rendimiento 96 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,29 (s, 1 H) 7,12-7,23 (m, 4 H) 4,14 (s, 2 H)

10 Ejemplo 56: 4,5-Dihidroxi-2-(4-hidroxibencil)isofalónitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 54, se desmetiló 4-hidroxi-5-metoxi-2-(4-metoxibencil)isofalónitrilo (250 mg), preparado a partir de éster de pinacol de ácido 4-metoxibencilborónico y 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo (1,00 g), para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 96 mg
 15 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,37 (s, 1 H) 6,96 (d, $J = 1,00$ Hz, 2 H) 6,69 (d, $J = 1,00$ Hz, 2 H) 4,01 (s, 2 H)

Ejemplo 57: 4,5-Dihidroxi-2-(2-metoxibencil)isofalónitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 54, se desmetiló 4-hidroxi-5-metoxi-2-(2-metoxibencil)isofalónitrilo (116 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo y 2-(2-metoxibencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 17,6 mg
 20 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,28 (s, 1 H) 7,23 (t, $J = 7,28$ Hz, 1 H) 6,99 (d, $J = 8,28$ Hz, 1 H) 6,84 (t, $J = 7,40$ Hz, 1 H) 6,70 (d, $J = 7,28$ Hz, 1 H) 4,07 (s, 2 H) 3,81 (s, 3 H)

25 Ejemplo 58: 4,5-Dihidroxi-2-(4-(trifluorometoxi)bencil)isofalónitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 54, se desmetiló 4-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(trifluorometoxi)bencil)isofalónitrilo (260 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo y éster de pinacol de ácido 4-(trifluorometoxi)bencilborónico, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 130 mg
 30 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,25-7,36 (m, 5 H) 4,18 (s, 2 H)

Ejemplo 59: 2-(3-Fluoro-4-metoxibencil)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 54, se desmetiló 2-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo (600 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo y 2-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 175 mg
 35 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,36 (s, 1 H) 7,11 (t, $J = 8,78$ Hz, 1 H) 7,01 (dd, $J = 1,00$ Hz, 1 H) 6,91 (d ancho, $J = 1,00$ Hz, 1 H) 4,09 (s, 2 H) 3,80 (s, 3 H)

40 Ejemplo 60: 2-(2-Fluorobencil)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 54, se desmetiló 2-(2-fluorobencil)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo (200 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo y 2-(2-fluorobencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 86 mg
 45 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,27-7,34 (m, 2 H) 7,16-7,24 (m, 1 H) 7,13 (t, $J = 7,53$ Hz, 1 H) 6,95 (t, $J = 7,53$ Hz, 1 H) 4,17 (s, 2 H)

Ejemplo 61: 4,5-Dihidroxi-2-(2-metilbencil)isofalónitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 54, se desmetiló 4-hidroxi-5-metoxi-2-(2-metilbencil)isofalónitrilo (550 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo y 4,4,5,5 tetrametil-2-(2-metilbencil)-1,3,2-dioxaborolano, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 152 mg
 50 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,33 (s, 1 H) 7,22 (d, $J = 7,07$ Hz, 1 H) 7,12 (d, $J = 7,07$ Hz, 1 H) 7,07 (d, $J = 7,58$ Hz, 1 H) 6,47 (d, $J = 7,58$ Hz, 1 H) 4,10 (s, 2 H) 2,38 (s, 3 H)

Ejemplo 62: 2-(2,5-dimetilbencil)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 54, se desmetiló (2,5-dimetilbencil)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo (578 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo y 2-(2,5-dimetilbencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 39 mg
 60 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,33 (s, 1 H) 7,10 (d, $J = 7,28$ Hz, 1 H) 6,93 (d, $J = 7,03$ Hz, 1 H) 6,28 (s ancho, 1

H) 4,06 (s ancho, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H)

Ejemplo 63: 2-(3-fluoro-5-metilbencil)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

5 Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 54, se desmetiló 2-(3-fluoro-5-metilbencil)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo (600 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo y 2-(3-fluoro-5-metilbencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 91 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,30 (s, 1 H) 6,91 (d, $J=9,79$ Hz, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,75 (d, $J=9,79$ Hz, 1 H) 4,13 (s, 2 H) 2,27 (s, 3 H)

10

Ejemplo 64: 3-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)benzoico

Utilizando el procedimiento análogo al ejemplo 54, se desmetiló ácido 3-(2,6-diciano-3-hidroxi-4-metoxibencil)benzoico (300 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo y 3-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)benzoato de metilo, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento de 43 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,75 (s, 1 H) 7,26-7,56 (m, 4 H) 4,22 (s, 2 H)

15

Ejemplo 65: 2-(4-Fluoro-3-metilbencil)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

20

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 54, se desmetiló 2-(4-fluoro-3-metilbencil)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo (600 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo y 2-(4-fluoro-3-metilbencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 24 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,29 (s, 1 H) 7,03-7,12 (m, 2 H) 6,99 (s ancho, 1 H) 4,10 (s ancho, 2 H) 2,19 (s ancho, 3 H)

25

Ejemplo 66: 4,5-Dihidroxi-2-(3-metilbencil)isofalónitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 54, se desmetiló 4-hidroxi-5-metoxi-2-(3-metilbencil)isofalónitrilo (600 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo y 4,4,5,5 tetrametil-2-(3-metilbencil)-1,3,2-dioxaborolano, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento de 43 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,57 (s ancho, 1 H) 10,93 (s ancho, 1 H) 7,29 (s ancho, 1 H) 7,19 (s ancho, 1 H) 6,79-7,09 (m, 3 H) 4,11 (s, 2 H) 2,26 (s, 3 H)

30

35 Ejemplo 67: 2-(5-Fluoro-2-metoxibencil)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 54, se desmetiló 2-(5-fluoro-2-metoxibencil)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo (400 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo y 2-(5-fluoro-2-metoxibencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 7 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,09 (s ancho, 1 H) 10,95 (s ancho, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 6,92-7,11 (m, 2 H) 6,55 (d, $J=9,03$ Hz, 1 H) 4,06 (s, 2 H) 3,79 (s, 3 H)

40

Ejemplo 68: 2-(3,5-Dimetil-bencil)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 54, se desmetiló 2-(3,5-dimetilbencil)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo (578 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo y 2-(3,5 dimetilbencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 120 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,30 (s, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 6,76 (s, 2 H) 4,07 (s, 2 H) 2,21 (s, 6 H)

45

50 Ejemplo 69: 4,5-Dihidroxi-2-(4-isopropilbencil)isofalónitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 54, se desmetiló 4-hidroxi-2-(4-isopropilbencil)-5-metoxiisofalónitrilo (600 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo y 2-(4-isopropilbencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 21 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,28 (s, 1 H) 7,18 (d, $J=1,00$ Hz, 2 H) 7,10 (d, $J=1,00$ Hz, 2 H) 4,10 (s, 2 H) 2,79-2,88 (m, 1 H) 1,17 (d, $J=6,78$ Hz, 6 H)

55

Ejemplo 70: 2-(4-Etilbencil)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

2-(4-Etilbencil)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo

60

A una mezcla de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo (2,57 g) y 2-(4-etilbencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolano (3,75 g) en etanol (5 ml) y agua (40 ml) se le añadió complejo de Pd(dppf)Cl₂ con CH₂Cl₂ (1:1) (0,67 g) e hidrogenocarbonato de sodio (3,40 g). La reacción agitada se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de un filtro Pall. Después de enfriar, el precipitado obtenido se aciduló con HCl 2 M (20 ml), se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 2-(4-etilbencil)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo.

5 Rendimiento: 2,31 g

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,41 (s, 1 H) 7,08-7,17 (m, 4 H) 4,08 (s, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 2,55 (q, J= 7,61 Hz, 2 H) 1,14 (t, J= 7,53 Hz, 3 H)

2-(4-Etilbencil)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

10 Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54, el 2-(4-etilbencil)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo (2,31 g) se convirtió en el compuesto del título. Rendimiento: 2,15 g

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,28 (s, 1 H) 7,12-7,17 (m, 2 H) 7,07-7,12 (m, 2 H) 4,11 (s, 2 H) 2,53-2,59 (m, 2 H) 1,14 (t, J= 7,65 Hz, 3 H)

15 Ejemplo 71: 4,5-Dihidroxi-2-(naftalen-1-ilmetil)isofalónitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 54, se desmetiló 4-hidroxi-5-metoxi-2-(naftalen-1-ilmetil)isofalónitrilo (100 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo y 4,4,5,5-tetrametil-2-(naftalen-1-ilmetil)-1,3,2-dioxaborolano, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 40 mg

20 RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8,50-6,50 (m, 8 H) 4,72 (m, 2 H)

Ejemplo 72: Ácido 5-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)-2-hidroxi benzoico

25 Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 54, se desmetiló ácido 5-(2,6-diciano-3-hidroxi-4-metoxibencil)-2-hidroxi benzoico (300 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo y ácido 2-hidroxi-5-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)benzoico, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 38 mg

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,29-11,80 (m, 1 H) 10,95 (s ancho, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,10 (d, J= 7,78 Hz, 1 H) 6,93 (d, J= 7,79 Hz, 1 H) 6,27 (s, 1 H) 4,06 (s, 2 H)

30 Ejemplo 73: 2-(2,4-Dimetilbencil)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

2-(2,4-Dimetilbencil)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo

35 A una mezcla de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo (0,86 g) y 2-(2,4-dimetilbencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,13 g) en etanol (2,5 ml) y agua (22 ml) se le añadió complejo de Pd(dppf)Cl₂ con CH₂Cl₂ (1:1) (0,21 g) e hidrogenocarbonato de sodio (1,10 g). La reacción agitada se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de un filtro Pall. Después de enfriar, el precipitado obtenido se aciduló con HCl 2 M (10 ml), se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 2-(2,4-dimetilbencil)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo.

40 Rendimiento: 0,43 g

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,70 (s, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 6,87 (d, J= 7,78 Hz, 1 H) 6,34 (d, J= 7,78 Hz, 1 H) 4,08 (s, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H)

2-(2,4-Dimetilbencil)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

45 Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54, el 2-(2,4-dimetilbencil)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo (0,43 g) se convirtió en el compuesto del título. Rendimiento: 0,40 g

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,31 (s, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 6,86 (d, J= 8,03 Hz, 1 H) 6,34 (d, J= 7,78 Hz, 1 H) 4,04 (s, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H)

50 Ejemplo 74: 2-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

Se añadieron éster de pinacol de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (156 mg), bis(trifenilfosfina)paladio(II) (24 mg) y carbonato de sodio (197 mg) en solución acuosa (2 ml) a una solución de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg), etanol (2 ml) y acetonitrilo (2 ml). La mezcla de reacción se irradió con microondas durante 15 min a 130°C. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se añadieron NaOH 2 M (15 ml) y tolueno (20 ml). La mezcla se agitó durante media hora. La fase acuosa se lavó con tolueno (20 ml) y después se aciduló mediante la adición de HCl 4 M (10 ml) enfriando. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 133 mg

60 RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,26 (s, 1 H) 5,95 (s ancho, 1 H) 4,21 (d, J= 2,51 Hz, 2 H) 3,81 (t, J= 5,14 Hz, 2 H) 2,30-2,37 (m, 2 H)

Ejemplo 75: 2-Ciclopentenil-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) mediante el procedimiento análogo al del Ejemplo 74 utilizando como sustancia reaccionante éster de pinacol de ácido 1-ciclopentenilborónico (144 mg) en lugar de éster de pinacol de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico. Condiciones de reacción: 0,4 h a 130°C. Rendimiento: 114 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,25 (s, 1 H) 6,02 (s ancho, 1 H) 2,60-2,76 (m, 2 H) 2,10-2,30 (m, 2 H) 1,92-2,08 (m, 2 H)

10 Ejemplo 76: Ácido (E)-3-(2,6-diciano-3,4-dihroxifenil)acrílico

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (500 mg) mediante el procedimiento análogo al del Ejemplo 74 utilizando como sustancia reaccionante éster de pinacol de ácido 2-(etoxicarbonil)vinilborónico (420 mg) en lugar de éster de pinacol de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico. Condiciones de reacción: 0,4 h a 150°C. Rendimiento: 260 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,65 (d, $J=$ 16,31 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 6,74 (d, $J=$ 16,06 Hz, 1 H)

Ejemplo 77: (E)-4,5-Dihidroxi-2-(3-metoxiprop-1-enil)isofalonnitrilo

20 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 74 utilizando como sustancia reaccionante éster de pinacol de ácido trans-3-metoxi-1-propenilborónico (147 mg) en lugar de éster de pinacol de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico. Condiciones de reacción: 30 minutos a 130°C. Rendimiento 70 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,26 (s, 1 H) 6,40-6,77 (m, 2 H) 4,02-4,20 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H)

25 Ejemplo 78: 4,5-Dihidroxi-2-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)isofalonnitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 74 utilizando éster de pinacol de ácido 5-(morfolinometil)-2-tiofenoborónico como sustancia reaccionante (249 mg) en lugar de éster de pinacol de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico. Condiciones de reacción: 10 min a 150°C. Rendimiento 80 mg

30 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,48 (d, $J=$ 3,51 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,36 (d, $J=$ 3,76 Hz, 1 H) 4,64 (s, 2 H) 3,87 (s ancho, 4 H) 3,18 (s ancho, 4 H)

35 Ejemplo 79: 3,4-Dihidroxi-4'-(morfolino-4-carbonil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (300 mg) mediante el procedimiento análogo al del Ejemplo 74 utilizando como sustancia reaccionante éster de pinacol de ácido (4-(morfolino-4-carbonil)fenil)borónico (383 mg) en lugar de éster de pinacol de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico. Condiciones de reacción: 10 min a 140°C. Rendimiento: 120 mg

40 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,99-8,12 (m, 2 H) 7,58-7,68 (m, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 3,16-3,74 (m, 4 H)

Ejemplo 80: 2-(5'-hexil-2,2'-bitiofen-5-il)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo

45 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) mediante el procedimiento análogo al del Ejemplo 74 utilizando como sustancia reaccionante éster de pinacol de ácido 5'-hexil-2,2'-bitiofeno-5-borónico (303 mg) en lugar de éster de pinacol de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico. Condiciones de reacción: 10 min a 140°C. Rendimiento: 22 mg

50 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,33 (s, 1 H) 7,30 (d, $J=$ 3,76 Hz, 1 H) 7,27 (d, $J=$ 1,00 Hz, 1 H) 7,20 (d, $J=$ 3,51 Hz, 1 H) 6,84 (d, $J=$ 3,26 Hz, 1 H) 2,80 (t, $J=$ 7,28 Hz, 2 H) 1,58-1,68 (m, 2 H) 1,23-1,39 (m, 6 H) 0,81-0,91 (m, 3 H)

Ejemplo 81: 2-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (300 mg) mediante el procedimiento análogo al del Ejemplo 74 utilizando como sustancia reaccionante 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (317 mg) en lugar de éster de pinacol de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico. Condiciones de reacción: 10 min a 140°C. Rendimiento 82 mg

55 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,37 (s, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,33-7,50 (m, 6 H) 5,54 (s, 2 H)

60 Ejemplo 82: 2-(5-Hexiltiofen-2-il)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (300 mg) mediante el

procedimiento análogo al Ejemplo 74 utilizando como sustancia reaccionante éster de pinacol de ácido 5-hexil-2-tiofenoborónico (355 mg) en lugar de éster de pinacol de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico. Condiciones de reacción: 10 min a 140°C. Rendimiento: 40 mg

5 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,31 (s, 1 H) 7,14 (d, $J = 1,00$ Hz, 1 H) 6,93 (s ancho, 1 H) 2,84 (t, $J = 7,15$ Hz, 2 H) 1,61-1,70 (m, 2 H) 1,23-1,36 (m, 6 H) 0,86 (s ancho, 3 H)

Ejemplo 83: (Z)-2-(But-2-enil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo

10 A éster de pinacol de ácido cis-crotilborónico (99 mg), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (29 mg) y carbonato de sodio (133 mg) se le añadió una solución de 2-bromo-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo (100 mg) que contenía etanol (1 ml), acetonitrilo (1 ml) y agua (1 ml) como disolvente. La mezcla de reacción se agitó y se irradió con microondas durante 45 min a 120°C. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se vertió en agua con hielo. Se añadieron NaOH

15 2 M (15 ml) y tolueno (20 ml). La mezcla se agitó durante media hora. La fase acuosa se lavó dos veces con tolueno (20 ml) y se aciduló mediante la adición de HCl 4 M manteniendo la temperatura a 0-5°C. El producto sólido se filtró, se lavó con agua y tolueno y se secó. Rendimiento: 36,6 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,5 (s, 1 H) 5,92 (dd, $J = 10,29, 5,77$ Hz, 1 H) 5,54 (dd, $J = 10,42, 5,65$ Hz, 1 H) 3,73-3,74 (d, $J = 5,00$ Hz, 2 H) 1,68 (d, $J = 5,02$ Hz, 3 H)

20 Ejemplo 84: 4,5-Dihidroxi-2-(3-metilbut-2-enil)isofaltonitrilo

Se añadió éster de pinacol de ácido 3-metil-2-butenilborónico (392 mg), cloruro bis(trifenilfosfina)paladio(II) (47 mg) y carbonato de sodio (426 mg) a una solución de 2-bromo-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo (320 mg) que contenía etanol (5 ml), acetonitrilo (5 ml) y agua (5 ml) como disolvente. La mezcla de reacción se agitó y se irradió con microondas durante 60 minutos a 120°C. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se evaporaron los disolventes

25 orgánicos. Se añadió NaOH 0,1 M y la mezcla se lavó con tolueno y EtOAc. La fase acuosa se aciduló mediante la adición de HCl. El producto sólido se filtró, se lavó con agua y tolueno y se secó. Rendimiento: 306 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,23 (s, 1 H) 5,09 (t, $J = 7,03$ Hz, 1 H) 3,49 (d, $J = 7,03$ Hz, 2 H) 1,75 (s, 3 H) 1,68 (s, 3 H)

30 Ejemplo 85: (E)-2-(But-2-enil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo (100 mg) como se describe en el Ejemplo 83 utilizando éster de pinacol de ácido trans-crotilborónico (99 mg) en lugar de éster de pinacol de ácido cis-crotilborónico. Condiciones de reacción: 60 minutos a 120°C. Rendimiento: 30 mg

35 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,5 (s, 1 H) 5,92 (dd, $J = 10,29, 5,77$ Hz, 1 H) 5,56 (dd, $J = 10,42, 5,65$ Hz, 1 H) 3,73-3,75 (d, $J = 5,00$ Hz, 2 H) 1,72 (d, $J = 5,02$ Hz, 3 H)

Ejemplo 86: 4,5-Dihidroxi-2-metilisofaltonitrilo

40 A una mezcla de 4-hidroxi-5-metoxi-2-metilisofaltonitrilo (565 mg), DCM (30 ml) y acetonitrilo (30 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución 1 M de tribromuro de boro en DCM (6,0 ml) a -20°C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (0,3 ml) a la mezcla de reacción seguido de la adición de metanol hasta que se logró una mezcla de reacción transparente. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el resto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla disolvente de

45 EtOAc/AcOH. Rendimiento: 0,27 g

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,97 (s ancho, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 2,44 (s, 3 H)

Ejemplo 87: 4,5-Dihidroxi-2-(2-metilprop-1-enil)isofaltonitrilo

50 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (395 mg) por medio del método del Ejemplo 2 utilizando 2-metilpropeno-1-tributylestannano (528 mg) en lugar de feniletiniltri-n-butylestaño. Rendimiento: 198 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,20 (s ancho, 2 H) 7,27 (s, 1 H) 6,20-6,26 (m, 1 H) 1,92 (d, $J = 1,25$ Hz, 3 H) 1,62 (d, $J = 1,00$ Hz, 3 H)

55 Ejemplo 88: 3,4-Dihidroxi-3'-metilbifenil-2,6-dicarbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (352 mg) por medio del método del Ejemplo 2 utilizando tributil(m-tolil)estannano (235 mg) en lugar de feniletiniltri-n-butylestaño. Rendimiento: 273 mg

60 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,31 (s ancho, 2 H) 7,37-7,44 (m, 1 H) 7,29-7,36 (m, 2 H) 7,21-7,29 (m, 2 H) 2,38 (s, 3 H)

Ejemplo 89: 4,5-Dihidroxi-2-vinilisofalónitrilo

5 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) por medio del método del Ejemplo 2 utilizando tributil(vinilo)estannano (255 mg) en lugar de feniletiniltri-n-butilestaño. Rendimiento: 50 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,30 (s ancho, 2 H) 7,28 (s, 1 H) 6,83 (dd, $J= 17,57, 11,54$ Hz, 1 H) 6,03 (d, $J= 17,57$ Hz, 1 H) 5,78 (d, $J= 11,54$ Hz, 1 H)

10 Ejemplo 90: 4,5-Dihidroxi-2-(prop-1-en-2-il)isofalónitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (500 mg) por medio del método del Ejemplo 2 utilizando 2-(tributilestannil)propeno (641 mg) en lugar de feniletiniltri-n-butilestaño. Rendimiento: 210 mg

15 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,35 (s ancho, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 5,49 (s, 1 H) 5,09 (s, 1 H) 2,07 (s, 3 H)

Ejemplo 91: 2-(2-Etoxiazol-5-il)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

20 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) por medio del método del Ejemplo 2 utilizando 2-etoxi-5-(tributilestannil)tiazol (311 mg) en lugar de feniletiniltri-n-butilestaño. Rendimiento: 60 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,36 (s ancho, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 4,50 (m, $J= 7,00, 7,00, 7,00$ Hz, 2 H) 1,40 (t, $J= 6,90$ Hz, 3 H)

25 Ejemplo 92: 2-Alil-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (250 mg) por medio del método del Ejemplo 2 utilizando aliltri-n-butilestaño (512 mg) en lugar de feniletiniltri-n-butilestaño. Rendimiento 28 mg

30 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,7-11,8 (ancho, s, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 5,90 (m, 1 H) 5,11 (m, 1 H) 4,95 (m, 1 H) 3,52 (m, 2 H)

Ejemplo 93: 3'-(terc-Butoximetil)-3,4-dihidroxi-2,6-dicarbonitrilo

35 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (500 mg) y ácido (3-(terc-butoximetil)fenil)borónico (322 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 30 minutos a 150°C. Rendimiento: 250 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,27 (s ancho, 2 H) 7,41-7,53 (m, 2 H) 7,29-7,41 (m, 3 H) 4,49 (s, 2 H) 1,24 (s, 9 H)

40 Ejemplo 94: 2',6'-Diciano-3',4'-dihidroxi-3-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (500 mg) y ácido 3-terc-butoxicarbonilfenilborónico (344 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 30 minutos a 150°C. Rendimiento de 67 mg

45 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,43 (s ancho, 2 H) 8,03 (d, $J= 8,03$ Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 7,74 (d, $J= 7,28$ Hz, 1 H) 7,67 (t, $J= 7,53$ Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 1,56 (s, 9 H)

Ejemplo 95: 3,4-Dihidroxi-2,3',6'-tricarbonitrilo

50 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (500 mg) y ácido 3-cianofenilborónico (227 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 30 minutos a 150°C. Rendimiento: 141 mg

55 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,39 (s ancho, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,01 (d, $J= 7,78$ Hz, 1 H) 7,86 (d, $J= 8,03$ Hz, 1 H) 7,76 (t, $J= 7,91$ Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H)

Ejemplo 96: 2',6'-Diciano-3',4'-dihidroxi-N,N-dipropilbifenil-3-carboxamida

60 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (300 mg) y ácido 3-(dipropilcarbamoil)fenilborónico (231 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 10 min a 150°C. Rendimiento: 40 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,36 (s ancho, 2 H) 7,59 (t, $J= 7,65$ Hz, 1 H) 7,51 (d, $J= 7,78$ Hz, 1 H) 7,46 (d,

$J= 7,53$ Hz, 1 H) 7,34-7,40 (m, 2 H) 3,27-3,35 (m, 2 H) 3,19 (s ancho, 2 H) 1,60 (s ancho, 2 H) 1,45 (s ancho, 2 H) 0,91 (s ancho, 3 H) 0,65 (s ancho, 3 H)

Ejemplo 97: 2',6'-Diciano-N-ciclohexil-3',4'-dihidroxi-4-carboxamida

5 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (300 mg) y ácido 4-(ciclohexilaminocarbonil)fenilborónico (275 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 5 min a 150°C. Rendimiento: 190 mg
 10 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,38 (s ancho, 2 H) 8,36 (d, $J= 7,78$ Hz, 1 H) 7,95 (d, $J= 1,00$ Hz, 2 H) 7,56 (d, $J= 1,00$ Hz, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 3,79 (s ancho, 1 H) 1,84 (s ancho, 2 H) 1,76 (s ancho, 2 H) 1,62 (d, $J= 12,05$ Hz, 1 H) 1,30-1,40 (m, 4 H) 1,14 (m, $J= 8,50$ Hz, 1 H)

Ejemplo 98: 2',6'-Diciano-N-ciclohexil-3',4'-dihidroxi-3-carboxamida

15 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (300 mg) y ácido 3-(ciclohexilaminocarbonil)fenilborónico (275 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 5 min a 150°C. Rendimiento: 120 mg
 20 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,35 (s ancho, 2 H) 8,29 (d, $J= 7,78$ Hz, 1 H) 7,99 (s ancho, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 7,61 (d, $J= 4,52$ Hz, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 3,78 (s ancho, 1 H) 1,83 (s ancho, 2 H) 1,74 (s ancho, 2 H) 1,61 (d, $J= 12,05$ Hz, 1 H) 1,31 (m, $J= 9,50, 9,50$ Hz, 4 H) 1,14 (s ancho, 1 H)

Ejemplo 99: 2',6'-Diciano-N,N-dietil-3',4'-dihidroxi-4-carboxamida

25 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (300 mg) y ácido 4-(N,N-dietilaminocarbonil)fenilborónico (246 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 10 min a 140°C. Rendimiento 100 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,42-7,62 (m, 4 H) 7,36 (s, 1 H) 3,44 (t, $J= 1,00$ Hz, 4 H) 1,15 (q ancho, $J= 1,00, 1,00, 1,00$ Hz, 6 H)

30 Ejemplo 100: 2',6'-Diciano-N,N-dietil-3',4'-dihidroxi-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (300 mg) y ácido 3-(N,N-dietilaminocarbonil)fenilborónico (246 mg) en lugar de 3,4,5 ácido-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 10 min a 140°C. Rendimiento 100 mg
 35 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,34 (s ancho, 2 H) 7,56-7,63 (m, 1 H) 7,48 (d, $J= 7,28$ Hz, 1 H) 7,52 (d, $J= 7,78$ Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 3,44 (s ancho, 4 H) 1,14 (s ancho, 3 H) 1,05 (s ancho, 3 H)
 Ejemplo 101: 2',6'-Diciano-N-etil-3',4'-dihidroxi-3-carboxamida

40 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (300 mg) y ácido 3-(N-etilaminocarbonil)fenilborónico (215 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 10 min a 140°C. Rendimiento 100 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,40 (s ancho, 2 H) 8,56 (m, $J= 5,00, 5,00$ Hz, 1 H) 7,96-8,02 (m, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 7,62 (d, $J= 4,77$ Hz, 2 H) 7,38 (s, 1 H) 3,25-3,35 (m, 2 H) 1,14 (t, $J= 7,15$ Hz, 3 H)

45 Ejemplo 102: 2',6'-Diciano-3',4'-dihidroxi-N,N-dimetilbifenil-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (300 mg) y ácido N,N-dimetilbenzamida-3-borónico (215 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 10 min a 140°C. Rendimiento: 60 mg
 50 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,57-7,63 (m, 1 H) 7,51-7,57 (m, 2 H) 7,48 (s, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 3,00 (s ancho, 3 H) 2,95 (s ancho, 3 H)

Ejemplo 103: 4'-Fluoro-3,4-dihidroxi-2,6-dicarbonitrilo

55 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (100 mg) y ácido 4-fluorobencenoborónico (43 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 20 min a 130°C. Rendimiento: 50 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,50-7,57 (m, 2 H) 7,37 (t, $J= 8,78$ Hz, 2 H) 7,32 (s, 1 H)

60 Ejemplo 104: 3',4'-difluoro-3,4-dihidroxi-2,6-dicarbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (100 mg) y ácido 3,4-

difluorofenilborónico (49 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 20 min a 130°C. Rendimiento 34 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,66-7,73 (m, 1 H) 7,57-7,66 (m, 1 H) 7,37 (s ancho, 1 H) 7,33 (s, 1 H)

5 Ejemplo 105: 4'-Fluoro-3,3',4-trihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (100 mg) y ácido 4-fluoro-3-hidroxifenilborónico (48 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 20 min a 130°C. Rendimiento: 32 mg
 10 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,23-7,31 (m, 3 H) 7,00 (d, $J = 8,28$ Hz, 1 H) 6,86 (s ancho, 1 H)

Ejemplo 106: (E)-4,5-Dihidroxi-2-(3-fenilprop-1-enil)isofталонitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (100 mg) y (E)-3-fenilpropen-1-il-borónico (65 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 20 min a 150°C. Rendimiento 57 mg
 15 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,26-7,35 (m, 4 H) 7,20-7,26 (m, 2 H) 6,54-6,69 (m, 2 H) 3,63 (d, $J = 6,27$ Hz, 2 H)

20 Ejemplo 107: 4'-Fluoro-3,4-dihidroxi-3'-metoxibifenil-2,6-dicarbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (106 mg) y ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico (72 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 45 minutos a 150°C. Rendimiento: 63,5 mg
 25 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,41 (d, $J = 10,79$ Hz, 1 H) 7,24-7,35 (m, 3 H) 3,92 (s, 3 H)

Ejemplo 108: Ácido 5-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifenil)tiofeno-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (300 mg) y ácido 5-boronotiofeno-2-carboxílico (208 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 45 minutos a 150°C. Rendimiento: 127 mg
 30 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,79 (d, $J = 3,76$ Hz, 1 H) 7,39 (d, $J = 4,02$ Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H)

Ejemplo 109: 3,4-Dihidroxi-4'-(metilsulfonil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (108 mg) y ácido 4-(metanosulfonil)fenilborónico (87 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 45 minutos a 150°C. Rendimiento: 60 mg
 35 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,72-12,36 (m, 2 H) 8,08 (d ancho, $J = 8,30$ Hz, 2 H) 7,78 (d ancho, $J = 8,50$ Hz, 2 H) 7,38 (s, 1 H) 3,33 (s, 3 H)

Ejemplo 110: 3,4-Dihidroxi-4'-propoxibifenil-2,6-dicarbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y ácido 3-propoxifenilborónico (167 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 20 min a 150°C. Rendimiento: 30 mg
 45 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,38 (d, $J = 1,00$ Hz, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,06 (d, $J = 1,00$ Hz, 2 H) 4,00 (t, $J = 6,53$ Hz, 2 H) 1,71-1,81 (m, 2 H) 1,01 (t, $J = 7,40$ Hz, 3 H)

50 Ejemplo 111: Ácido 2',6'-diciano-3',4'-dihidroxi-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5'-diciano-1,2-fenileno (400 mg) y ácido 4-carboxifenilborónico (247 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 30 minutos a 140°C. Rendimiento: 270 mg
 55 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,07 (d, $J = 1,00$ Hz, 2 H) 7,61 (d, $J = 1,00$ Hz, 2 H) 7,38 (s, 1 H)

Ejemplo 112: 4'-cloro-3,4-dihidroxi-3'-metilbifenil-2,6-dicarbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y ácido (4-cloro-3-metilfenil)borónico (127 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 45 minutos a 150°C. Rendimiento 54 mg
 60 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,57 (d, $J = 8,28$ Hz, 1 H) 7,47 (d, $J = 1,76$ Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,33 (d, $J = 2,26$

Hz, 1 H) 2,39 (s, 3 H)

Ejemplo 113: 4,5-Dihidroxi-2-(5-feniltiofen-2-il)isofaltonitrilo

5 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y ácido 2-fenil-5-tienilborónico (164 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 45 minutos a 150°C. Rendimiento 71 mg
RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,72 (d, $J=7,28$ Hz, 2 H) 7,63 (d, $J=3,51$ Hz, 1 H) 7,44-7,50 (m, 2 H) 7,34-7,40 (m, 3 H)

10 Ejemplo 114: 3,4-Dihidroxi-4'-isopropilbifenil-2,6-dicarbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y ácido 4-isopropilfenilborónico (152 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7.
15 Condiciones de reacción: 20 min a 150°C. Rendimiento 66 mg
RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,39 (s, 4 H) 7,34 (s, 1 H) 2,92-3,03 (m, 1 H) 1,26 (d, $J=7,03$ Hz, 6 H)

Ejemplo 115: 3,4-Dihidroxi-4'-propilbifenil-2,6-dicarbonitrilo

20 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y ácido 4-propilfenilborónico (152 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 20 min a 150°C. Rendimiento 80 mg
RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,31-7,40 (m, 5 H) 2,64 (t, $J=7,65$ Hz, 2 H) 1,60-1,71 (m, 2 H) 0,93 (t, $J=7,40$ Hz, 3 H)

25 Ejemplo 116: 4,5-Dihidroxi-2-(1-fenilvinil)isofaltonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (500 mg) y ácido 1-fenilvinilborónico (321 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7.
30 Condiciones de reacción: 45 minutos a 130°C. Rendimiento: 370 mg
RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,32-7,40 (m, 4 H) 7,24-7,28 (m, 2 H) 6,17 (s, 1 H) 5,44 (s, 1 H)

Ejemplo 117: Ácido 2',6'-diciano-3',4'-dihidroxi-2-carboxílico

35 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y ácido 2-carboxifenilborónico (134 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 45 minutos a 130°C. Rendimiento: 106 mg
RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,08 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,75 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H) 7,67 (m, $J=7,70$, 7,70 Hz, 1 H) 7,38 (s, 1 H)

40 Ejemplo 118: Ácido 4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)benzoico

2-((4-(Clorometil)bencil)oxi)tetrahydro-2H-pirano

45 Una mezcla de (4-(clorometil)fenil)metanol (25,3 g), DCM (280 ml), 3,4-dihidro-2H-pirano (39,6 ml) y piridin-1-ilo 4-metilbencenosulfonato (4,1 g) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron a la mezcla una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (250 ml) y DCM (550 ml) y se separaron las capas. La fase orgánica se extrajo con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (250 ml) y salmuera (250 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Se añadió tolueno (350 ml) al residuo y la solución se concentró para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 43,0 g RMN H^1 (200 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,32-7,44 (m, 4H) 4,75 (s, 2H) 4,67-4,73 (m, 1H) 4,56 (dd, 2H) 3,73-3,84 (m, 1H) 3,42-3,52 (m, 1H) 1,47-1,79 (m, 6H)

4,4,5,5-Tetrametil-2-(4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)bencil)-1,3,2-dioxaborolano

55 Se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,75 g), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (30,95 g) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (17,5 ml) a una solución de 2-((4-(clorometil)bencil)oxi)tetrahydro-2H-pirano (21,2 g) en 1,2-dicloroetano (320 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 10 h. Se añadió tolueno (1000 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (1150 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en n-heptano (800 ml). El precipitado formado se separó mediante filtración y se lavó con n-heptano. Los productos filtrados en n-heptano combinados se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (n-heptano/EtOAc 9:1 + trietilamina al 0,5%). Rendimiento: 13,72

60

RMN H^1 (200 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,06-7,21 (m, 4H) 4,64-4,68 (m, 1H) 4,48 (dd, 2H) 3,74-3,85 (m, 1H) 3,41-3,52 (m, 1H) 2,19 (s, 2H) 1,41-1,80 (m, 6H) 1,17 (s, 12H)

4-Hidroxi-5-metoxi-2-(4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)encil)isofaltonitrilo

5 Una mezcla de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)encil)-1,3,2-dioxaborolano (5,03 g), 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo (3,06 g), complejo de Pd(dppf)Cl₂ con CH₂Cl₂ (1:1) (1,11 g), hidrógeno carbonato de sodio (5,09 g), agua (84 ml) y etanol (7,5 ml) se hizo burbujear con gas nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. Se añadió DCM (130 ml) a la

mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de celita. Se lavó celite con agua (100 ml) y DCM (100 ml) y el pH de los productos filtrados combinados se ajustaron a 7 con una solución 0,5 M de HCl. Las capas se separaron y la separación se facilitó con la adición de agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml, 2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto

bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (DCM/metanol 100:0 → 90:10 + trietilamina al 0,5%).
Rendimiento: 3,68 g
RMN H^1 (200 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,17-7,28 (m, 4H) 6,82 (s, 1H) 4,61-4,68 (m, 1H) 4,49 (dd, 2H) 3,96 (s, 2H) 3,73-3,84 (m, 1H) 3,65 (s, 3H) 3,61 (s, 1H) 3,39-3,50 (m, 1H) 1,45-1,77 (m, 6H)

Ácido 4-(2,6-diciano-3-hidroxi-4-metoxibencil)benzoico

20 Una mezcla de 4-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)encil)isofaltonitrilo (4,70 g) en acetona (96 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió reactivo de Jones (24,0 ml) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió isopropanol (5 ml) a la mezcla y la solución se filtró para eliminar las sales de cromo. Las sales de cromo se lavaron con acetona (150 ml) y la acetona se combinó con el

producto filtrado. Se añadió agua (200 ml) a la solución y la solución se concentró hasta que el producto comenzó a precipitar. El producto concentrado se filtró y el precipitado se lavó con agua (100 ml). El precipitado se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con una solución de HCl 0,5 M (2 x 40 ml) y salmuera (20 ml). Se añadió agua (50 ml) a la fase orgánica y el pH de la solución se ajustó a >10 con una solución de NaOH al 15%. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (30 ml). El pH de las soluciones acuosas combinadas se ajustó a 1-2 con una

solución 4 M de HCl. El producto precipitado se filtró, se lavó con agua (30 ml) y DCM (20 ml) y se secó a vacío a 50°C. Rendimiento: 1,47 g
RMN H^1 (200 MHz, DMSO- d_6) ppm 12,89 (s ancho, 1H) 12,02 (s ancho, 1H) 7,89 (d, 2H) 7,71 (s, 1H) 7,27 (d, 2H) 4,27 (s, 2H) 3,91 (s, 3H)

35 Ácido 4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)benzoico

Se añadió lentamente solución de tribromuro de boro 1 M (5,6 ml) a 4-(2,6-diciano-3-hidroxi-4-metoxibencil)benzoico (1,45 g) en DCM (36 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0°C. Se continuó agitando a temperatura ambiente y se añadió seis veces más solución 1 M de tribromuro de boro [después de 1,5 h (5,6 ml), después de 2,5 h (5,6 ml), después de 4 h (5,6 ml), después de 5,5 h (5,3 ml), después de 22 h (5,3 ml) y después de 25,5 h (5,3 ml)]. Después de un total de 47 h de agitación, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (140 ml) y se agitó durante 1,5 h. La mezcla se filtró y el precipitado se lavó con agua (100 ml) y n-heptano (20 ml). El precipitado se disolvió en una solución de NaOH 1 M (60 ml) y la solución se extrajo tres veces con EtOAc (35 ml). El pH de la solución acuosa se ajustó a 1-2 con una solución 4 M de HCl y la solución se extrajo dos veces con EtOAc (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 1,55 g
RMN H^1 (200 MHz, DMSO- d_6) ppm 12,9 (s ancho, 1H) 11,4 (s ancho, 1H) 7,2-8,0 (m, 5H) 4,25 (s, 2H)

Ejemplo 119: (E)-4,5-Dihidroxi-2-(4-metoxiestiril)isofaltonitrilo

50 Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, se desmetiló (E)-4-hidroxi--5-metoxi-2-(4-metoxiestiril)isofaltonitrilo (117 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo y ácido trans-2-(4-metoxifenil)vinilborónico, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento de 56 mg
RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,29 (s ancho, 2 H) 6,78-7,60 (m, 7 H) 3,80 (s, 3 H)

Ejemplo 120: 3,4-Dihidroxi-3',4'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitrilo

60 Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, se desmetiló 3-hidroxi-4-metoxi-3',4'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitrilo (50 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo y ácido 3,4-dimetilbencenoborónico, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 36 mg
RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,33 (s, 1 H) 7,28 (d, $J = 7,53$ Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,14-7,19 (m, 1 H) 2,29 (d, $J = 5,27$ Hz, 6 H)

Ejemplo 121: (E)-4,5-Dihidroxi-2-(4-metilestiril)isofталонitrilo

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, se desmetiló (E)-4-hidroxi-5-metoxi-2-(4-metilestiril)isofталонitrilo (95 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofталонitrilo y ácido trans-2-(4-metilfenil)vinilborónico, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 71 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,50 (d, $J=$ 1,00 Hz, 2 H) 7,32 (d, $J=$ 1,00 Hz, 2 H) 7,25 (d, $J=$ 1,00 Hz, 2 H) 7,18 (d, $J=$ 1,00 Hz, 1 H) 2,34 (s, 3 H)

10 Ejemplo 122: 4,5-Dihidroxi-2-(6-hidroxinaftalen-2-il)isofталонitrilo

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, se desmetiló 4-hidroxi-5-metoxi-2-(6-metoxinaftalen-2-il)isofталонitrilo (105 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofталонitrilo y ácido 6-metoxi-2-naftalenoborónico, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 45 mg
 15 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,88 (s, 1 H) 7,86 (d, $J=$ 8,78 Hz, 1 H) 7,81 (d, $J=$ 8,53 Hz, 1 H) 7,44 (m, $J=$ 8,50, 1,80 Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,19-7,22 (m, 1 H) 7,17 (m, $J=$ 8,80, 2,30 Hz, 1 H)

Ejemplo 123: 4'-Fluoro-3,4-dihidroxi-3'-metilbifenil-2,6-dicarbonitrilo

20 Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, se desmetiló 4'-fluoro-3-hidroxi-4-metoxi-3'-metilbifenil-2,6-dicarbonitrilo (215 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofталонitrilo y ácido 4-fluoro-3-metilfenilborónico, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 140 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,40 (d, $J=$ 7,28 Hz, 1 H) 7,25-7,36 (m, 3 H) 2,28-2,31 (m, 3 H)

25 Ejemplo 124: 4,5-Dihidroxi-2-(3-metilbut-2-en-2-il)isofталонitrilo

A una mezcla seca de cloruro de aluminio (66 mg), yoduro de sodio (74 mg) y acetonitrilo (1 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió 4-hidroxi-5-metoxi-2-(3-metilbut-2-en-2-il)isofталонitrilo (12 mg), que se preparó como se describe en el Ejemplo 54, excepto que se utilizó el ácido 3-metilbut-2-en-2-ilborónico en lugar de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metilbencil)-1,3,2-dioxaborolano. La mezcla se calentó durante 3 horas a 60°C y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron HCl 2 M (0,3 ml) y sulfito de sodio (31 mg) a la mezcla y la solución se calentó durante 30 min a 50°C. El producto se extrajo con EtOAc, se evaporó el disolvente y el residuo se secó. El producto se recrystalizó en una solución de tolueno-isopropanol. Rendimiento: 6 mg
 30 RMN H^1 (400 MHz, metanol- d_4) ppm 7,15 (s, 1 H) 1,95 (s, 3 H) 1,88 (s, 3 H) 1,48-1,55 (m, 3 H)

35 Ejemplo 125: 2-(2,5-Dimetiltiofen-3-il)-4,5-dihidroxiisofталонitrilo

El 2-(2,5-dimetiltiofen-2-il)-4-hidroxi-5-metoxiisofталонitrilo (65 mg), que se preparó tal como se describe en el Ejemplo 54, excepto que se utilizó 2,5-dinietiltiofeno-3-trifluoroborato de potasio en vez de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metilbencil)1,3,2-dioxaborolano, se convirtió en el compuesto del título utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 54. Rendimiento: 36 mg
 40 RMN H^1 (400 MHz, metanol- d_4) ppm 7,26 (s, 1 H) 6,62 (d, $J=$ 1,14 Hz, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 2,28 (s, 3 H)

Ejemplo 126: 2-(2,3-Difluoro-4-metilbencil)-4,5-dihidroxiisofталонitrilo

45 Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 54, se desmetiló 2-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-4-hidroxi-5-metoxiisofталонitrilo (200 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofталонitrilo y 2-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 30 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,29 (s, 1 H) 7,02 (t, $J=$ 7,40 Hz, 1 H) 6,65 (t, $J=$ 7,28 Hz, 1 H) 4,16 (s, 2 H) 2,24 (s, 3 H)

50 Ejemplo 127: Ácido 2-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)fenil)propanoico

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 54, 2-(4-(2,6-diciano-3-hidroxi-4-metoxibencil)fenil)propanoico (600 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofталонitrilo y 2-(4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)fenil)propanoico, fue desmetilado para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 27,5 mg
 55 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,26-7,31 (m, 1 H) 7,09-7,26 (m, 4 H) 4,12 (s, 2 H) 3,62 (quin, $J=$ 7,15 Hz, 1 H) 1,34 (d, $J=$ 1,00 Hz, 3 H)

60 Ejemplo 128: (E)-2-(3-Ciclopentilprop-1-enil)-4,5-dihidroxiisofталонitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (300 mg) mediante el

procedimiento análogo al del Ejemplo 74 utilizando como sustancia reaccionante éster de pinacol de ácido trans-3-ciclopentilpropen-1-ilborónico (285 mg) en lugar de éster de pinacol de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico. Condiciones de reacción: 10 min a 140°C. Rendimiento: 25 mg

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,24 (s, 1 H) 6,47 (s, 2 H) 2,21-2,32 (m, 2 H) 1,95 (m, $J= 14,70, 7,30, 7,30$ Hz, 1 H) 1,70-1,86 (m, 2 H) 1,56-1,66 (m, 2 H) 1,42-1,54 (m, 2 H) 1,13-1,27 (m, 2 H)

Ejemplo 129: 4,5-Dihidroxi-2-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)isofaltonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (300 mg) mediante el procedimiento análogo al del Ejemplo 74 utilizando como sustancia reaccionante 1-isobutil-4-(4,4,5,5 tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (279 mg) en lugar de éster de pinacol de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico. Condiciones de reacción: 10 min a 140°C. Rendimiento 70 mg

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,08 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 4,00 (d, $J= 7,28$ Hz, 2 H) 2,13 (m, $J= 13,60, 6,90, 6,90$ Hz, 1 H) 0,86 (d, $J= 6,53$ Hz, 6 H)

Ejemplo 130: Ácido 2-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)acético

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (310 mg) mediante el procedimiento análogo al del Ejemplo 74 utilizando como sustancia reaccionante éster etílico de ácido (4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il)acético (121 mg) en lugar de éster de pinacol de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico. Condiciones de reacción: 20 min a 150°C. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se vertió en agua con hielo y NaOH 2 M y se añadió tolueno a la mezcla. La fase acuosa se lavó con tolueno y se aciduló con HCl concentrado. El producto se filtró, se lavó con agua y tolueno y se secó. Rendimiento 57 mg

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,14 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 5,06 (s, 2 H)

Ejemplo 131: 4,5-Dihidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isofaltonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (100 mg) mediante el procedimiento análogo al del Ejemplo 74 utilizando como sustancia reaccionante 1-metil-4-(4,4,5,5 tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (90 mg) en lugar de éster de pinacol de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico. Condiciones de reacción: 20 min a 150°C. Rendimiento 51 mg

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,08 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 3,92 (s, 3 H)

Ejemplo 132: 4,5-Dihidroxi-2-(3-metoxiprop-1-inil)isofaltonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (100 mg) mediante el procedimiento análogo al del Ejemplo 74 utilizando como sustancia reaccionante éster de pinacol de ácido 3-metoxi-1-propin-1-ilborónico (80 mg) en lugar de éster de pinacol de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico. Condiciones de reacción: 20 min a 150°C. Rendimiento 36 mg

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,28 (s, 1 H) 4,44 (s, 2 H) 3,33 (s ancho, 3 H)

Ejemplo 133: (E)-4,5-Dihidroxi-2-(2-(tiofen-3-il)vinil)isofaltonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (100 mg) mediante el procedimiento análogo al del Ejemplo 74 utilizando como sustancia reaccionante éster de pinacol de ácido trans-2-(tiofen-3-il)vinilborónico (95 mg) en lugar de éster de pinacol de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico. Condiciones de reacción: 20 min a 150°C. Rendimiento 59 mg

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,74 (d, $J= 2,26$ Hz, 1 H) 7,62 (m, $J= 4,90, 2,90$ Hz, 1 H) 7,49 (d, $J= 5,02$ Hz, 1 H) 7,26-7,37 (m, 2 H) 7,08 (d, $J= 16,56$ Hz, 1 H)

Ejemplo 134: (E)-2-(2-Ciclopropilvinil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (100 mg) mediante el procedimiento análogo al del Ejemplo 74 utilizando como sustancia reaccionante éster de pinacol de ácido (E)-2-ciclopropilvinilborónico (72 mg) en lugar de éster de pinacol de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico. Condiciones de reacción: 20 min a 150°C. Rendimiento 52 mg

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,21 (s, 1 H) 6,57 (dd, $J= 15,81, 9,54$ Hz, 1 H) 5,97 (dd, $J= 15,81, 9,54$ Hz, 1 H) 1,58-1,79 (m, 1 H) 0,77-0,96 (m, 2 H) 0,47-0,68 (m, 2 H)

Ejemplo 135: 2',6'-Diciano-3',4'-dihidroxi-4-carboxamida

El ácido 4-aminocarbonilfenilborónico (173 mg), bis(trifenilfosfina)paladio(II) (73 mg) y carbonato de sodio (333 mg)

se añadieron a 2-bromo-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo (250 mg) disuelto en acetonitrilo (2 ml), etanol (2 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó y se irradió con microondas durante 60 minutos a 130°C. Se añadió NaOH 2 N y la mezcla de reacción se lavó con tolueno. La fase acuosa se aciduló mediante la adición de HCl. El producto sólido se filtró, se lavó con agua y se secó. Rendimiento: 166 mg

5 RMN H^1 (DMSO- d_6) ppm 11,0-11,8 (s ancho, 2 H) 8,13 (s ancho, 1H) 7,98 (d, J = 8,28 Hz, 1H) 7,56 (d, J = 8,36 Hz, 1H) 7,52 (s ancho, 1H) 7,36 (s, 1H)

Ejemplo 136: 3,4-Dihidroxi-3',4'-dimetoxibifenil-2,6-dicarbonitrilo

10 El ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (152 mg), acetato de paladio(II) (7,5 mg) y DBU (166 mg) se añadieron a 2-bromo-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo (200 mg) disuelto en etanol (1 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó y se irradió con microondas durante 10 min a 150°C. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se evaporó el disolvente orgánico. Se añadió NaOH 0,1 M y la mezcla se lavó con tolueno y EtOAc. La fase acuosa se aciduló mediante la adición de HCl. El producto sólido se filtró, se lavó con agua y se secó. Rendimiento 100 mg

15 RMN H^1 (DMSO- d_6) ppm 10,8-11,7 (s ancho, 2 H) 7,33 (s, 1H) 7,09 (d, J = 8,36 Hz, 1H) 7,09 (d, J = 2,04 Hz, 1H) 7,01 (dd, J = 8,28, 2,04 Hz, 1H) 3,93 (s, 3H) 3,79 (s, 3H)

Ejemplo 137: 3,4-Dihidroxi-3'-isopropilbifenil-2,6-dicarbonitrilo

20 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y ácido 3-isopropilfenilborónico (122 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 20 min a 150°C. Rendimiento 86 mg

25 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,00-11,63 (m, 2 H) 7,10-7,51 (m, 5 H) 2,97 (dt, J = 13,80, 6,90 Hz, 1 H) 1,24 (d, J = 7,03 Hz, 6 H)

Ejemplo 138: 2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo

30 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y ácido 2,3-dihidrobenzofurano-5-borónico (132 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 45 minutos a 150°C. Rendimiento: 127 mg

35 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,35 (s, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,17 (dd, J = 8,16, 1,63 Hz, 1 H) 6,88 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 4,61-4,67 (m, 2 H) 3,21-3,27 (m, 2 H)

Ejemplo 139: 4,5-Dihidroxi-2-(6-metoxinaftalen-2-il)isofaltonitrilo

35 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) y ácido 2-metoxi-6-naftalenoborónico (150 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 45 minutos a 150°C. Rendimiento 64 mg

40 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1,99 (s, 3 H) 6,96-8,22 (m, 7 H)

Ejemplo 140: 4,5-Dihidroxi-2-(4-(hidroximetil)bencil)isofaltonitrilo

Dimetanosulfonato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno

45 Se añadió trietilamina (17,0 ml a 2-bromo-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo (10,1 g) en una mezcla 1:1 de DCM y THF (100 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (12,92 g) lentamente a la mezcla seguido de adición de DMAP (0,52 g). Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 21 h y la mezcla se concentró. Se añadió EtOAc (300 ml) y la sustancia insoluble se separó mediante filtración y se lavó con EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución 1 M de HCl (2 x 150 ml), agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Rendimiento: 15,2 g. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/n-heptano). Las fracciones combinadas se concentraron a un volumen menor y el precipitado se filtró. El precipitado se recrystalizó en EtOAc y n-heptano (añadido a la solución caliente) y se secó a vacío a 50°C.

50 RMN H^1 (200 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,88 (s, 1H) 3,46 (s, 3H) 2,38 (s, 3H)

Dimetanosulfonato de 3,5-diciano-4-(4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)bencil)-1,2-fenileno

60 La preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)bencil)-1,3,2-dioxaborolano se describe en el Ejemplo 118. Se hizo burbujear gas nitrógeno en una mezcla de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)bencil)-1,3,2-dioxaborolano (8,00 g), dimetanosulfonato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (7,61 g), complejo de Pd(dppf)Cl₂ con CH₂Cl₂ (1:1) (1,77 g), hidrogenocarbonato de sodio (8,09 g), agua (128 ml) y etanol (16 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se añadió DCM

(240 ml) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de celite. Se lavó celite con agua (120 ml) y DCM (120 ml) y se separaron las capas de los productos filtrados combinados. La fase orgánica se lavó con agua (150 ml) y se añadió EtOAc (150 ml) a la fase acuosa antes de ajustar el pH a 7 con una solución de HCl 15%. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se recristalizó en etanol (75 ml, no se disolvió todo). El precipitado se secó a vacío a 25°C durante la noche. Rendimiento: 2,74 g
 5 RMN H^1 (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 7,10-7,40 (m, 5H) 4,50-4,70 (m, 2H) 4,30-4,45 (d, 1H) 3,98 (s, 2H) 3,70-3,85 (m, 1H) 3,20-3,55 (m, 5H) 1,30-1,85 (m, 6H)

10 4,5-Dihidroxi-2-(4-(hidroximetil)bencil)isofaltonitrilo

El pH de una solución de dimetanosulfonato de 3,5-diciano-4-(4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)bencil)-1,2-fenileno (4,60 g) en metanol (100 ml) se ajustó a aproximadamente 2 mediante la adición de solución de HCl al 25% en isopropanol (2,25 ml). Se añadió más metanol (50 ml), pero el dimetanosulfonato de 3,5-diciano-4-(4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)bencil)-1,2-fenileno no se disolvió completamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El pH se ajustó a aproximadamente 12 mediante la adición de solución acuosa 5 M de NaOH. La mezcla se calentó a reflujo durante 35 min y a continuación se ajustó el pH de nuevo a ácido (aproximadamente pH 1) mediante la adición de HCl (55 ml). La mezcla se agitó en baño de hielo y después el precipitado se filtró y se lavó dos veces con agua (10 ml). El precipitado se secó a vacío a 25°C durante la noche y a 40°C durante otra noche.
 15 Rendimiento: 2,19 g
 20 RMN H^1 (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 11,2 (s ancho, 1H) 6,9-7,3 (m, 5H) 4,4 (s, 2H) 4,1 (s, 2H)

Ejemplo 141: 2-(2,6-Difluoro-3-metilbencil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo

25 Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 54, se desmetiló 2-(2,6-difluoro-3-metilbencil)-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo (600 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo y 2-(2,6-difluoro-3-metilbencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 20 mg
 RMN H^1 (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 7,41 (s, 1 H) 7,12-6,85 (m, 2 H) 4,32 (s, 2 H) 2,17 (s, 3 H)

30 Ejemplo 142: 4,5-Dihidroxi-2-(4-(trifluorometil)feniltio)isofaltonitrilo

4,5-Diisopropoxi-2-(4-(trifluorometil)feniltio)isofaltonitrilo

35 Se añadió 4-(trifluorometil)tiofenol (0,28 g) a una mezcla de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisofaltonitrilo (0,51 g) y carbonato de cesio (2 equiv.) en DMF seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua fría y el pH se ajustó a 12. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío. Rendimiento: 0,67 g
 RMN H^1 (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 8,09 (s, 1 H) 7,70 (d, 2 H) 7,35 (d, 2 H) 4,86-4,95 (m, 1 H) 4,77-4,89 (m, 1 H) 1,36 (d, 6 H) 1,31 (d, 6 H)

40 4,5-Dihidroxi-2-(4-(trifluorometil)feniltio)isofaltonitrilo

A una mezcla de 4,5-diisopropoxi-2-(4-(trifluorometil)feniltio)isofaltonitrilo (0,3 g) en DCM bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución de tribromuro de boro 1 M en DCM (2-5 equiv.) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente agitando durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en metanol. Después de la evaporación del disolvente; se añadió una solución de NaOH 2 M y la mezcla se agitó durante 30 min, se lavó con EtOAc, se enfrió y se aciduló con HCl para proporcionar el producto sólido que se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío. Rendimiento: 0,16 g
 45 RMN H^1 (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 7,68 (d, 2 H) 7,42 (s, 1 H) 7,30 (d, 2 H)

50 Ejemplo 143: 2-(2,4-Dimetilfeniltio)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo

2-(2,4-Dimetilfeniltio)-4,5-diisopropoxiisofaltonitrilo

55 El 2-(2,4-dimetilfeniltio)-4,5-diisopropoxiisofaltonitrilo se preparó a partir de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisofaltonitrilo (0,25 g) y 2,4-dimetiltiofenol (0,12 ml) en lugar de 4-(trifluorometil)tiofenol como se describe en el Ejemplo 142. Rendimiento: 0,28 g
 RMN H^1 (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 7,33 (d, 1 H) 6,92-7,13 (m, 2 H) 6,76 (d, 1 H) 4,83-4,91 (m, 1 H) 4,76-4,86 (m, 1 H) 2,35 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 1,36 (d, 6 H) 1,30 (d, 6 H)

60 2-(2,4-Dimetilfeniltio)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2,4-dimetilfeniltio)-4,5-diisopropoxiisofaltonitrilo en lugar de 4,5-

diisopropoxi-2-(4-(trifluorometil)feniltio)isofaltonitrilo como se describe en el Ejemplo 142. 2-(2,4-dimetilfeniltio)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo se purificó mediante cromatografía. Rendimiento 80 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,34 (s, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 6,94 (dd, 1 H) 6,70 (d, 1 H) 2,34 (s, 3 H) 2,23 (s, 3 H)

5 Ejemplo 144: 3-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)fenil)propanoato de metilo

Ácido 3-(4-(2,6-diciano-3,4-diisopropoxifeniltio)fenil)propanoico

10 El ácido 3-(4-(2,6-diciano-3,4-diisopropoxifeniltio)fenil)propanoico se preparó a partir de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisofaltonitrilo (0,75 g) y ácido 3-(4-mercaptofenil)propanoico (0,43 g) en lugar de 4-(trifluorometil)tiofenol como se describe en el Ejemplo 142. Rendimiento: 0,99 g

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 12,12 (s ancho, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,19-7,27 (m, 2 H) 7,10-7,18 (m, 2 H) 4,82-4,86 (m, 1 H) 4,74-4,83 (m, 1 H) 2,79 (t, 2 H) 2,51-2,56 (m, 2 H) 1,32 (d, 6 H) 1,29 (d, 6 H)

15 3-(4-(2,6-Diciano-3,4-diisopropoxifeniltio)fenil)propanoato de metilo

A una mezcla de ácido 3-(4-(2,6-diciano-3,4-diisopropoxifeniltio)fenil)propanoico (1,0 g) en metanol (14 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,2 ml) durante 30 min a 0°C seguido de reflujo durante 30 min. El producto se extrajo con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. Rendimiento: 0,85 g

20 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,99 (s, 1 H) 7,15-7,25 (m, 2 H) 7,12-7,18 (m, 2 H) 4,82-4,90 (m, 1 H) 4,75-4,84 (m, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 2,82 (t, 2 H) 2,61 (t, 2 H) 1,32 (d, 6 H) 1,29 (d, 6 H)

25 3-(4-(2,6-Diciano-3,4-dihidroxifeniltio)fenil)propanoato de metilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-(2,6-diciano-3,4-diisopropoxifeniltio)fenil)propanoato de metilo (0,8 g) en lugar de 4,5-diisopropoxi-2-(4-(trifluorometil)feniltio)isofaltonitrilo como se describe en el Ejemplo 142. El 3-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)fenil)propanoato de metilo se purificó mediante cromatografía. Rendimiento: 0,33 g

30 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,36 (s, 1 H) 7,21 (m, 2 H) 7,12 (m, 2 H) 3,57 (s, 3 H) 2,81 (t, 2 H) 2,61 (t, 2 H)

Ejemplo 145: 4,5-Dihidroxi-2-(p-toliloxi)isofaltonitrilo

4,5-Diisopropoxi-2-(p-toliloxi)isofaltonitrilo

35 El 4,5-diisopropoxi-2-(p-toliloxi)isofaltonitrilo se preparó a partir de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisofaltonitrilo (0,5 g) y p-cresol (0,18 g) en lugar de 4-(trifluorometil)tiofenol como se describe en el Ejemplo 142. Después de la adición de agua, el 4,5-diisopropoxi-2-(p-toliloxi)isofaltonitrilo se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío. Rendimiento: 0,54 g

40 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,97 (s, 1 H) 7,13-7,23 (m, 2 H) 6,81-6,91 (m, 2 H) 4,88 (m, 1 H) 4,79 (m, 1 H) 2,28 (s, 3 H) 1,32 (d, 6 H) 1,30 (d, 6 H)

4,5-Dihidroxi-2-(p-toliloxi)isofaltonitrilo

45 El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-diisopropoxi-2-(p-toliloxi)isofaltonitrilo (0,3 g) en lugar de 4,5-diisopropoxi-2-(4-(trifluorometil)feniltio)isofaltonitrilo como se describe en el Ejemplo 142. El producto se purificó adicionalmente mediante extracción con EtOAc y agua. Rendimiento: 0,16 g

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,05-11,05 (s ancho, 2H) 7,29 (s, 1 H) 7,15 (d, 2 H) 6,82 (d, 2 H) 2,27 (s, 3 H)

50 Ejemplo 146: (E)-2-(2,4-Difluoroestiril)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) mediante el procedimiento análogo al del Ejemplo 74 utilizando como sustancia reaccionante éster de pinacol de ácido 2-trans-(2,4-difluorofenil)vinilborónico (231 mg) en lugar de éster de pinacol de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico. Condiciones de reacción: 30 minutos a 130°C. Rendimiento 52 mg

55 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,81-7,90 (m, 1 H) 7,27-7,46 (m, 4 H) 7,20 (t, $J = 8,03$ Hz, 1 H)

Ejemplo 147: (E)-4,5-Dihidroxi-2-(3-(trifluorometil)estiril)isofaltonitrilo

60 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 74 utilizando como sustancia reaccionante éster de pinacol de ácido trans-2-(3-trifluorometilfenil)vinilborónico (240 mg) en lugar de éster de pinacol de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico. Condiciones de reacción: 30 minutos a 130°C. Rendimiento 46 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,93-8,01 (m, 2 H) 7,65-7,77 (m, 2 H) 7,42 (s, 2 H) 7,37 (s, 1 H)

Ejemplo 148: (E)-4,5-Dihidroxi-2-(4-metilpent-1-enil)isofaltonitrilo

5 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (300 mg) y ácido trans-4-metil-1-pentenilborónico (154 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 10 min a 140°C. Rendimiento: 40 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,19 (s ancho, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 6,44-6,49 (m, 2 H) 2,14-2,19 (m, 2 H) 1,75 (dt, $J=$ 13,30, 6,65 Hz, 1 H) 0,95 (d, $J=$ 6,78 Hz, 6 H)

10

Ejemplo 149: (E)-2-(3,5-Difluoroestiril)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo

15 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (200 mg) mediante el procedimiento análogo al del Ejemplo 74 utilizando como sustancia reaccionante éster de pinacol de ácido trans-2-(3,5-difluorofenil)vinilborónico (214 mg) en lugar de éster de pinacol de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico. Condiciones de reacción: 30 minutos a 130°C. Rendimiento 91 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,62 (s, 1 H) 7,17-7,32 (m, 4 H) 6,51 (m, 1H)

20 Ejemplo 150: Ácido 2-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)fenil)acético

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 54, se desmetiló ácido 2-(4-(2,6-diciano-3-hidroxi-4-metoxibencil)fenil)acético (700 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo y ácido 2-(4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)fenil)acético, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 490 mg
 25 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,28 (s, 1 H) 7,19 (d, $J=$ 8,03 Hz, 2 H) 7,10 (d, $J=$ 8,03 Hz, 2 H) 4,11 (s, 2 H) 3,51 (s, 2 H)

Ejemplo 151: 2-(4-Clorobencil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo

30 Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 54, se desmetiló 2-(4-clorobencil)-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo (580 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo y 2-(4-clorobencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 280 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,36-7,43 (m, 2 H) 7,29 (s, 1 H) 7,18 (d, $J=$ 8,53 Hz, 2 H) 4,15 (s, 2 H)

35 Ejemplo 152: 3,4-Dihidroxi-4'-metilbifenil-2,6-dicarbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (1,63 g) y 4,4,5,5-tetrametil-2-p-tolil-1,3,2-dioxaborolano (1,10 g) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 120 min a 130°C. Rendimiento: 0,21 g
 40 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,13-7,32 (m, 4 H) 6,64 (s, 1 H) 2,36 (s, 3 H)

Ejemplo 153: Ácido 3-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)fenil)propanoico

45 Utilizando el procedimiento análogo al ejemplo 54, se desmetiló ácido 3-(4-(2,6-diciano-3-hidroxi-4-metoxibencil)fenil)propanoico (100 mg), preparado a partir de ácido 3-(4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)fenil)propanoico y 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 12 mg
 RMN H^1 (400 MHz, metanol- d_4) ppm 7,10-7,24 (m, 5 H) 4,20 (s, 2 H) 2,82-2,94 (m, 2 H) 2,51-2,65 (m, 2 H)

50 Ejemplo 154: 4,5-Dihidroxi-2-(4-(trifluorometil)bencil)isofaltonitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 54, se desmetiló 4-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(trifluorometil)bencil)isofaltonitrilo (200 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1,3,2-dioxaborolano, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 96 mg
 55 RMN H^1 (400 MHz, metanol- d_4) ppm 7,59 (d, $J=$ 8,07 Hz, 2 H) 7,45 (d, $J=$ 8,07 Hz, 2 H) 6,96 (s ancho, 1 H) 4,24 (s, 2 H)

60 Ejemplo 155: (E)-4,5-Dihidroxi-2-(4-(trifluorometil)estiril)isofaltonitrilo

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, se desmetiló (E)-4-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(trifluorometil)estiril)isofaltonitrilo (43 mg), preparado a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo y ácido

trans-2-(4-(triflubiometil)fenil)vinilborónico, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 10 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,50 (d, $J=$ 1,00 Hz, 1 H) 7,29-7,35 (m, 2 H) 7,25 (d, $J=$ 1,00 Hz, 2 H) 7,18 (d, $J=$ 1,00 Hz, 2 H)

5 Ejemplo 156: 4,5-Dihidroxi-2-(p-tolilsulfonil)isofaltonitrilo

La preparación de 4,5-dihidroxi-2-(p-toliltio)isofaltonitrilo se describe en el Ejemplo 53. A una mezcla de 4,5-dihidroxi-2-(p-toliltio)isofaltonitrilo (0,15 g) en DCM se le añadió mCPBA (0,08 g) a 0°C. Después de 2 h, se evaporó el disolvente. La purificación cromatográfica proporcionó el compuesto del título. Rendimiento: 0,1 g
 10 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,52 (m, 2 H) 7,37 (m, 2 H) 6,78 (s, 1 H) 2,35 (s, 3 H)

Ejemplo 157: Ácido 4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)benzoico

Ácido 4-(2,6-diciano-3-hidroxi-4-metoxifeniltio)benzoico

15 A una mezcla de acetato de 3-bromo-2,4-diciano-6-metoxifenilo (1,0 g), zinc (1,2 equiv.) y ácido p-mercaptobenzoico (0,62 g) en DMF (20 ml) se le añadió Pd(dppf) Cl_2 complejo con CH_2Cl_2 (1:1) (0,9 equiv.). La reacción agitada se irradió con microondas a 160°C durante 30 min después de lo cual se añadió agua y se evaporaron los disolventes. Se añadió al residuo una solución 5 M de NaOH y la mezcla se agitó durante 30 min, se extrajo con EtOAc, se filtró sobre un filtro Pall, se enfrió y se aciduló con HCl para proporcionar un sólido que se filtró y se lavó con agua y éter dietílico. Rendimiento: 818 mg
 20 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,85 (m, 2 H) 7,13 (m, 2 H) 6,92 (s, 1 H) 3,71 (s, 3H)

Ácido 4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)benzoico

25 A una mezcla de ácido 4-(2,6-diciano-3-hidroxi-4-metoxifeniltio)benzoico (0,7 g) en DCM bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añadió una solución de tribromuro de boro 1 M en DCM (3-5 equiv.) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente agitando durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en metanol. Después de la evaporación del disolvente, se añadió una solución de NaOH 5 M y la mezcla se agitó durante 30 min, se lavó con EtOAc, se enfrió y se aciduló con HCl para proporcionar el producto sólido que se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío. El ácido 4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)benzoico se purificó mediante cromatografía. Rendimiento: 0,2 g
 30 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,87 (m, 2 H) 7,42 (s, 1 H) 7,19 (m, 2 H)

35 Ejemplo 158: 2-(4-Etilfeniltio)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo

2-(4-Etilfeniltio)-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo

40 El 2-(4-etilfeniltio)-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo se preparó a partir de acetato de 3-bromo-2,4-diciano-6-metoxifenilo (1,0 g) y 4-etiltiofenol (0,5 ml) en lugar de ácido p-mercaptobenzoico como se describe en el Ejemplo 157. Rendimiento: 1,01 g
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,26-6,90 (m, 5 H) 3,71 (s, 3 H) 2,56 (q, 2 H) 1,15 (t, 3 H)

2-(4-Etilfeniltio)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo

45 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-etilfeniltio)-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo (0,7 g) en lugar de ácido 4-(2,6-diciano-3-hidroxi-4-metoxifeniltio)benzoico como se describe en el Ejemplo 157. Rendimiento: 0,213 g
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,35 (s, 1 H) 7,20 (m, 2 H) 7,14 (m, 2 H) 2,57 (q, 2 H) 1,15 (t, 3 H)

50 Ejemplo 159: 2-(4-Clorofeniltio)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo

2-(4-Clorofeniltio)-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo

55 El 2-(4-clorofeniltio)-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo se preparó a partir de acetato de 3-bromo-2,4-diciano-6-metoxifenilo (1,0 g) y disulfuro de bis(p-clorofenilo) (0,58 g) en lugar de ácido p-mercaptobenzoico como se describe en el Ejemplo 157. Rendimiento: 0,99 g
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,41 (m, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,15 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H)

2-(4-Clorofeniltio)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo

60 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-clorofeniltio)-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo (0,7 g) en lugar de ácido 4-(2,6-diciano-3-hidroxi-4-metoxifeniltio)benzoico como se describe en el Ejemplo 157. Rendimiento: 0,494 g

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,34 (m, 2 H) 7,02 (m, 2 H) 6,40 (s, 1 H)

Ejemplo 160: 4,5-Dihidroxi-2-(o-toliltio)isofalonnitrilo

5 El compuesto del título se preparó a partir de acetato de 3-bromo-2,4-diciano-6-metoxifenilo (1,0 g) y 2-metilfenol (0,42 g) en lugar de ácido p-mercaptobenzoico como se describe en el Ejemplo 157 seguido de desmetilación tal como se describe en el Ejemplo 157. El 4,5-dihidroxi-2-(o-toliltio)isofalonnitrilo se purificó mediante cromatografía. Rendimiento: 0,31 g

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,39 (s, 1 H) 7,27 (m, 1 H) 7,14 (m, 2 H) 6,72 (m, 1 H) 2,39 (s, 3 H)

10

Ejemplo 161: 4-(2,6-Diciano-3,4-dihidroxifeniltio)benzoato de metilo

La preparación de 4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)benzoico se describe en el Ejemplo 157. A ácido 4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)benzoico (1,0 g) en metanol (16 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,28 ml) durante 30 min a 0°C seguido de reflujo durante 30 min. El producto se extrajo en EtOAc y se lavó con salmuera y agua. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. Rendimiento: 0,73 g

15

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,88 (m, 2 H) 7,41 (s, 1 H) 7,21 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H)

Ejemplo 162: 2-(2-Clorofeniltio)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo

20

A una mezcla de 2-bromo-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo (0,4 g), zinc (1,2 equiv.) y 2-clorotiofenol (0,19 ml) en DMF (20 ml) se le añadió complejo de Pd(dppf) Cl_2 con CH_2Cl_2 (1:1) (0,9 equiv.). La reacción agitada se irradió con microondas a 160°C durante 30 min después de lo cual se evaporó el disolvente. Se añadió agua y sólido se filtró y se disolvió en una solución de NaOH 5 M. La materia insoluble se filtró y el producto filtrado se aciduló con HCl al 37% para proporcionar el producto sólido que se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío. El 2-(2-clorofeniltio)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo se purificó mediante cromatografía. Rendimiento: 0,22 g

25

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,74 (m, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,26 (m, 2 H) 6,70 (m, 1 H)

Ejemplo 163: 2-(2,6-Diciano-3,4-dihidroxifeniltio)benzoato de metilo

30

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo (0,9 g) y tiosalicilato de metilo (0,63 g) en lugar de 2-clorotiofenol como se describe en el Ejemplo 162. El 2-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)benzoato de metilo se purificó mediante cromatografía. Rendimiento: 0,43 g

35

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,96-8,07 (m, 1 H) 7,45-7,51 (m, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,28-7,37 (m, 1 H) 6,57-6,68 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H)

Ejemplo 164: Ácido 2-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)fenil)acético

40

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo (0,9 g) y ácido 4-mercaptofenilacético (0,63 g) en lugar de 2-clorotiofenol como se describe en el Ejemplo 162. El 2-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)fenil)acético se purificó mediante cromatografía. Rendimiento: 0,36 g

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,37 (s, 1 H) 7,24 (m, 2 H) 7,14 (m, 2 H) 3,55 (s, 2 H)

Ejemplo 165: Ácido 2-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)benzoico

45

La preparación de 2-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)benzoato de metilo se describe en el Ejemplo 163. Una mezcla de 2-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)benzoato de metilo (0,3 g) y NaOH 2,5 M se agitó durante 30 min después de lo cual se filtró el material sólido. El producto filtrado se recogió y se aciduló con HCl al 37% para proporcionar el producto sólido que se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío. Rendimiento: 0,103 g

50

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,00 (m, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,38-7,48 (m, 1 H) 7,28 (m, 1 H) 6,57 (d, 1 H)

Ejemplo 166: Ácido 3-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)fenil)propanoico

55

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo (0,6 g) y ácido 3-(4-mercaptofenil)propanoico (0,46 g) en lugar de 2-clorotiofenol como se describe en el Ejemplo 162. El ácido 3-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)fenil)propanoico se purificó mediante cromatografía. Rendimiento: 0,12 g

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,36 (s, 1 H) 7,22 (m, 2 H) 7,13 (m, 2 H) 2,78 (t, 2 H) 2,45-2,55 (m, 2 H)

Ejemplo 167: 4,5-Dihidroxi-2-(4-metoxifeniltio)isofalonnitrilo

60

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo (0,9 g) y 4-metoxibencenotiol (0,53 g) en lugar de 2-clorotiofenol como se describe en el Ejemplo 162. El 4,5-dihidroxi-2-(4-metoxifeniltio)isofalonnitrilo se

purificó mediante cromatografía. Rendimiento: 0,42 g
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,32 (s, 1 H) 7,30 (m, 2 H) 6,94 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H)

Ejemplo 168: 2-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)fenil)acetato de metilo

La preparación de 2-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)fenil)acético se describe en el Ejemplo 150. El ácido 2-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)fenil)acético (100 mg) se esterificó utilizando cloruro de tionilo y metanol para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 38 mg
 RMN H^1 (400 MHz, metanol- d_4) ppm 7,18-7,25 (m, 5 H) 4,23 (s, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 3,63 (s, 3 H)

Ejemplo 169: 4,5-Dihidroxi-2-(3-metoxifeniltio)isofalónitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-4,5-dihidroxiisofalónitrilo (1,0 g) y 3-metoxibencenotiol (0,64 g) en lugar de 2-clorotiofenol como se describe en el Ejemplo 162. El 4,5-dihidroxi-2-(3-metoxifeniltio)isofalónitrilo se purificó mediante cromatografía. Rendimiento: 0,34 g
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,38 (s, 1 H) 7,27 (m, 1 H) 6,84 (m, 1 H) 6,74 (m, 1 H) 6,67 (m, 1 H) 3,73 (s, 3 H)

Ejemplo 170: 4-(2,6-Diciano-3,4-dihidroxifenoxi)benzoato de metilo

4-(2,6-Diciano-3,4-diisopropoxifenoxi)benzoato de metilo

El 4-(2,6-diciano-3,4-diisopropoxifenoxi)benzoato de metilo se preparó a partir de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo (0,1 g) y 4-hidroxibenzoato de metilo metil (0,047 g) en lugar de 4-(trifluorometil)tiofenol como se describe en el Ejemplo 142, excepto que la mezcla de reacción se agitó a 80°C en lugar de la temperatura ambiente. Después de la adición de agua, el 4-(2,6-diciano-3,4-diisopropoxifenoxi)benzoato de metilo se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío. Rendimiento: 0,1 g
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,03 (s, 1 H) 7,99 (m, 2 H) 7,16 (m, 2 H) 4,86-4,97 (m, 1 H) 4,76-4,87 (m, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 1,34 (d, 6 H) 1,32 (d, 6 H)

4-(2,6-Diciano-3,4-dihidroxifenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(diisopropoxifenoxi 2,6-diciano-3,4')benzoato de metilo (0,1 g) en lugar de 4,5-diisopropoxi-2-(4-(trifluorometil)feniltio)isofalónitrilo como se describe en el Ejemplo 142. Rendimiento: 0,024 g
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,98 (m, 2 H) 7,31 (s, 1 H) 7,09 (m, 2 H) 3,84 (s, 3 H)

Ejemplo 171: 4,5-Dihidroxi-2-(piridin-4-iltio)isofalónitrilo

4,5-Diisopropoxi-2-(piridin-4-iltio)isofalónitrilo

El 4,5-diisopropoxi-2-(piridin-4-iltio)isofalónitrilo se preparó a partir de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo (0,25 g) y 4-mercaptopiridina (0,095 g) en lugar de 4-(trifluorometil)tiofenol como se describe en el Ejemplo 142. Después de la adición de agua, el 4,5-diisopropoxi-2-(piridin-4-iltio)isofalónitrilo se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío. Rendimiento: 0,22 g
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,43 (m, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 7,09 (m, 2 H) 4,85-4,95 (m, 1 H) 4,79-4,86 (m, 1 H) 1,35 (d, 6 H) 1,30 (d, 6 H)

4,5-Dihidroxi-2-(piridin-4-iltio)isofalónitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-diisopropoxi-2-(piridin-4-iltio)isofalónitrilo (0,21 g) en lugar de 4,5-diisopropoxi-2-(4-(trifluorometil)feniltio)isofalónitrilo como se describe en el Ejemplo 142. Rendimiento: 0,06 g
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,56 (m, 2 H) 7,55 (s, 1 H) 7,44 (m, 2 H)

Ejemplo 172: Ácido 3-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)benzoico

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-4,5-dihidroxiisofalónitrilo (0,75 g) y ácido m-mercaptobenzoico (0,48 g) en lugar de 2-clorotiofenol como se describe en el Ejemplo 162. El ácido 3-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)benzoico se purificó mediante cromatografía. Rendimiento: 0,28 g
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,81 (m, 1 H) 7,67 (m, 1 H) 7,36-7,54 (m, 3 H)

Ejemplo 173: 2-(4-cianofeniltio)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-4,5-dihidroxiisofalónitrilo (1,0 g) y 4-mercaptobenzonitrilo (0,62 g) en lugar de 2-clorotiofenol como se describe en el Ejemplo 162. El 2-(4-cianofenil)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo se purificó mediante cromatografía. Rendimiento: 0,03 g
 RMN H^1 (400 MHz, metanol- d_4) ppm 7,61-7,69 (m, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,23-7,29 (m, 2 H)

5

Ejemplo 174: 4,5-Dihidroxi-2-(naftalen-2-iltio)isofalónitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-4,5-dihidroxiisofalónitrilo (0,8 g) y 2-naftalenotiol (0,59 g) en lugar de 2-clorotiofenol como se describe en el Ejemplo 162. El 4,5-dihidroxi-2-(naftalen-2-iltio)isofalónitrilo se purificó mediante cromatografía. Rendimiento: 0,04 g
 RMN H^1 (400 MHz, metanol- d_4) ppm 7,71-7,86 (m, 5 H) 7,42-7,52 (m, 2 H) 7,31 (m, 1 H)

10

Ejemplo 175: 2-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)fenil)-N,N-dietilacetamida

La preparación de 2-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)fenil)acético se describe en el Ejemplo 150. El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)fenil)acético (120 mg) y dietilamina en presencia de cloruro de tionilo. Rendimiento 36 mg
 RMN H^1 (400 MHz, metanol- d_4) ppm 7,12-7,29 (m, 5 H) 4,21 (s, 2 H) 3,70 (s, 2 H) 3,37 (qd, $J=7,12, 2,66$ Hz, 4 H) 1,09 (dt, $J=11,43, 7,12$ Hz, 6 H)

15

20

Ejemplo 176: 2-(4-Etilfenoxi)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

2-(4-Etilfenoxi)-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo

El 2-(4-etilfenoxi)-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo se preparó a partir de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo (0,25 g) y 4-etilfenol (0,095 g) en lugar de 4-(trifluorometil)tiofenol como se describe en el Ejemplo 142. Después de la adición de agua, el 2-(4-etilfenoxi)-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío. Rendimiento: 0,27 g
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,97 (s, 1 H) 7,21 (m, 2 H) 6,89 (m, 2 H) 4,80-5,00 (m, 1 H) 4,60-4,78 (m, 1 H) 2,59 (q, 2 H) 1,33 (d, 6 H) 1,31 (d, 6 H) 1,17 (t, 3 H)

25

30

2-(4-Etilfenoxi)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-etilfenoxi)-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo (0,29 g) en lugar de 4,5-diisopropoxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)isofalónitrilo como se describe en el Ejemplo 142. Rendimiento: 0,18 g
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,31 (s, 1H) 7,19 (m, 2 H) 6,85 (m, 2 H) 2,58 (q, 2 H) 1,17 (t, 3H)

35

Ejemplo 177: 2-(4-Acetilfenoxi)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo (250 mg) y 4'-hidroxiacetofenona (116 mg) en lugar de 4-(trifluorometil)tiofenol como se describe en el Ejemplo 142 seguido de desmetilación tal como se describe en el Ejemplo 142. Condiciones de reacción para la reacción de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo con 4'-hidroxiacetofenona: 1 d a temperatura ambiente y 1 d a 50°C. El 2-(4-acetilfenoxi)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Rendimiento 23 mg
 RMN H^1 (400 MHz, metanol- d_4) ppm 8,03-8,09 (m, 2 H) 7,26 (s, 1 H) 7,00-7,06 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H)

40

45

Ejemplo 178: 4,5-Dihidroxi-2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo)isofalónitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo (250 mg) y 5-hidroxi-1-indanona (155 mg) en lugar de 4-(trifluorometil)tiofenol como se describe en el Ejemplo 142 seguido de desmetilación tal como se describe en el Ejemplo 142. Condiciones de reacción para la reacción de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo con 5-hidroxi-1-indanona: 1 d a temperatura ambiente y 3 d a 50°C. El 4,5-dihidroxi-2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo)isofalónitrilo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Rendimiento 19 mg
 RMN H^1 (400 MHz, metanol- d_4) ppm 7,71-7,78 (m, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,00-7,07 (m, 2 H) 3,8-3,19 (m, 2 H) 2,67-2,82 (m, 2 H)

50

55

Ejemplo 179: 2-(2',6'-Diciano-3',4'-dihidroxi-4-il)acético

El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (1,63 g) y acetato de 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de etilo (2,19 g) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. Condiciones de reacción: 120 min a 130°C. Rendimiento: 1,12 g

60

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,26-7,49 (m, 5 H) 3,68 (s, 2 H)

Ejemplo 180: 2-(2,4-Dimetilfenoxi)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

5 2-(2,4-Dimetilfenoxi)-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo

El 2-(2,4-dimetilfenoxi)-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo se preparó a partir de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo (0,50 g) y 2,4-dimetilfenol (0,19 ml) en lugar de 4-(trifluorometil)tiofenol como se describe en el Ejemplo 142, excepto que la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 h adicionales. Después de la evaporación de los disolventes y la adición de solución 2 M de NaOH, el 2-(2,4-dimetilfenoxi)-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío. Rendimiento: 0,52 g

10 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,95 (s, 1 H) 7,12 (m, 1 H) 6,94 (m, 1 H) 6,49 (m, 1 H) 4,85-4,93 (m, 1 H) 4,75-4,82 (m, 1 H) 2,50 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 1,32 (d, 6 H) 1,31 (d, 6 H)

15 2-(2,4-Dimetilfenoxi)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2,4-dimetilfenoxi)-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo (0,52 g) en lugar de 4,5-diisopropoxi-2-(4-(trifluorometil)feniltio)isofalónitrilo como se describe en el Ejemplo 142. Rendimiento: 0,35 g

20 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,30 (s, 1 H) 7,10 (m, 1 H) 6,92 (m, 1 H) 6,42 (m, 1 H) 2,30 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H)

Ejemplo 181: 2-(4-clorofenoxi)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

2-(4-Clorofenoxi)-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo

25 El 2-(4-clorofenoxi)-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo se preparó a partir de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo (0,50 g) y 4-clorofenol (0,20 g) en lugar de 4-(trifluorometil)tiofenol como se describe en el Ejemplo 142, excepto que la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 h adicionales. Después de la adición de agua, el 2-(4-clorofenoxi)-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo (0,54 g) se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío. Rendimiento: 0,54 g

30 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,00 (s, 1 H) 7,41-7,48 (m, 2 H) 7,04-7,10 (m, 2 H) 4,85-4,93 (m, 1 H) 4,76-4,84 (m, 1 H) 1,33 (d, 6 H) 1,31 (d, 6 H)

2-(4-Clorofenoxi)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

35 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-clorofenoxi)-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo (0,25 g) en lugar de 4,5-diisopropoxi-2-(4-(trifluorometil)feniltio)isofalónitrilo como se describe en el Ejemplo 142. Rendimiento: 0,070 g

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,40-7,45 (m, 2 H) 7,30 (s, 1 H) 6,98-7,04 (m, 2 H)

Ejemplo 182: 4,5-Dihidroxi-2-(4-(trifluorometil) fenoxi)isofalónitrilo

40 El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo (500 mg) y p-hidroxibenzotrifluoruro (276 mg) en lugar de 4-(trifluorometil)tiofenol como se describe en el Ejemplo 142 seguido de desmetilación como se describe en el Ejemplo 142. Condiciones de reacción para la reacción de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo con p-hidroxibenzotrifluoruro: 4 d a temperatura ambiente y 5 h a 50°C. El 4,5-dihidroxi-2-(4-(trifluorometil) fenoxi)isofalónitrilo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa. Rendimiento: 196 mg

45 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,04 (s ancho, 2 H) 7,71-7,80 (m, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,14-7,22 (m, 2 H)

Ejemplo 183: 4,5-Dihidroxi-2-(1H-inden-3-il)isofalónitrilo

50 El compuesto del título se preparó a partir de diacetato de 4-bromo-3,5-diciano-1,2-fenileno (350 mg) y ácido 3H-indeno-1-borónico (220 mg) en lugar de ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico como se describe en el Ejemplo 7. El 4,5-dihidroxi-2-(1H-inden-3-il)isofalónitrilo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa. Rendimiento 21 mg

55 RMN H^1 (400 MHz, metanol- d_4) ppm 7,54-7,58 (m, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,23-7,29 (m, 2 H) 7,6-7,10 (m, 1 H) 6,75 (t, 1 H) 3,64 (d, 2 H)

Ejemplo 184: 4,5-Dihidroxi-2-(morfolinometil)isofalónitrilo

60 2-(Bromometil)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo

El 4-hidroxi-5-metoxi-2-metilisofalónitrilo (1,32 g), NBS (2,48 g), y AIBN (164 mg) en DCM (50 ml) se sometieron a

reflujo durante 6 h 30 min. La reacción se dejó enfriar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y la sustancia insoluble se separó mediante filtración. El producto filtrado se evaporó hasta sequedad. Se añadieron al residuo EtOAc (10 ml) y heptano (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo. El aceite insoluble se separó del disolvente caliente. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el precipitado se separó mediante filtración. El producto filtrado se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/heptano/AcOH). El compuesto se utilizó sin purificación adicional. Rendimiento: 646 mg
RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,05 (s ancho, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 4,73 (s, 2 H) 3,94 (s, 3 H)

10 4-Hidroxi-5-metoxi-2-(morfolinometil)isofaltonitrilo

Se enfriaron en un baño de hielo hidruro de sodio (60% en aceite, 116 mg), morfolina (0,25 ml), DMF (1 ml). Se añadió gota a gota 2-(bromometil)-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo (365 mg) en DMF (9 ml). La mezcla se agitó durante 15 min en un baño de hielo y 2 h 30 min a temperatura ambiente. La reacción se sofocó con unas gotas de agua. La mezcla se evaporó hasta sequedad. Se añadió EtOAc (25 ml) y la sustancia insoluble se separó mediante filtración. El producto filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/heptano/AcOH). Rendimiento: 148 mg
RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,79 (s ancho, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 3,61 (s, 2 H) 3,51-3,56 (m, 4 H) 2,40-2,46 (m, 4 H)

20 4,5-Dihidroxi-2-(morfolinometil)isofaltonitrilo

Se mezclaron 4-hidroxi-5-metoxi-2-(morfolinometil)isofaltonitrilo (140 mg) y acetonitrilo (5 ml). Se añadió tribromuro de boro (2,05 ml, 1 M en DCM) en DCM (15 ml) gota a gota a la mezcla a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h, y después se sofocó con agua (0,22 ml). La mezcla se agitó en un baño de hielo. El precipitado se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de DCM. Se añadió etanol (4 ml) al sólido y la mezcla se calentó a reflujo. La materia insoluble se separó mediante filtración de la solución caliente. La cantidad de disolvente se redujo a aproximadamente 1,5 ml y la mezcla se calentó a reflujo seguido de enfriamiento a temperatura ambiente. El etanol se evaporó lentamente por corriente de aire hasta que se formó un precipitado. La mezcla se agitó en un baño de hielo, se filtró y se lavó con unas gotas de etanol. Rendimiento: 45 mg
RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 9,98 (s ancho, 2 H) 7,07 (s, 1 H) 4,43 (s, 2 H) 3,69-3,98 (m, 4 H) 3,39 (s ancho, 4 H)

35 Ejemplo 185: Hidrocloruro de 2-((dietilamino)metil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo

Hidrocloruro de 2-((dietilamino)metil)-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo

El 4-hidroxi-5-metoxi-2-metilisofaltonitrilo (188 mg), NBS (354 mg), y AIBN (41 mg) en EtOAc (10 ml) se sometieron a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió dietilamina (0,52 ml) en metanol (10 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El residuo se mezcló con tolueno y se evaporó hasta sequedad. El material resultante se disolvió en EtOAc y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota HCl en EtOAc. El precipitado se filtró y se lavó con EtOAc frío. El producto bruto se recrystalizó en EtOAc/etanol. Rendimiento 180 mg
RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,69 (s ancho, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 4,39 (s, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 3,21 (q, 4 H) 1,33 (t, 6 H)

Hidrocloruro de 2-((dietilamino)metil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo

El hidrocloruro de 2-((dietilamino)metil)-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo (170 mg) y acetonitrilo (20 ml) se enfriaron a -20°C. Se añadió gota a gota a la mezcla tribromuro de boro (1,7 ml, 1 M en DCM). La reacción se dejó calentar durante la noche a temperatura ambiente y después se enfrió en un baño de hielo. Se añadió metanol (10 ml) seguido de calentamiento a reflujo durante 1 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad. Se añadió gota a gota HCl 1 M en éter dietílico. El precipitado se filtró. El sólido se trituró con EtOAc/etanol, tolueno/EtOAc/AcOH y EtOAc. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (DCM/metanol). El producto se disolvió en EtOAc y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota HCl 1 M en EtOAc. El precipitado se filtró y se lavó con EtOAc frío. Rendimiento: 20 mg
RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,37 (s ancho, 3 H) 7,41 (s, 1 H) 4,36 (s ancho, 2 H) 3,20 (s ancho, 4 H) 1,31 (t, 6 H)

60 Ejemplo 186: Hidrocloruro de 4,5-dihidroxi-2-(((2-hidroxi)etil)amino)metil)isofaltonitrilo (1:1)

4-Hidroxi-2-(((2-hidroxi)etil)amino)metil)-5-metoxiisofaltonitrilo

5 El 4-hidroxi-5-metoxi-2-metilsoftalonitrilo (188 mg), NBS (356 mg), y AIBN (41 mg) en EtOAc (10 ml) se sometieron a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo. Se disolvió etanolamina (0,18 ml) en metanol (10 ml) y se añadió a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El residuo se trituró con EtOAc y metanol. Rendimiento 47 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,68 (s ancho, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 5,04 (s ancho, 1 H) 4,63 (s, 2 H) 3,63 (s, 3 H) 3,57-3,65 (m, 4 H)

10 Hidrocloruro 4,5-dihidroxi-2-(((2-hidroxi)etil)amino)metil)isofaltonitrilo (1:1)

15 El 4-hidroxi-2-(((2-hidroxi)etil)amino)metil)-5-metoxiisofaltonitrilo (47 mg), cloruro de aluminio (76 mg) y yoduro de sodio (57 mg) en acetonitrilo se sometieron a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió y se sofocó con HCl 2 N (1 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con acetonitrilo. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo se trató con metanol, y a continuación se decantó el disolvente. La solución se trató con HCl 1 M en EtOAc en un baño de hielo. El producto se filtró. Rendimiento: 18 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,21 (s ancho, 1 H) 9,94 (s ancho, 1 H) 9,29 (s ancho, 1 H) 7,86 (s ancho, 1 H) 4,95 (s ancho, 2 H) 3,82 (s ancho, 2 H) 3,72 (s ancho, 2 H)

20 Ejemplo 187: 4,5-Dihidroxi-2-(3-hidroxi)propil)isofaltonitrilo

4-Hidroxi-2-(3-hidroxi)propil)-5-metoxiisofalaldehído

25 El 5-(3-hidroxi)propil)-2-metoxifenol (4,51 g) y hexametilentetramina (7,29 g) en AcOH (50 ml) se sometieron a reflujo durante 8 h. Se añadió HCl concentrado (9,1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadió salmuera (50 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con DCM (75 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se filtró a través de la torta de gel de sílice utilizando una mezcla disolvente de tolueno/EtOAc/AcOH (8:1:1). La mezcla se evaporó hasta sequedad. El compuesto se utilizó sin purificación adicional. Rendimiento: 8,86 g

30 4-Hidroxi-2-(3-hidroxi)propil)-5-metoxiisofaltonitrilo

35 El 4-hidroxi-2-(3-hidroxi)propil)-5-metoxiisofalaldehído (8,86 g), hidrocloruro de hidroxilamina (7,75 g) y acetato de sodio anhidro (12,20 g) en ácido fórmico (50 ml) se sometieron a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. Se añadió acetona (100 ml) al residuo y la sustancia insoluble se separó mediante filtración. El producto filtrado se evaporó hasta sequedad. Se añadieron THF (100 ml), anhídrido acético (18,99 g) y trietilamina (51,9 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se detuvo (TLC). La mezcla se evaporó hasta sequedad. El resto se enfrió en un baño de hielo. Se añadió agua (100 ml) al residuo y el pH se ajustó a aproximadamente 1 con HCl concentrado. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc (100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml). La fase orgánica se extrajo dos veces con NaOH 2 N (75 ml). Las fases acuosas combinadas se enfriaron en un baño de hielo y el pH se ajustó a aproximadamente 1 con HCl concentrado. El precipitado se filtró y se lavó con agua fría. Rendimiento: 870 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,78 (s ancho, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,46 (t, 2 H) 2,81-2,87 (m, 2 H) 1,68-1,77 (m, 2 H)

45 4,5-Dihidroxi-2-(3-hidroxi)propil)isofaltonitrilo

50 A una mezcla de 4-hidroxi-2-(3-hidroxi)propil)-5-metoxiisofaltonitrilo (570 mg), DCM (50 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución 1 M de tribromuro de boro en DCM (8,1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 h. Se añadió a la mezcla de reacción sulfato de sodio al 5% hasta que no se observó cambio de color. El precipitado se separó mediante filtración y se lavó con agua. El sólido se disolvió en hidrogenocarbonato de sodio 1 M y se lavó con EtOAc. La fase acuosa se enfrió en un baño de hielo y se añadió HCl 6 N. El producto se filtró y se lavó con agua. Rendimiento: 300 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,06 (s ancho, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 4,57 (s ancho, 1 H) 3,45 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 2,71-2,94 (m, 2 H) 1,55-1,80 (m, 2 H)

55 Ejemplo 188: 2-Amino-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo

terc-Butilcarbonato de 3-(bencilamino)-2,4-diciano-6-metoxifenilo

60 El hidruro de sodio (2,48 g) y bencilamina (11,29 ml) en tolueno (50 ml) se calentaron a 70°C durante 15 min en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0,14 g), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0,23 g) y terc-butil carbonato de 3-bromo-2,4-diciano-6-metoxifenilo (3,65 g). La

mezcla se calentó a 85°C durante 3 h y después se enfrió en un baño de hielo. Se añadió a la mezcla HCl 4 N y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se trituroó con etanol caliente al 75% y se enfrió en un baño de hielo. El producto se separó mediante filtración y se lavó con etanol al 50%. Rendimiento: 2,96 g

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,47 (s, 1 H) 7,25-7,35 (m, 4 H) 7,17-7,25 (m, 1 H) 6,56 (t, J= 6,90 Hz, 1 H) 4,74 (d, J= 7,03 Hz, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 1,32 (s, 9 H)

2-(Bencilamino)-4-hidroxi-5-metoxiisofalonnitrilo

El terc-butyl carbonato de 3-(bencilamino)-2,4-diciano-6-metoxifenilo y DCM (40 ml) se agitaron a temperatura ambiente. Se añadió ácido fosfórico (2,1 g, 85%, ac.) y la mezcla de reacción se agitó a 40°C hasta que se completó la reacción. La mezcla se enfrió en un baño de hielo. El disolvente se decantó y el residuo se lavó con DCM frío. El resto se trituroó con etanol al 10% y se enfrió en un baño de hielo. Los sólidos se separaron mediante filtración y se lavaron con agua enfriada con hielo. Rendimiento: 1,03 g

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,54 (s ancho, 1 H) 7,27-7,36 (m, 5 H) 7,19-7,26 (m, 1 H) 6,48 (t, J= 6,90 Hz, 1 H) 4,74 (d, J= 6,78 Hz, 2 H) 3,68-3,80 (m, 3 H)

2-Amino-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo

Se añadió lentamente 2-(bencilamino)-4-hidroxi-5-metoxiisofalonnitrilo (520 mg) a una solución de cloruro de aluminio (993 mg) y yoduro de sodio (1116 mg) en acetonitrilo (15 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad. Se añadió HCl 1 N (21 ml) seguido de la adición de sulfito de sodio 1 M hasta que no se observó cambio de color. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se añadió heptano (9 ml) y EtOAc (1 ml) y se calentó a reflujo. El producto bruto se filtró de la solución caliente y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice. Rendimiento: 160 mg

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10,98 (s ancho, 1 H) 9,7 (s ancho, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 5,85 (s, 2 H)

Ejemplo 189: 4,5-Dihidroxi-2-(pirrolidin-1-il)isofalonnitrilo

terc-Butylcarbonato de 2,4-diciano-6-metoxi-3-(pirrolidin-1-il)fenilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el terc-butyl carbonato de 3-bromo-2,4-diciano-6-metoxifenilo (1,06 g) se convirtió en terc-butyl carbonato de 2,4-diciano-6-metoxi-3-(pirrolidin-1-il)fenilo. El producto bruto se trituroó con etanol caliente. Rendimiento: 1,03 g

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,53 (s, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,68-3,73 (m, 4 H) 1,88-1,96 (m, 4 H) 1,40 (s, 9 H)

4-Hidroxi-5-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)isofalonnitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el terc-butyl carbonato de 2,4-diciano-6-metoxi-3-(pirrolidin-1-il)fenilo (530 mg) se convirtió en 4-hidroxi-5-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)isofalonnitrilo. Rendimiento: 260 mg

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,48 (s ancho, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,70 (t, J= 6,40 Hz, 4 H) 1,88-1,93 (m, 4 H)

4,5-Dihidroxi-2-(pirrolidin-1-il)isofalonnitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el 4-hidroxi-5-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)isofalonnitrilo se convirtió en 4,5-dihidroxi-2-(pirrolidin-1-il)isofalonnitrilo. El producto bruto se disolvió en NaOH 8 N y se lavó dos veces con EtOAc. La fase acuosa se enfrió en un baño de hielo y se añadió HCl concentrado. El precipitado se filtró y se lavó con agua. Rendimiento: 32 mg

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10,61 (s ancho, 2H) 7,02 (s, 1 H) 3,64 (t, J= 6,30 Hz, 4 H) 1,90 (m, 4 H)

Ejemplo 190: 2-(2,6-Dimetilmorfolino)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo

terc-Butylcarbonato de 2,4-diciano-3-(2,6-dimetilmorfolino)-6-metoxifenilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el terc-butyl carbonato de 3-bromo-2,4-diciano-6-metoxifenilo (706 mg) se convirtió en terc-butyl carbonato de 2,4-diciano-3-(2,6-dimetilmorfolino)-6-metoxifenilo. Rendimiento: 159 mg

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,69 (s, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,67-3,77 (m, 2 H) 3,26 (d, J= 11,29 Hz, 2 H) 2,94 (dd, J= 11,80, 10,04 Hz, 2 H) 1,40 (s, 9 H) 1,11 (d, J= 6,27 Hz, 6 H)

2-(2,6-Dimetilmorfolino)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo

5 Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el terc-butil carbonato de 2,4-diciano-3-(2,6-dimetilmorfolino)-6-metoxifenilo (159 mg) se convirtió en 2-(2,6-dimetilmorfolino)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo. Para aislar el producto bruto de la mezcla de reacción, se añadió salmuera. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Rendimiento: 139 mg

10 RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,74 (s ancho, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,66-3,75 (m, 2 H) 3,23 (d, J= 11,54 Hz, 2 H) 2,88-2,96 (m, 2 H) 1,10 (d, J= 6,27 Hz, 6 H)

2-(2,6-Dimetilmorfolino)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

15 Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el 2-(2,6-dimetilmorfolino)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo (139 mg) se convirtió en 2-(2,6-dimetilmorfolino)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo. El producto bruto se trituró con tolueno caliente. Rendimiento: 5,7 mg

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,41 (s ancho, 1 H) 10,63 (s ancho, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 3,53-3,80 (m, 2 H) 3,16 (d, J= 11,29 Hz, 2 H) 2,89 (d, J= 11,05 Hz, 2 H) 1,09 (d, J= 6,27 Hz, 6 H)

20 Ejemplo 191: 4,5-Dihidroxi-2-morfolinoisofalónitrilo

terc-Butil carbonato de 2,4-diciano-6-metoxi-3-morfolinofenilo

25 Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el terc-butil carbonato de 3-bromo-2,4-diciano-6-metoxifenilo (706 mg) se convirtió en terc-butil carbonato de 2,4-diciano-6-metoxi-3-morfolinofenilo. El producto bruto se cristalizó en etanol. Rendimiento: 312 mg

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,70 (s, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,69-3,77 (m, 4 H) 3,28-3,34 (m, 4 H) 1,40 (s, 9 H)

30 4-Hidroxi-5-metoxi-2-morfolinoisofalónitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el terc-butil carbonato de 2,4-diciano-6-metoxi-3-morfolinofenilo (312 mg) se convirtió en 4-hidroxi-5-metoxi-2-morfolinoisofalónitrilo. El producto bruto se trituró con éter dietílico. Rendimiento: 109 mg

35 RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,76 (s ancho, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,71 (t, J= 4,02 Hz, 4 H) 3,28 (t, J= 4,52 Hz, 4 H)

4,5-Dihidroxi-2-morfolinoisofalónitrilo

40 Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el 4-hidroxi-5-metoxi-2-morfolinoisofalónitrilo (109 mg) se convirtió en 4,5-dihidroxi-2-morfolinoisofalónitrilo. El producto bruto se disolvió en NaOH 4 N (5 ml) y se lavó dos veces con EtOAc (5 ml). La fase acuosa se enfrió en un baño de hielo y el pH se ajustó a <3 con HCl concentrado. El precipitado se filtró y se lavó tres veces con agua fría. Rendimiento 26 mg

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10,91 (s ancho, 2 H) 7,12 (s, 1 H) 3,56-3,83 (m, 4 H) 3,21-3,26 (m, 4 H)

45 Ejemplo 192: 4,5-Dihidroxi-2-(isopropilamino)isofalónitrilo

terc-Butilcarbonato de 2,4-diciano-3-(isopropilamino)-6-metoxifenilo

50 Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el 3-bromo-2,4-diciano-6-metoxifenilo carbonato de terc-butilo (1,41 g) se convirtió en terc-butil carbonato de 2,4-diciano-3-(isopropilamino)-6-metoxifenilo. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla de disolvente de heptano/EtOAc. Rendimiento: 541 mg

55 RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,58 (s, 1 H) 5,07 (d, J= 9,29 Hz, 1 H) 3,98-4,15 (m, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 1,40 (s, 9 H) 1,21 (d, J= 6,27 Hz, 6 H)

4-Hidroxi-2-(isopropilamino)-5-metoxiisofalónitrilo

60 Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el terc-butil carbonato de 2,4-diciano-3-(isopropilamino)-6-metoxifenilo (535 mg) se convirtió en 4-hidroxi-2-(isopropilamino)-5-metoxiisofalónitrilo. Rendimiento: 265 mg

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,57 (s ancho, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 4,94 (d, J= 9,29 Hz, 1 H) 4,09 (m, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 1,20 (d, J= 6,27 Hz, 6 H)

4,5-Dihidroxi-2-(isopropilamino)isofaltonitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el 4-hidroxi-2-(isopropilamino)-5-metoxiisofaltonitrilo (250 mg) se convirtió en 4,5-dihidroxi-2- isofaltonitrilo (isopropilamino). El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla de disolvente de heptano/EtOAc que contenía TFA al 0,05%. Rendimiento: 175 mg

5 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,29 (s ancho, 1 H) 9,98 (s ancho, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 4,71 (d, $J= 9,03$ Hz, 1 H) 3,94-4,06 (m, 1 H) 1,18 (d, $J= 6,27$ Hz, 6 H)

10 Ejemplo 193: 4,5-Dihidroxi-2-(3-metoxipropilamino)isofaltonitrilo
terc-Butilcarbonato de 2,4-diciano-6-metoxi-3-(3-metoxipropilamino)fenilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el terc-butil carbonato de 3-bromo-2,4-diciano-6-metoxifenilo (706 mg) se convirtió en terc-butil carbonato de 2,4-diciano-6-metoxi-3-(3- metoxipropilamino)fenilo. El producto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla de disolvente de tolueno/EtOAc. Rendimiento: 355 mg

15 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,52 (s, 1 H) 5,98 (t, $J= 5,90$ Hz, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,58 (q, $J= 6,53$ Hz, 2 H) 3,42 (t, $J= 5,90$ Hz, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 1,82 (quin, $J= 6,34$ Hz, 2 H) 1,40 (s, 9 H)

20 4-Hidroxi-5-metoxi-2-(3-metoxipropilamino)isofaltonitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el terc-butil carbonato de 2,4-diciano-6-metoxi-3-(3-metoxipropilamino)fenilo (320 mg) se convirtió en 4-hidroxi-5-metoxi-2-(3-metoxipropilamino)isofaltonitrilo. Rendimiento: 188 mg

25 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,51 (s ancho, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 5,89 (t, $J= 5,90$ Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,57 (q, $J= 6,53$ Hz, 2 H) 3,42 (t, $J= 6,02$ Hz, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 1,81 (m, 2 H)

4,5-Dihidroxi-2-(3-metoxipropilamino)isofaltonitrilo

30 Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el 4-hidroxi-5-metoxi-2-(3-metoxipropilamino)isofaltonitrilo (188 mg) se convirtió en 4,5-dihidroxi-2-(3-metoxipropilamino)isofaltonitrilo. El producto se trituró con una mezcla de tolueno/EtOAc (1:1). Rendimiento 57 mg

35 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,20 (s ancho, 1 H) 9,82 (s ancho, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 5,68 (s ancho, 1 H) 3,53 (q, $J= 6,02$ Hz, 2 H) 3,41 (t, $J= 5,90$ Hz, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 1,69-1,85 (m, 2 H)

Ejemplo 194: 2,4,5-Trihidroxiisofaltonitrilo

2,4-Dihidroxi-5-metoxiisofalaldehído

40 El 4-metoxi-benceno-1,3-diol (2,00 g) se disolvió en TFA (50 ml). Se añadió hexametilentetramina (8,00 g) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. El TFA se evaporó y se añadió HCl 4 M (60 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto sólido se filtró, se lavó con una solución 4 M de HCl y se secó. Rendimiento: 0,64 g

45 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,98 (s ancho, 1 H) 10,30 (s, 1 H) 10,10 (s, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 3,84 (s, 3 H)

(1E,1'E)-2,6-dihidroxi-3-((E)-(hidroxiimino)metil)oxima -5-metoxibenzaldehído

El 2,4-dihidroxi-5-metoxiisofalaldehído (0,60 g) se disolvió en THF (25 ml). Se añadieron hidrocloreto de hidroxilamina (0,85 g) y piridina (1,48 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 ½ h. El THF se evaporó y se añadió hielo. El sólido se filtró, se lavó con agua enfriada con hielo y se secó. Rendimiento: 0,41 g

50 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,68 (s, 1 H) 11,11 (s, 1 H) 10,58 (s, 1 H) 10,43 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 3,74 (s, 3 H)

2,4-Dihidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo

55 La oxima de (1E,1'E)-2,6-dihidroxi-3-((E)-(hidroxiimino)metil)-5-metoxi-benzaldehído (0,41 g) se disolvió en anhídrido acético (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h después de lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron tolueno y agua y se evaporaron los disolventes. Después de agitar con hielo, el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó. El sólido se disolvió en metanol (10 ml). Se añadió metilato de sodio (1,68 ml, solución 21% en metanol) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 30 min. Se evaporó el metanol. Se añadió hielo y el pH se ajustó a 2 con HCl concentrado. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. Rendimiento: 0,32 g

60

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,69 (s ancho, 1 H) 11,52 (s ancho, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 3,81 (s, 3 H)

2,4,5-Trihidroxiisofalónitrilo

5 El acetonitrilo secado con tamices (20 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente cloruro de aluminio (210 mg) al disolvente de manera que la temperatura se mantuvo por debajo de 30°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió yoduro de sodio (158 mg) y la solución se agitó durante 15 min. Se añadió 2,4-dihidroxi-5-metoxiisofalónitrilo (100 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 45 min después de lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron sucesivamente HCl 2 M (10 ml) y sulfato de sodio (50 mg) a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó dos veces con HCl 10 2 M, dos veces con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se trituró con DCM. El sólido se filtró y se lavó con DCM. Rendimiento 49 mg
RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,22 (s ancho, 2 H) 10,15 (s ancho, 1 H) 7,08 (s, 1 H)

15 Ejemplo 195: 2-Etil-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

La preparación de 4,5-dihidroxi-2-vinilisofalónitrilo se describe en el Ejemplo 89. El 4,5-dihidroxi-2-vinilisofalónitrilo (70 mg) se disolvió en metanol (8 ml). Se cargó un sistema H-Cube con un cartucho de Pd/C al 10%. La solución se filtró y se bombeó dos veces a través del sistema H-Cube con una velocidad de flujo de 1 ml/min. La solución 20 recogida se evaporó. Rendimiento: 30 mg
RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,09 (s ancho, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 2,78 (q, 2 H) 1,19 (t, 3 H)

Ejemplo 196: 3,4-Dihidroxi-4'-metoxibifenil-2,6-dicarbonitrilo

25 A una mezcla de 2-bromo-4,5-dihidroxiisofalónitrilo (200 mg) y ácido 4-metoxifenilborónico (127 mg) en etanol (1 ml) y agua (1 ml) se le añadió acetato de paladio(II) (7,5 mg) y DBU (120 mg). La reacción agitada se irradió con microondas durante 10 min a 150°C. La mezcla de reacción caliente se filtró. Después de enfriar, el producto filtrado se aciduló con HCl 1 M (1 ml). La recristalización se llevó a cabo con etanol (1 ml). El sólido se filtró y se lavó con agua-etanol 2:1. Rendimiento 72 mg
30 RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,23 (s ancho, 2 H) 7,37-7,45 (m, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,02-7,12 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H)

Ejemplo 197: 3,4-Dihidroxi-3'-(morfolino-4-carbonil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo

35 Ácido 2',6'-diciano-3'-hidroxi-4' metoxibifenil-3-carboxílico

A una mezcla de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo (500 mg) y ácido 3-carboxifenilborónico (426 mg) en etanol (3 ml) y acetonitrilo (6 ml) se le añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (76 mg) y carbonato de sodio 2 M (3 ml). La mezcla de reacción se irradió con microondas durante 10 min a 150°C. Se añadió NaOH 1 M (30 ml) y la 40 mezcla se agitó durante 2 h. El etanol y el acetonitrilo se evaporaron.

La fase acuosa se lavó tres veces con tolueno y después se aciduló mediante la adición de HCl 4 M enfriando. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó. Rendimiento: 570 mg
45 RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8,08 (d, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,72-7,78 (m, 2 H) 7,64-7,72 (m, 1 H) 3,95 (s, 3 H)

3-Hidroxi-4-metoxi-3'-(morfolino-4-carbonil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo

El ácido 2',6'-diciano-3'-hidroxi-4'-metoxibifenil-3-carboxílico (200 mg), morfolina (0,12 ml), 1-(3-dimetilaminopropil)-3- 50 etilcarbodiimida (130 mg), DIPEA (0,30 ml) e hidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol (104 mg) se disolvieron en DMF (5 ml) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo (50 g) y se añadió HCl 1 M (5 ml). El sólido se filtró y se lavó con agua. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/metanol). Rendimiento 70 mg
RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,49-7,66 (m, 5 H) 3,91 (s, 3 H) 3,50-3,77 (m, 8 H)

55 3,4-Dihidroxi-3'-(morfolino-4-carbonil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo

A una mezcla seca de una solución de 3-hidroxi-4-metoxi-3'-(morfolino-4-carbonil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo (70 mg) en DCM (5 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución 1 M de tribromuro de boro en DCM (0,96 ml) a - 10°C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente agitando durante 3 h. La mezcla de 60 reacción se vertió en una mezcla de metanol (1 ml)/hielo. El sólido se filtró y se lavó con agua. Rendimiento: 30 mg
RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,26 (s ancho, 2 H) 7,44-7,70 (m, 4 H) 7,37 (s, 1 H) 3,45-3,75 (m, 8 H)

Ejemplo 198: N-Butil-2',6'-diciano-3',4'-dihidroxi-4-carboxamida

Ácido 2',6'-diciano-3'-hidroxi-4' metoxibifenil-4-carboxílico

5 A una mezcla de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofalonnitrilo (500 mg) y ácido 4-carboxifenilborónico (329 mg) en etanol (3 ml) y acetonitrilo (6 ml) se le añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (76 mg) y carbonato de sodio 2 M (3 ml). La mezcla de reacción se irradió con microondas durante 10 min a 150°C. Se añadió NaOH 1 M (30 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. El etanol y el acetonitrilo se evaporaron.

10 La fase acuosa se lavó tres veces con tolueno y después se aciduló mediante la adición de HCl 4 M enfriando. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó. Rendimiento: 560 mg
RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 13,09 (s ancho, 1 H) 7,93-8,06 (m, 2 H) 7,41-7,54 (m, 2 H) 6,80 (s, 1 H) 3,69 (s, 3 H)

15 N-Butil-2',6'-diciano-3'-hidroxi-4'-metoxibifenil-4-carboxamida

El ácido 2',6'-diciano-3'-hidroxi-4'-metoxibifenil-4-carboxílico (200 mg), butilamina (0,13 ml), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (130 mg), DIPEA (0,30 ml) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (104 mg) se disolvieron en DMF (5 ml) y la reacción se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. Se añadió NaOH 1 M (20 ml). La mezcla de reacción se lavó tres veces con tolueno y después se aciduló mediante la adición de HCl 4 M. Se añadió EtOAc y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M, hidrogenocarbonato de sodio 1 M, agua y salmuera. La fase orgánica lavada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. Rendimiento 100 mg
20 RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8,58 (m, 1 H) 7,88-8,03 (m, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 7,51-7,65 (m, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 3,25-3,28 (m, 2 H) 1,47-1,59 (m, 2 H) 1,35 (m, 2 H) 0,91 (t, 3 H)

25 N-Butil-2',6'-diciano-3',4'-dihidroxibifenil-4-carboxamida

A una mezcla seca de N-butil-2',6'-diciano-3'-hidroxi-4'-metoxibifenil-4-carboxamida (90 mg) en DCM (5 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución de tribromuro de boro 1 M en DCM (1,23 ml) a -10°C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente agitando durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de metanol (1 ml)/hielo. El sólido se filtró y se lavó con agua. Rendimiento: 58 mg
30 RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,29 (s ancho, 2 H) 8,47-8,71 (m, 1 H) 7,85-8,08 (m, 2 H) 7,49-7,70 (m, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 3,26-3,32 (m, 2 H) 1,46-1,64 (m, 2 H) 1,27-1,44 (m, 2 H) 0,92 (t, 3 H)

35 Ejemplo 199: 2-(3,3-Dimetilbutil)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo

La preparación de (E)-2-(3,3-dimetilbut-1-enil)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo se describe en el Ejemplo 28. El (E)-2-(3,3-dimetilbut-1-enil)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo (150 mg) se disolvió en metanol (12 ml). Se cargó un sistema H-Cube con un cartucho de Pd/C al 10%. La solución se filtró y se bombeó a través del sistema H-Cube con una velocidad de flujo de 1 ml/min. La solución recogida se evaporó. La recristalización se llevó a cabo a partir de una solución de etanol-agua. Rendimiento: 30 mg
40 RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,17 (s, 1 H) 2,73 (dt, 2 H) 1,38 (dt, 2 H) 0,96 (s, 9 H)

45 Ejemplo 200: 4,5-Dihidroxi-2-(piperidin-1-il)isofalonnitrilo

terc-Butil carbonato de 2,4-diciano-6-metoxi-3-(piperidin-1-il)fenilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el terc-butil carbonato de 3-bromo-2,4-diciano-6-metoxifenilo (353 mg) se convirtió en terc-butil carbonato de 2,4-diciano-6-metoxi-3-(piperidin-1-il)fenilo. El producto bruto se trituró con etanol caliente al 90%. Rendimiento: 145 mg
50 RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆-cloroformo-d) ppm 7,43 (s, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,23-3,42 (m, 4 H) 1,70-1,80 (m, 4 H) 1,60-1,70 (m, 2 H) 1,43 (s, 9 H)

4-Hidroxi-5-metoxi-2-(piperidin-1-il)isofalonnitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el terc-butil carbonato de 2,4-diciano-6-metoxi-3-(piperidin-1-il)fenilo (140 mg) se convirtió en 4-hidroxi-5-metoxi-2-(piperidin-1-il)isofalonnitrilo. Para aislar el producto bruto de la mezcla de reacción, se añadió agua. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. Rendimiento 54 mg
60 RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,62 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,20 a 3,26 (m, 4 H) 1,60-1,68 (m, 4 H) 1,52-1,59 (m, 2 H)

4,5-Dihidroxi-2-(piperidin-1-il)isofaltonitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, 4-hidroxi-5-metoxi-2-(piperidin-1-il)isofaltonitrilo se convirtió en 4,5-dihidroxi-2-(piperidin-1-il)isofaltonitrilo. El producto bruto se disolvió en NaOH 2 M y se lavó con EtOAc. Se añadió HCl concentrado y la fase acuosa se evaporó hasta sequedad. El residuo se trituró con tolueno/EtOAc/AcOH (8/3/3) y CDCl₃. Rendimiento: 10 mg

RMN H¹ (400 MHz, metanol-d₄) ppm 7,05 (s, 1 H) 3,25-3,30 (m, 4 H) 1,70-1,80 (m, 4 H) 1,60-1,65 (m, 2 H)

Ejemplo 201: 2-(Hexilamino)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo

de terc-butilo 2,4-diciano-3-(hexilamino) de carbonato -6-metoxifenil

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el terc-butil carbonato de 3-bromo-2,4-diciano-6-metoxifenilo (706 mg) se convirtió en terc-butil carbonato de 2,4-diciano-3-(hexilamino)-6-metoxifenilo. El producto bruto se trituró con etanol caliente al 90%. Rendimiento: 324 mg

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,51 (s, 1 H) 5,92 (t, J= 6,27 Hz, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,49 (q, J= 6,78 Hz, 2 H) 1,50-1,60 (m, 2 H) 1,39 (s, 9 H) 1,19-1,35 (m, 6 H) 0,85 (t, J= 6,78 Hz, 3 H)

2-(Hexilamino)-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el terc-butil carbonato de 2,4-diciano-3-(hexilamino)-6-metoxifenilo (320 mg) se convirtió en 2-(hexilamino)-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo. Rendimiento: 251 mg

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,49 (s ancho, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 5,81 (t, J= 5,90 Hz, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,48 (q, J= 6,69 Hz, 2 H) 1,49-1,59 (m, 2 H) 1,26 (s ancho, 6 H) 0,85 (t, J= 6,53 Hz, 3 H)

2-(Hexilamino)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el 2-(hexilamino)-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo (251 mg) se convirtió en 2-(hexilamino)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo. El producto bruto se trituró con una mezcla disolvente de heptano/EtOAc (5/2). Rendimiento 36 mg

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,24 (s ancho, 1 H) 9,81 (s ancho, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 5,61 (t, J= 6,32 Hz, 1 H) 3,39-3,48 (m, 2 H) 1,42-1,59 (m, 2 H) 1,20-1,40 (m, 6 H) 0,78-0,90 (m, 3 H)

Ejemplo 202: 2-(Ciclohexilamino)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo

terc-Butilcarbonato de 2,4-diciano-3-(ciclohexilamino)-6-metoxifenilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el terc-butil carbonato de 3-bromo-2,4-diciano-6-metoxifenilo (706 mg) se convirtió en terc-butil carbonato de 2,4-diciano-3-(ciclohexilamino)-6-metoxifenilo. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (tolueno). Rendimiento: 257 mg

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,56 (s, 1 H) 5,12 (d, J= 9,29 Hz, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,65-3,74 (m, 1 H) 1,91 (d, J= 10,54 Hz, 2 H) 1,66-1,74 (m, 2 H) 1,56 (d, J= 12,30 Hz, 1 H) 1,39 (s, 9 H) 1,13-1,37 (m, 5 H)

2-(Ciclohexilamino)-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, terc-butil carbonato de 2,4-diciano-3-(ciclohexilamino)-6-metoxifenilo (257 mg) se convirtió en 2-(ciclohexilamino)-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo. Para aislar el producto bruto de la mezcla de reacción, la mezcla se evaporó hasta sequedad. Se añadió agua. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (tolueno/EtOAc). Rendimiento 94 mg

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,58 (s ancho, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 4,99 (d, J= 8,78 Hz, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,66-3,75 (m, 1 H) 1,86-1,96 (m, 2 H) 1,65-1,74 (m, 2 H) 1,56 (d, J= 10,29 Hz, 1 H) 1,11-1,41 (m, 5 H)

2-(Ciclohexilamino)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, 2-(ciclohexilamino)-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo (85 mg) se convirtió en 2-(ciclohexilamino)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo. El producto bruto se trituró con una mezcla disolvente de heptano/EtOAc (3/1). Rendimiento de 19 mg

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,27 (s ancho, 1 H) 9,95 (s ancho, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 4,78 (d, J= 9,03 Hz, 1 H) 3,65 (s ancho, 1 H) 1,90 (m, 2 H) 1,65-1,73 (m, 2 H) 1,56 (d, J= 11,80 Hz, 1 H) 1,19-1,35 (m, 5 H)

Ejemplo 203: 4,5-Dihidroxi-2-(2-metoxietilamino)isofaltonitrilo

terc-Butilo carbonato de 2,4-diciano-6-metoxi-3-(2-metoxietilamino)fenilo

5 Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el terc-butil carbonato de 3-bromo-2,4-diciano-6-metoxifenilo (706 mg) se convirtió en terc-butil carbonato de 2,4-diciano-6-metoxi-3-(2-metoxietilamino)fenilo. El producto bruto se disolvió en una mezcla disolvente de tolueno/EtOAc (9/1). La materia insoluble se separó mediante filtración. La mezcla se evaporó hasta sequedad. Rendimiento: 410 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,54 (s, 1 H) 5,62 (t, $J= 6,27$ Hz, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,65 (q, $J= 5,60$ Hz, 2 H) 3,51 (t, $J= 5,63$ Hz, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 1,39 (s, 9 H)

10 4-Hidroxi-5-metoxi-2-(2-metoxietilamino)isofalónitrilo

15 Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, terc-butilo carbonato de 2,4-diciano-6-metoxi-3-(2-metoxietilamino)fenilo (400 mg) se convirtió en 4-hidroxi-5-metoxi-2-(2-metoxietilamino)isofalónitrilo. El producto bruto se trituró con heptano. Rendimiento: 45 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,61 (s ancho, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 5,56 (t, $J= 6,06$ Hz, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,65 (q, $J= 6,06$ Hz, 2 H) 3,50 (t, $J= 5,48$ Hz, 2 H) 3,26 (s, 3 H)

20 4,5-Dihidroxi-2-(2-metoxietilamino)isofalónitrilo

25 Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el 4-hidroxi-5-metoxi-2-(2-metoxietilamino)isofalónitrilo (40 mg) se convirtió en 4,5-dihidroxi-2-(2-metoxietilamino)isofalónitrilo. El producto bruto se trituró con una mezcla disolvente de tolueno/EtOAc (4/1). Rendimiento: 18 mg
 RMN H^1 (400 MHz, metanol- d_4) ppm 6,99 (s, 1 H) 3,71 (t, $J= 1,00$ Hz, 2 H) 3,59 (t, $J= 1,00$ Hz, 2 H) 3,39 (s, 3 H)

30 Ejemplo 204: 2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

35 terc-Butil carbonato de 3-(4-bencilpiperidin-1-il)-2,4-diciano-6-metoxifenilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el terc-butil carbonato de 3-bromo-2,4-diciano-6-metoxifenilo (706 mg) se convirtió en terc-butil carbonato de 3-(4-bencilpiperidin-1-il)-2,4-diciano-6-metoxifenilo. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla disolvente de tolueno/EtOAc. Rendimiento: 562 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,64 (s, 1 H) 7,11-7,34 (m, 5 H) 3,80 (s, 3 H) 3,39 (m, 2 H) 3,16 (t, $J= 11,12$ Hz, 2 H) 2,57 (d, $J= 7,07$ Hz, 2 H) 1,59-1,77 (m, 3 H) 1,29-1,46 (m, 2 H) 1,38 (s, 9 H)

40 2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el terc-butil carbonato de 3-(4-bencilpiperidin-1-il)-2,4-diciano-6-metoxifenilo (550 mg) se convirtió en 2-(4-bencilpiperidin-1-il)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo. Para aislar el producto bruto de la mezcla de reacción, la mezcla se evaporó hasta sequedad. El resto se enfrió en un baño de hielo y se añadió agua. El producto se filtró y se lavó con agua enfriada con hielo. Rendimiento: 267 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,64 (s ancho, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,26-7,32 (m, 2 H) 7,18-7,23 (m, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 3,33-3,39 (m, 2 H) 3,09-3,19 (m, 2 H) 2,57 (d, $J= 6,78$ Hz, 2 H) 1,66 (m, 3 H) 1,34 (m, 2 H)

45 2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

50 Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el 2-(4-bencilpiperidin-1-il)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo (269 mg) se convirtió en 2-(4-bencilpiperidin-1-il)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo. El producto bruto se cristalizó en heptano/EtOAc (10/1). Rendimiento 80 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,31 (s ancho, 1 H) 10,60 (s ancho, 1 H) 7,25-7,33 (m, 2 H) 7,16-7,25 (m, 3 H) 7,08 (s, 1 H) 3,30 (d, $J= 1,00$ Hz, 2 H) 3,12 (t, $J= 1,00$ Hz, 2 H) 2,56 (d, $J= 6,57$ Hz, 2 H) 1,64 (d, $J= 10,11$ Hz, 3 H) 1,26-1,39 (m, 2 H)

55 Ejemplo 205: 4,5-Dihidroxi-2-(pentan-3-ilamino)isofalónitrilo

60 terc-Butil carbonato de 2,4-diciano-6-metoxi-3-(pentan-3-ilamino)fenilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el terc-butil carbonato de 3-bromo-2,4-diciano-6-metoxifenilo (706 mg) se convirtió en terc-butil carbonato de 2,4-diciano-6-metoxi-3-(pentan-3-ilamino)fenilo. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla de disolvente de heptano/EtOAc. Rendimiento: 709 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,57 (s, 1 H) 5,06 (d, $J= 9,60$ Hz, 1 H) 3,77-3,84 (m, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 1,51-1,64 (m, 4 H) 1,39 (s, 9 H) 0,89 (t, $J= 7,58$ Hz, 6 H)

4-Hidroxi-5-metoxi-2-(pentan-3-ilamino)isofalónitrilo

5 Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el *tert*-butil carbonato de 2,4-diciano-6-metoxi-3-(pentan-3-ilamino)fenilo (780 mg) se convirtió en 4-hidroxi-5-metoxi-2-(pentan-3-ilamino)isofalónitrilo. Para aislar el producto, la mezcla se evaporó hasta sequedad. El resto se enfrió en un baño de hielo y se añadió agua. El producto se filtró y se lavó con agua enfriada con hielo. Rendimiento 551 mg

10 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,61 (s ancho, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 4,93 (d, $J= 9,60$ Hz, 1 H) 3,81-3,87 (m, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 1,50-1,63 (m, 4 H) 0,85-0,92 (m, 6 H)

4,5-Dihidroxi-2-(pentan-3-ilamino)isofalónitrilo

15 Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el 4-hidroxi-5-metoxi-2-(pentan-3-ilamino)isofalónitrilo (540 mg) se convirtió en 4,5-dihidroxi-2-(pentan-3-ilamino)isofalónitrilo. El producto bruto se cristalizó en heptano/EtOAc (7/3) y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla de disolvente de heptano/EtOAc. Rendimiento 64 mg

20 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,29 (s ancho, 1 H) 10,28 (s ancho, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 4,73 (d, $J= 10,04$ Hz, 1 H) 3,75 (dt, $J= 10,16, 5,96$ Hz, 1 H) 1,46-1,59 (m, 4 H) 0,88 (t, $J= 7,40$ Hz, 6 H)

Ejemplo 206: (E)-2-(4-Etilbencilidenamino)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

25 La preparación de 2-amino-4,5-dihidroxiisofalónitrilo se describe en el Ejemplo 188. El 2-amino-4,5-dihidroxiisofalónitrilo (100 mg), 4-etilbenzaldehído (306 mg) y etanol (4 ml) se irradiaron con microondas durante 15 min a 125°C. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se trituró con heptano. El producto se filtró y se lavó con heptano. Rendimiento 14 mg

RMN H^1 (400 MHz, cloroformo- d) ppm 8,52 (s, 1 H) 7,88 (d, $J= 7,78$ Hz, 2 H) 7,33 (d, $J= 8,03$ Hz, 2 H) 7,19 (s, 1 H) 2,73 (q, $J= 7,61$ Hz, 2 H) 1,27 (t, $J= 7,53$ Hz, 3 H)

30 Ejemplo 207: (E)-4,5-Dihidroxi-2-(4-metoxibencilidenamino)isofalónitrilo

La preparación de 2-amino-4,5-dihidroxiisofalónitrilo se describe en el Ejemplo 188. El 2-amino-4,5-dihidroxiisofalónitrilo (100 mg), 4-metoxibenzaldehído (306 mg) y etanol (4 ml) se irradiaron con microondas durante 30 min a 130°C. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el resto se lavó con heptano. El producto se cristalizó en heptano/EtOAc (3/1). Rendimiento 46 mg

35 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,94 (s ancho, 2 H) 8,58 (s, 1 H) 7,92 (d, $J= 8,78$ Hz, 2 H) 7,24 (s, 1 H) 7,13 (d, $J= 8,53$ Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H)

Ejemplo 208: (E)-2-(4-Fluorobencilidenamino)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

40 La preparación de 2-amino-4,5-dihidroxiisofalónitrilo se describe en el Ejemplo 188. el 2-amino-4,5-dihidroxiisofalónitrilo (100 mg), 4-fluorobenzaldehído (283 mg) y etanol (4 ml) se irradiaron con microondas durante 30 min a 130°C microondas. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el resto se trituró con heptano/EtOAc (3/1). El producto se cristalizó en heptano/EtOAc (3/1). Rendimiento de 56 mg

45 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,03 (s ancho, 2 H) 8,71 (s, 1 H) 8,05 (dd, $J= 8,66, 5,65$ Hz, 2 H) 7,48 (t, $J= 9,03$ Hz, 2 H) 7,28 (s, 1 H)

Ejemplo 209: 4,5-Dihidroxi-2-tosilisofalónitrilo

50 4,5-Diisopropoxi-2-(*p*-toliltio)isofalónitrilo

El 4,5-diisopropoxi-2-(*p*-toliltio)isofalónitrilo fue preparado a partir de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo (0,25 g) y 4-metilbencenotiol (0,11 g) en lugar de 4-(trifluorometil)tiófenol como se describe en el Ejemplo 142, excepto que la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 h adicionales. Después de la adición de agua, el 4,5-diisopropoxi-2-(*p*-toliltio)isofalónitrilo se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío. Rendimiento: 0,28 g

55 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,99 (s, 1 H) 7,8-7,24 (m, 4 H) 4,82-4,93 (m, 1 H) 4,72-4,85 (m, 1 H) 2,27 (s, 3 H) 1,33 (d, 6 H) 1,29 (d, 6 H)

4,5-Diisopropoxi-2-tosilisofalónitrilo

60 A una mezcla de 4,5-diisopropoxi-2-(*p*-toliltio)isofalónitrilo (0,27 g) en DCM (4 ml) se le añadió mCPBA (0,66 g) a temperatura ambiente. Después de 8 h, se evaporó el disolvente. Se añadió una solución 1 M de NaOH y se recogió

el material sólido, se lavó con NaOH 1 M, y se secó a vacío. Rendimiento: 0,29 g
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,99 (s, 1 H) 7,45 (m, 2 H) 7,06 (m, 2 H) 4,85-4,93 (m, 1 H) 4,77-4,86 (m, 1 H)
 2,47-2,53 (s, 3 H, se solapa con la señal del disolvente) 1,33 (d, 6 H) 1,29 (d, 6 H)
 MS-ES *m/z* 399 (M + 1)

5

4,5-Dihidroxi-2-tosilisoftalonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-diisopropoxi-2-tosilisoftalonitrilo (0,29 g) en lugar de 4,5-diisopropoxi-2-(4-feniltio(trifluorometil))isoftalonitrilo como se describe en el Ejemplo 142. Rendimiento: 0,08 g
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,90 (m, 2 H) 7,53 (m, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 2,41 (s 3 H)

10

Ejemplo 210: Ácido 4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifenoxi)benzoico

Ácido 4-(2,6-diciano-3,4-diisopropoxifenoxi)benzoico

15

El ácido 4-(2,6-diciano-3,4-diisopropoxifenoxi)benzoico se preparó a partir de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisoftalonitrilo (0,25 g) y ácido 4-hidroxibenzoico (0,11 g) en lugar de 4-(trifluorometil)tiofenol como se describe en el Ejemplo 142, excepto que se utilizaron 3 equivalentes de carbonato de cesio y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 35 h. Después de la adición de agua y HCl al 37% hasta que el pH fue ácido, el ácido 4-(2,6-diciano-3,4-diisopropoxifenoxi)benzoico se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío. Rendimiento: 0,24 g
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 12,5-13,3 (s ancho, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,93-8,02 (m, 2 H) 7,7 a 7,16 (m, 2 H) 4,86-4,94 (m, 1 H) 4,77-4,85 (m, 1 H) 1,34 (d, 6 H) 1,31 (d, 6 H)

20

Ácido 4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifenoxi)benzoico

25

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-(2,6-diciano-3,4-diisopropoxifenoxi)benzoico (0,24 g) en lugar de 4,5-diisopropoxi-2-(4-(trifluorometil)feniltio)isoftalonitrilo como se describe en el Ejemplo 142. El ácido 4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifenoxi)benzoico se purificó mediante cromatografía. Rendimiento: 0,050 g
 RMN H^1 (400 MHz, CD₃OD) ppm 8,04-8,10 (m, 2 H) 7,26 (s, 1 H) 6,98-7,04 (m, 2 H)

30

Ejemplo 211: 2-(Benzo[d]tiazol-2-iltio)-4,5-dihidroxiisoftalonitrilo

2-(Benzo[d]tiazol-2-iltio)-4,5-diisopropoxiisoftalonitrilo

35

El 2-(benzo[d]tiazol-2-iltio)-4,5-diisopropoxiisoftalonitrilo se preparó a partir de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisoftalonitrilo (0,25 g) y 2-mercaptobenzotiazol (0,13 g) en lugar de 4-(trifluorometil)tiofenol como se describe en el Ejemplo 142, excepto que la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 33 h. Después de la adición de agua y HCl al 37% hasta que el pH fue ácido, el 2-(benzo[d]tiazol-2-iltio)-4,5-diisopropoxiisoftalonitrilo se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío. Rendimiento: 0,27 g
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,19 (s, 1 H) 7,96-8,08 (m, 1 H) 7,82-7,91 (m, 1 H) 7,50 (m; 1 H) 7,41 (m, 1 H) 4,92-5,01 (m, 1 H) 4,83-4,89 (m, 1 H) 1,35 (d, 6 H) 1,33 (d, 6 H)

40

2-(Benzo[d]tiazol-2-iltio)-4,5-dihidroxiisoftalonitrilo

45

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(benzo[d]tiazol-2-iltio)-4,5-diisopropoxiisoftalonitrilo (0,26 g) en lugar de 4,5 diisopropoxi-2-(4-(trifluorometil)feniltio)isoftalonitrilo como se describe en el Ejemplo 142. El 2-(benzo[d]tiazol-2-iltio)-4,5-dihidroxiisoftalonitrilo se purificó mediante cromatografía. Rendimiento: 0,035 g
 RMN H^1 (400 MHz, CD₃OD) ppm 7,85 (m, 2 H) 7,49 (m, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,39 (m, 1 H)

50

Ejemplo 212: 2-(4-Fluorofeniltio)-4,5-dihidroxiisoftalonitrilo

2-(4-Fluorofeniltio)-4,5-diisopropoxiisoftalonitrilo

55

El 2-(4-fluorofeniltio)-4,5-diisopropoxiisoftalonitrilo se preparó a partir de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisoftalonitrilo (0,30 g) y 4-fluorobencenotiol (0,10 ml) en lugar de 4-(trifluorometil)tiofenol como se describe en el Ejemplo 142. Después de la adición de agua, el 2-(4-fluorofeniltio)-4,5-diisopropoxiisoftalonitrilo se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío. Rendimiento: 0,33 g
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,00 (s, 1 H) 7,29-7,39 (m, 2 H) 7,16-7,29 (m, 2 H) 4,84-4,89 (m, 1 H) 4,71-4,84 (m, 1 H) 1,32 (d, 6 H) 1,29 (d, 6 H)

60

2-(4-Fluorofeniltio)-4,5-dihidroxiisoftalonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-fluorofeniltio)-4,5-diisopropoxiisoftalonitrilo (0,33 g) en lugar de

4,5-diisopropoxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)tiolato isoftalonitrilo como se describe en el Ejemplo 142. El 2-(4-fluorofenil)tiolato-4,5-dihidroxiisofalona nitrilo se purificó mediante cromatografía. Rendimiento: 0,11 g
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,0-12,2 (s ancho 2 H) 7,35 (s, 1 H) 7,26-7,32 (m, 2 H) 7,18-7,25 (m, 2 H)

5 Ejemplo 213: 2-(Bifenil-4-ilmetil)-4,5-dihidroxiisofalona nitrilo

El 2-(bifenil-4-ilmetil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (655 mg), complejo de Pd(dppf) Cl_2 con CH_2Cl_2 (1:1) (0,09 equiv.) e hidrogenocarbonato de sodio (4 equiv) se añadieron sucesivamente a una mezcla de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisofalona nitrilo (650 mg) en acetonitrilo, etanol y agua. La mezcla de reacción se irradió con microondas durante 3-4 h a 130°C. Después de enfriar, se añadió EtOAc y la mezcla se filtró a través de celite. La fase orgánica se lavó con una solución de NaOH 1 M, agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa para proporcionar 2-(bifenil-4-ilmetil)-4,5-diisopropoxiisofalona nitrilo. A una mezcla de 2-(bifenil-4-ilmetil)-4,5-diisopropoxiisofalona nitrilo en DCM bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución de tribromuro de boro 1 M en DCM (2,5 equiv.) A 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 a 2 h y se vertió en metanol. Después de la evaporación del disolvente, se añadió una solución 4 M de HCl y la mezcla se agitó durante 30 min a 0°C para proporcionar el producto sólido que se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío. Rendimiento: 217 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,51 (s ancho, 1 H) 11,02 (s ancho, 1 H) 7,59-7,66 (m, 4 H) 7,42-7,48 (m, 2 H) 7,32-7,38 (m, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,24-7,29 (m, 2 H) 4,20 (s, 2 H)

20 Ejemplo 214: 2-(4-Cloro-2-metilbencil)-4,5-dihidroxiisofalona nitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisofalona nitrilo (650 mg) y 2-(4-cloro-2-metilbencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1072 mg) en lugar de 2-(bifenil-4-ilmetil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como se describe en el Ejemplo 213. Rendimiento: 187 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,16 (s ancho, 2 H) 7,32 (s, 2 H) 7,13 (dd, 1 H) 6,50 (d, 1 H) 4,07 (s, 2 H) 2,38 (s, 3 H)

30 Ejemplo 215: 2-(2-Etilbencil)-4,5-dihidroxiisofalona nitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisofalona nitrilo (750 mg) y 2-(2-etilbencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1028 mg) en lugar de 2-(bifenil-4-ilmetil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como se describe en el Ejemplo 213. Rendimiento: 111 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,26 (s ancho, 2 H) 7,32 (s, 1 H) 7,23 (dd, 1 H) 7,17 (td, 1 H) 7,06 (td, 1 H) 6,43 (dd, 1 H) 4,16 (s, 2 H) 2,75 (q, 2 H) 1,22 (t, 3 H)

40 Ejemplo 216: 2-(2,3-Dihidro-1H-inden-5-iloxi)-4,5-dihidroxiisofalona nitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisofalona nitrilo (400 mg) y 5-indanol (183 mg) en lugar de 4-(trifluorometil)tiolato fenol como se describe en el Ejemplo 142 seguido de desmetilación tal como se describe en el Ejemplo 142. Condiciones de reacción para la reacción de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisofalona nitrilo con 5-indanol: 3 d a temperatura ambiente. El 2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)-4,5-dihidroxiisofalona nitrilo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa. Rendimiento: 150 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,97 (s ancho, 2 H) 7,27 (s, 1 H) 7,17 (d, 1 H) 6,77 (d, 1 H) 6,67 (dd, 1 H) 2,82 (q, 4 H) 1,97-2,07 (m, 2 H)

50 Ejemplo 217: Enantiómero A y enantiómero B de 4,5-dihidroxi-2-(p-tolilsulfinil)isofalona nitrilo

La preparación de 4,5-dihidroxi-2-(p-tolilsulfinil)isofalona nitrilo se describe en el Ejemplo 156. Los enantiómeros de sulfóxido de 4,5-dihidroxi-2-(p-tolilsulfinil)isofalona nitrilo se separaron utilizando una columna Chiralpak IC preparativa con elución isocrática de etanol al 25% (TFA al 0,2%) en n-hexano (TFA al 0,1%) con una velocidad de flujo de 20 ml/min. Tiempo de retención del enantiómero R: 9,99 min. Tiempo de retención del enantiómero B: 21,03 min.

55 Ejemplo 218: 2-((Ciclohexilmetil)amino)-4,5-dihidroxiisofalona nitrilo

terc-Butil carbonato de 2,4-diciano-3-((ciclohexilmetil)amino)-6-metoxifenilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el terc-butil carbonato de 3-bromo-2,4-diciano-6-metoxifenilo (706 mg) se convirtió en terc-butil-carbonato de 2,4-diciano-3-((ciclohexilmetil)amino)-6-metoxifenilo. El producto se trituró con etanol caliente al 90%. Rendimiento: 355 mg
 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,51 (s, 1 H) 5,94 (t, $J = 6,27$ Hz, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,35 (t, $J = 6,65$ Hz, 2 H) 1,64-1,77 (m, 4 H) 1,51-1,64 (m, 2 H) 1,39 (s, 9H) 1,12-1,21 (m, 3 H) 0,86-0,97 (m, 2 H)

2-((Ciclohexilmetil)amino)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el terc-butil carbonato de 2,4-diciano-3-((ciclohexilmetil)amino)-6-metoxifenilo (355 mg) se convirtió en 2-((ciclohexilmetil)amino)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo. Rendimiento: 156 mg
 5 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,50 (s ancho, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 5,84 (t, $J = 6,02$ Hz, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,36 (t, $J = 6,53$ Hz, 2 H) 1,70 (t, $J = 12,92$ Hz, 4 H) 1,51-1,64 (m, 2 H) 1,09-1,25 (m, 3 H) 0,82-0,97 (m, 2 H)

10 2-((Ciclohexilmetil)amino)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo

Utilizando el procedimiento análogo al del Ejemplo 188, el 2-((ciclohexilmetil)amino)-4-hidroxi-5-metoxiisofalónitrilo (156 mg) se convirtió en 2-((ciclohexilmetil)amino)-4,5-dihidroxiisofalónitrilo. El producto bruto se trituró con tolueno/EtOAc (3:2). Rendimiento: 65 mg
 15 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,19 (s ancho, 1 H) 9,81 (s ancho, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 5,60 (t, $J = 6,06$ Hz, 1 H) 3,25-3,35 (2 H, solapa con la señal del disolvente) 1,70 (t, $J = 13,39$ Hz, 4 H) 1,46-1,64 (m, 2 H) 1,5-1,25 (m, 3 H) 0,82-0,98 (m, 2 H)
 MS-ES m/z 272 (M + 1)

20 Ejemplo 219: 4,5-Dihidroxi-2-(4-fenoxifeniltio)isofalónitrilo

2-(4-Hidroxifeniltio)-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo

El 2-(4-hidroxifeniltio)-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo se preparó a partir de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo (0,25 g) y 4-hidroxitiofenol (0,10 g) en lugar de 4-(trifluorometil)tiofenol como se describe en el Ejemplo 142. Después de la adición de agua, el 2-(4-hidroxifeniltio)-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío. Rendimiento: 0,27 g
 25 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 9,81 (s ancho, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,25 (m, 2 H) 6,76 (m, 2 H) 4,80-4,87 (m, 1 H) 4,73-4,81 (m, 1 H) 1,30 (d, 6 H) 1,28 (d, 6 H)

30 4,5-Dihidroxi-2-(4-fenoxifeniltio)isofalónitrilo

A una mezcla de 2-(4-hidroxifeniltio)-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo (0,1 g), acetato de cobre(II) (0,05 g), trietilamina (0,19 ml) en DCM (2,5 ml) que contenía tamices moleculares 4 Å (0,1 g) se le añadió ácido fenilborónico (0,21 g) en porciones. Después de agitar durante 14 d a temperatura ambiente, el producto se extrajo con EtOAc y se lavó con HCl 1 M, NaOH 1 M, salmuera, y agua. La fase orgánica se recogió, se secó (Na₂SO₄), y se filtró. El disolvente se evaporó para producir 4,5-diisopropoxi-2-(4-fenoxifeniltio)isofalónitrilo (0,090 g). El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-diisopropoxi-2-(4-fenoxifeniltio)isofalónitrilo en lugar de 4,5-diisopropoxi-2-(4-feniltio (trifluorometil))isofalónitrilo como se describe en el Ejemplo 142. El 4,5-dihidroxi-2-(4-fenoxifeniltio)isofalónitrilo se purificó mediante cromatografía. Rendimiento: 0,11 g
 40 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,36-7,43 (m, 2 H) 7,32 (s, 1 H) 7,25-7,31 (m, 2 H) 7,12-7,20 (m, 1 H) 6,95-7,05 (m, 4 H)

45 Ejemplo 220: 4,5-Dihidroxi-2-(piridin-3-il)isofalónitrilo

4,5-Diisopropoxiisofalónitrilo

Un matraz se cargó con 4,5-dihidroxiisofalónitrilo (1,29 g), carbonato de potasio (3,34 g), 2-yodopropano (2,41 ml) y DMF (20 ml). La mezcla se agitó a 85°C durante 6,5 h. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió otra porción de 2-yodopropano (0,80 ml) y la mezcla se agitó a 85°C durante 6 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1 M, se secaron (Na₂SO₄) y los disolventes se evaporaron. El producto bruto se recristalizó en etanol absoluto. Rendimiento: 1,03 g
 50 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,91-7,93 (m, 1 H) 7,87-7,91 (m, 1 H) 4,72-4,86 (m, 2 H) 1,26-1,33 (m, 12 H)

55 4,5-Diisopropoxi-2-(piridin-3-il)isofalónitrilo

Un tubo de presión se cargó con 4,5-diisopropoxiisofalónitrilo (0,244 g), carbonato de potasio (0,207 g), trifenilfosfina (0,052 g), acetato de paladio(II) (0,011 g), ácido 2-etilhexanoico (0,016 ml), xilenos (3 ml) y 3-bromopiridina (0,12 ml). La atmósfera de aire se retiró y el recipiente de reacción sellado se calentó a 130°C y se agitó durante 22 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El producto bruto se

purificó con cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 20-50%/heptano). Rendimiento: 0,14 g
 RMN H¹ (400 MHz, cloroformo-*d*) ppm 8,70-8,80 (m, 2 H) 7,83 (m, 1 H) 7,47 (m, 1 H) 7,37 (d, 1 H) 4,95 (m, 1 H) 4,65 (m, 1 H) 1,45 (d, 6 H) 1,42 (d, 6 H)

5 4,5-Dihidroxi-2-(piridin-3-il)isofaltonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-diisopropoxi-2-(piridin-3-il)isofaltonitrilo (0,14 g) en lugar de 4,5-diisopropoxi-2-(4-(trifluorometil)feniltio)isofaltonitrilo como se describe en el Ejemplo 142. El 4,5-dihidroxi-2-(piridin-3-il)isofaltonitrilo se purificó mediante cromatografía. Rendimiento: 0,039 g

10 RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,0-12,0 (s ancho, 2 H) 8,70 (m, 2 H) 7,97 (m, 1 H) 7,58 (m, 1 H) 7,39 (s, 1 H)

Ejemplo 221: 4,5-Dihidroxi-2-(4-(2,2,2-trifluoroetil)bencil)isofaltonitrilo

15 4-(2,2,2-Trifluoroetil)benzoato de metilo

El 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (5,5 ml), Xantfos (1,6 g), Pd₂(Dba)₃ (1,3 g) y carbonato de cesio (36,2 g) se añadieron a una solución de ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (5 g) en 1,4-dioxano (75 ml) y agua (9 ml) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 24 h. La reacción se sofocó con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El

20 producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento: 4,56 g
 RMN H¹ (400 MHz, cloroformo-*d*) ppm 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H) 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 3,42 (q, *J* = 10,8 Hz, 2 H)

25 (4-(2,2,2-Trifluoroetil)fenil)metanol

Se añadió 4-(2,2,2-trifluoroetil)benzoato de metilo (11,0 g) disuelto en THF (40 ml) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (2,3 g) en THF (100 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después la reacción se sofocó con una solución acuosa saturada de sulfato de sodio. La masa de reacción se filtró a través de celite. El producto filtrado se evaporó para eliminar el THF, se extrajo con EtOAc y se lavó con agua. La

30 capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. Rendimiento: 9,6 g
 RMN H¹ (400 MHz, cloroformo-*d*) ppm 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H) 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H) 4,71 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H) 3,37 (q, *J* = 10,8 Hz, 2 H) 1,67 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H)

35 1-(Clorometil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)benceno

Se añadió pentacloruro de fósforo (8,2 g) en porciones a una solución de (4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)metanol (5 g) en cloroformo (100 ml) a 0°C. Después de agitar durante 1 h a 0°C, la mezcla de reacción se vertió en agua fría y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. Rendimiento: 5,2 g

40 RMN H¹ (400 MHz, cloroformo-*d*) ppm 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H) 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H) 4,59 (s, 2 H) 3,37 (q, *J* = 10,4 Hz, 2 H)

4,4,5,5-Tetrametil-2-(4-(2,2,2-trifluoroetil)bencil)-1,3,2-dioxaborolano

Un matraz que contenía magnesio (9,0 g) se calentó a 250°C durante 30 min a vacío. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió THF (300 ml) y se calentó a 60°C durante 30 min. El matraz se enfrió de nuevo a temperatura ambiente y se añadió 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (16,3 ml) lentamente. Se añadió una solución de 1-(clorometil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)benceno (15,6 g) en THF (60 ml) lentamente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La masa de reacción se vertió en agua con hielo y se filtró a través de celite. El producto filtrado se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna. Rendimiento: 9,5 g

50 RMN H¹ (400 MHz, cloroformo-*d*) ppm 7,17 (s ancho, 4 H) 3,31 (q, *J* = 10,8 Hz, 2 H) 2,29 (s, 2 H) 1,24 (s, 12 H)

55 4-Hidroxi-5-metoxi-2-(4-(2,2,2-trifluoroetil)bencil)isofaltonitrilo

El 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(2,2,2-trifluoroetil)bencil)-1,3,2-dioxaborolano (498 mg), complejo de Pd(dppf)Cl₂ con CH₂Cl₂ (1:1) (75 mg) e hidrogenocarbonato de sodio (350 mg) se añadieron a una solución de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofaltonitrilo (210 mg) en etanol (1 ml) y agua (10 ml) en atmósfera de nitrógeno y se sometió a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El producto filtrado se evaporó hasta sequedad. La masa de reacción bruta se aciduló con HCl 1 N y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento 88 mg

60 RMN H¹ (400 MHz, cloroformo-*d*) ppm 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H) 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 6,70 (s ancho, 1

H) 4,31 (s, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 3,33 (q, $J= 10,8$ Hz, 2 H)

4,5-Dihidroxi-2-(4-(2,2,2-trifluoroetil)bencil)isofталонitrilo

- 5 Una solución de tribromuro de boro en DCM (3 M, 2,5 ml) se añadió a una solución de 4-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(2,2,2-trifluoroetil)bencil)isofталонitrilo (88 mg) en DCM (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se sofocó con metanol y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se trató con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. Rendimiento: 60 mg
- 10 RMN H^1 (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 7,28-7,33 (m, 3 H) 7,17 (d, $J= 8,0$ Hz, 2 H) 4,14 (s, 2 H) 3,59 (q, $J= 10,8$ Hz, 2 H)

Ejemplo 222: 4,5-Dihidroxi-2-(4-metil-2-(trifluorometil)bencil)isofталонitrilo

4-Bromo-2-(trifluorometil)benzoato de metilo

- 15 El ácido 4-bromo-2-trifluorometilbenzoico (25 g) se disolvió en metanol (300 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de tionilo (88,8 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Rendimiento: 25,8 g
- 20 RMN H^1 (400 MHz, cloroformo- d) ppm 7,89 (d, $J= 1,6$ Hz, 1 H) 7,75 (dd, $J= 8,0, 1,6$ Hz, 1 H) 7,68 (d, $J= 8,0$ Hz, 1 H) 3,93 (s, 3 H)

4-Metil-2-(trifluorometil)benzoato de metilo

- 25 Se añadieron trimetilboroxina (16,2 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (8,2 g) y carbonato de cesio (69,0 g) a una solución de 4-bromo-2-(trifluorometil)benzoato de metilo (20,0 g) en 1,4 dioxano (500 ml) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a 40°C bajo vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna. Rendimiento: 12,4 g
- 30 RMN H^1 (400 MHz, cloroformo- d) ppm 7,71 (d, $J= 8,0$ Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,40 (d, $J= 8,0$ Hz, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 2,45 (s, 3 H)

(4-Metil-2-(trifluorometil)fenil)metanol

- El (4-metil-2-(trifluorometil)fenil)metanol se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 221 a partir de 4-metil-2-(trifluorometil)benzoato de metilo (24,0 g). Rendimiento: 17,9 g
- 35 RMN H^1 (400 MHz, cloroformo- d) ppm 7,56 (d, $J= 8,0$ Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,35 (d, $J= 8,0$ Hz, 1 H) 4,81 (s, 2 H) 2,40 (s, 3 H) 1,82 (s ancho, 1 H)

1-(Clorometil)-4-metil-2-(trifluorometil)benceno

- 40 1-(Clorometil)-4-metil-2-(trifluorometil)benceno se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 221 a partir de (4-metil-2-(trifluorometil)fenil)metanol (28,9 g) y pentacloruro de fósforo (79,0 g). Rendimiento: 24,1 g
- RMN H^1 (400 MHz, cloroformo- d) ppm 7,50 (d, $J= 8,0$ Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,37 (d, $J= 8,0$ Hz, 1 H) 4,72 (s, 2 H) 2,72 (s, 3 H)

45 4,4,5,5-Tetrametil-2-(4-metil-2-(trifluorometil)bencil)-1,3,2-dioxaborolano

- 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metil-2-(trifluorometil)bencil)-1,3,2-dioxaborolano se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 221 a partir de 1-(clorometil)-4-metil-2-(trifluorometil)benceno (12 g) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (10 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento: 7,2 g
- 50 RMN H^1 (400 MHz, cloroformo- d) ppm 7,38 (s, 1 H) 7,21 (d, $J= 8,4$ Hz, 1 H) 7,15 (d, $J= 8,4$ Hz, 1 H) 2,41 (s, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 1,17 (s, 12 H)

4-Hidroxi-5-metoxi-2-(4-metil-2-(trifluorometil)bencil)isofталонitrilo

- 55 El 4-hidroxi-5-metoxi-2-(4-metil-2-(trifluorometil)bencil)isofталонitrilo se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 221 a partir de 2-bromo-4-hidroxi-5-metoxiisofталонitrilo (0,40 g) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metil-2-(trifluorometil)bencil)-1,3,2-dioxaborolano (0,71 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento 33 mg
- 60 RMN H^1 (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 7,54 (s, 1 H) 7,33 (d, $J= 8,4$ Hz, 1 H) 6,68 (s, 1 H) 6,66 (d, $J= 8,4$ Hz, 1 H) 4,07 (s, 2 H) 3,63 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H)

4,5-Dihidroxi-2-(4-metil-2-(trifluorometil)bencil)isofталонitrilo

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 221 a partir de 4-hidroxi-5-metoxi-2-(4-metil-2-(trifluorometil)bencil)isofalónitrilo (33 mg). Rendimiento: 22 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,60 (s, 1 H) 7,34 (d, $J= 8,0$ Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 6,56 (d, $J= 8,0$ Hz, 1 H) 4,27 (s, 2 H) 2,35 (s, 3 H)

Ejemplo 223: 4,5-Dihidroxi-2-((4-(morfolino-4-carbonil)fenil)tio)isofalónitrilo

(Disulfanodiilbis(4,1-fenilen))bis(morfolinometaanona)

Se añadieron cloruro de oxalilo (0,7 ml) y DMF catalítica a una solución de ácido 4,4'-disulfanodiilbenzoico (0,5 g) en THF (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se disolvió en DCM (10 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadieron trietilamina (2,26 ml) y morfolina (0,7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se sofocó con agua y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. Rendimiento: 650 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,60 (d, $J= 8,4$ Hz, 4 H) 7,44 (d, $J= 8,4$ Hz, 4 H) 3,57 (s ancho, 16 H)

(4-Mercaptofenil)(morfolino)metanona

Se añadió borohidruro sódico (139 mg) a una solución de (disulfanodiilbis(4,1-fenilen))bis(morfolinometaanona) (0,65 g) en etanol (10 ml) en atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se sofocó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El etanol se eliminó mediante destilación y la solución acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío.

Rendimiento 300 mg (bruto)

RMN H^1 (400 MHz, cloroformo- d) ppm 7,30 (s ancho, 5 H) 3,68 (s ancho, 8 H)

4,5-Diisopropoxi-2-((4-(morfolino-4-carbonil)fenil)tio)isofalónitrilo

El 2-bromo-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo (270 mg) y (4-mercaptofenil)(morfolino)metanona (187 mg) se disolvieron en tolueno seco (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron diisopropilamina (0,23 ml), DPEfos (34 mg) y $Pd_2(Dba)_3$ (38 mg). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Se añadió agua para interrumpir la reacción y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento: 200 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,06 (s, 1 H) 7,39 (d, $J= 8,4$ Hz, 2 H) 7,22 (d, $J= 8,4$ Hz, 2 H) 4,79-4,92 (m, 2 H) 3,57 (s ancho, 8 H) 1,34 (d, $J= 6,4$ Hz, 6 H) 1,30 (d, $J= 6,0$ Hz, 6 H)

4,5-Dihidroxi-2-((4-(morfolino-4-carbonil)fenil)tio)isofalónitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-diisopropoxi-2-((4-(morfolino-4-carbonil)fenil)tio)isofalónitrilo (160 mg) en lugar de 4-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(2,2,2-trifluoroetil)bencil)isofalónitrilo como se describe en el Ejemplo 221. Rendimiento: 60 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,36-7,40 (m, 3 H) 7,18 (d, $J= 8,4$ Hz, 2 H) 3,56 (s ancho, 8 H)

Ejemplo 224: 4,5-Dihidroxi-2-(metil(p-tolil)amino)isofalónitrilo

4,5-Diisopropoxi-2-(metil(p-tolil)amino)isofalónitrilo

Se añadieron N,4-dimetilanilina (124 mg), acetato de paladio(II) (21 mg), rac-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno (87 mg) y carbonato de cesio (911 mg) a una solución de 2-bromo-4,5-diisopropoxiisofalónitrilo (300 mg) en THF (15 ml) en atmósfera de argón y se calentó a 75°C durante 16 h. La reacción se sofocó con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna. Rendimiento: 130 mg

RMN H^1 (400 MHz, cloroformo- d) ppm 7,24 (s, 1 H) 7,04 (d, $J= 8,4$ Hz, 2 H) 6,56 (d, $J= 8,4$ Hz, 2 H) 4,86-4,92 (m, 1 H) 4,53-4,58 (m, 1 H) 3,39 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 1,34-1,41 (m, 12 H)

4,5-Dihidroxi-2-(metil(p-tolil)amino)isofalónitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-diisopropoxi-2-(metil(p-tolil)amino)isofalónitrilo (120 mg) en lugar de 4-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(2,2,2-trifluoroetil)bencil)isofalónitrilo como se describe en el Ejemplo 221. El 4,5-dihidroxi-2-(metil(p-tolil)amino)isofalónitrilo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento 35 mg

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,29 (s, 1 H) 7,00 (d, $J= 8,4$ Hz, 2 H) 6,46 (d, $J= 8,4$ Hz, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 2,20

(s, 3 H)

Ejemplo 225: 4,5-Dihidroxi-2-((6 metoxinaftalen-2-il)-metil)isofaltonitrilo

5 6-Metoxi-2-naftaldehído

Se añadió lentamente n-butil-litio (18,5 ml) a una solución de 2-bromo-6-metoxinaftaleno (10,0 g) en éter dietílico (200 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadió DMF (3,25 ml) gota a gota y la mezcla se agitó de nuevo durante 30 min. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a 0°C. La reacción se sofocó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a 40°C a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna. Rendimiento: 7,4 g

RMN H¹ (400 MHz, cloroformo-*d*) ppm 10,10 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 7,88-7,94 (m, 2 H) 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H) 7,15-7,24 (m, 2 H) 3,91 (s, 3 H)

15 (6-Metoxinaftalen-2-il)metanol

Se añadió borohidruro de sodio (1,8 g) en porciones a una solución de 6-metoxi-2-naftaldehído (7,4 g) en metanol (80 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y la reacción se sofocó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El metanol se eliminó a vacío y la solución acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a 40°C a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento: 7,1 g

RMN H¹ (400 MHz, cloroformo-*d*) ppm 7,72-7,77 (m, 3 H) 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H) 7,09-7,19 (m, 2 H) 4,82 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 1,70 (t, *J* = 6,0 Hz, 1 H)

25 2-(Clorometil)-6-metoxinaftaleno

El 2-(clorometil)-6-metoxi-naftaleno se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 221 a partir de (6-metoxinaftalen-2-il)metanol (6,0 g) y pentacloruro de fósforo (9,95 g). Rendimiento: 5,0 g

RMN H¹ (400 MHz, cloroformo-*d*) ppm 7,71-7,79 (m, 3 H) 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H) 7,12-7,18 (m, 2 H) 4,74 (s, 2 H) 3,93 (s, 3 H)

2-((6-Metoxinaftalen-2-il)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

El 2-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 221 a partir de 2-(clorometil)-6-metoxinaftaleno (15,2 g) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (16,0 ml). Rendimiento: 18,9 g

RMN H¹ (400 MHz, cloroformo-*d*) ppm 7,60-7,68 (m, 2 H) 7,55 (s, 1 H) 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H) 7,7-7,10 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 2,42 (s, 2 H) 1,23 (s, 12 H)

40 5-(Benciloxi)-4-hidroxi-2-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)isofaltonitrilo

El 2-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (700 mg), complejo de Pd(dppf)Cl₂ con CH₂Cl₂ (1:1) (83 mg) y carbonato de sodio (493 mg) se añadieron a una solución de 5-(benciloxi)-2-bromo-4-hidroxiisofaltonitrilo (300 mg) en isopropanol (2,5 ml) y agua (10 ml) en atmósfera de nitrógeno y se sometieron a reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El producto filtrado se evaporó hasta sequedad. La masa de reacción en bruto se aciduló con HCl 1 N y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento 450 mg (bruto)

RMN H¹ (400 MHz, cloroformo-*d*) ppm 7,63-7,73 (m, 3 H) 7,37-7,48 (m, 6 H) 7,27 (s, 1 H) 7,08-7,14 (m, 2 H) 6,86 (s ancho, 1 H) 5,15 (s, 2 H) 4,43 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H)

4,5-Dihidroxi-2-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)isofaltonitrilo

Se añadió paladio sobre carbono (10%, 300 mg) a una solución de 5-(benciloxi)-4-hidroxi-2-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)isofaltonitrilo (450 mg) en etanol (20 ml) y se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa. Rendimiento 75 mg

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,72-7,79 (m, 2 H) 7,50 (s, 1 H) 7,26-7,33 (m, 3 H) 7,13 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1 H) 4,28 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H)

Como ya se ha mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula I muestran propiedades farmacológicas

interesantes, a saber exhiben actividad de inhibición de COMT y proporcionan en la terapia de levodopa una concentración de levodopa mejorada en plasma. Dichas propiedades se demuestran con las pruebas farmacológicas presentadas a continuación.

5 Experimento 1: Determinación de la actividad inhibidora de COMT *in vitro*

La potencia inhibidora se determinó midiendo la actividad de COMT soluble humana recombinante (S-COMT) a diversas concentraciones de compuesto. Las mediciones de la actividad de la COMT se realizaron de acuerdo con el método publicado por Kurkela, M. et al. en *Analytical Biochemistry*, 331 (2004)198, con ligeras modificaciones de acuerdo con el Análisis 1 o el Análisis 2 descritos a continuación.

Análisis 1

La S-COMT humana recombinante (12 nM) se preincubó con el inhibidor de la COMT y S-adenosil-L-metionina 400 μ M en tampón Na_2HPO_4 100 mM, pH 7,4, que contenía MgCl_2 5 mM durante 60 minutos a 37°C. La reacción se inició con la adición de la esculetina sustrato para una concentración final de 2 M y la producción de esculetina O-metilada fue seguida con el lector de placas de fluorescencia FlexStation (Molecular Probes, EE.UU.) utilizando excitación a 355 nm y emisión a 460 nm. La constante de disociación del inhibidor, K_i , de los compuestos estudiados se calculó utilizando la ecuación de Morrison, que toma en consideración la inhibición de la unión fuerte (Copeland, R. A. Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery: A Guide for Medicinal Chemists y Pharmacologists, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, 2005, págs. 185-187):

$$\frac{v_i}{v_0} = 1 - \frac{(E + I + K_i) - \sqrt{(E + I + K_i)^2 - 4E \cdot I}}{2E}$$

en donde v_0 y v_i son las velocidades de reacción en la ausencia y presencia, respectivamente, del inhibidor, E es la concentración de enzima activa, e I es la concentración de inhibidor. Los datos se analizaron con el soporte lógico GraphPad Prism versión 4.00 (GraphPad Software, San Diego, CA, EE.UU.).

Análisis 2

La S-COMT humana recombinante (0,8 nM) se incubó con el inhibidor de la COMT y S-adenosil-L-metionina 200 μ M en tampón Na_2HPO_4 100 mM, pH 7,4, que contenía MgCl_2 5 mM durante 30 min a 37°C. La reacción se inició con la adición de esculetina para una concentración final de 0,5 M y la mezcla de reacción con un volumen total de 200 μ l se incubó durante 30 min a 37°C. La reacción se detuvo con 20 μ l de HClO_4 4 M y la proteína precipitada se retiró mediante una placa Sirocco de precipitación de proteínas (centrifugada a 4°C durante 10 min a 3000 g). La esculetina O-metilada se detectó mediante HPLC Waters HT Alliance con un detector de fluorescencia Waters 474 (Ex 460 nm, Em 460 nm, Ganancia 100). Los analitos se separaron isocráticamente utilizando Na_2HPO_4 0,1 M, ácido cítrico 20 mM, EDTA 0,15 mM, pH 3,2, en metanol al 40% como fase móvil y una columna Waters Spherisorb ODS2 (3 m, 4,6 mm x 100 mm). Las concentraciones de esculetina O-metilada se calcularon en función de la curva patrón y los valores de K_i se calcularon utilizando la ecuación de Morrison como en el Análisis 1.

Los resultados de la determinación de la actividad inhibidora de COMT *in vitro* se muestran en la Tabla 1. Los resultados muestran que los compuestos de fórmula I son capaces de inhibir la actividad de la COMT *in vitro*.

45 Tabla 1. actividad inhibidora de COMT *in vitro*.

Compuesto	K_i /nM	Método
Compuesto del Ejemplo 5	0,84	Análisis 1
Compuesto del Ejemplo 23	0,19	Análisis 1
Compuesto del Ejemplo 26	0,12	Análisis 1
Compuesto del Ejemplo 32	2,0	Análisis 1
Compuesto del Ejemplo 38	9,5	Análisis 1
Compuesto del Ejemplo 45	8,2	Análisis 1
Compuesto del Ejemplo 74	2,0	Análisis 1
Compuesto del Ejemplo 76	3,3	Análisis 1

<i>Compuesto</i>	<i>K_f/nM</i>	<i>Método</i>
Compuesto del Ejemplo 89	2,0	Análisis 1
Compuesto del Ejemplo 100	6,5	Análisis 1
Compuesto del Ejemplo 118	0,33	Ensayo 2
Compuesto del Ejemplo 121	18	Análisis 1
Compuesto del Ejemplo 122	1,5	Análisis 1
Compuesto del Ejemplo 144	0,7	Ensayo 2
Compuesto del Ejemplo 152	1,6	Ensayo 2
Compuesto del Ejemplo 153	0,4	Ensayo 2
Compuesto del Ejemplo 154	1,3	Ensayo 2
Compuesto del Ejemplo 156	0,26	Ensayo 2
Compuesto del Ejemplo 158	0,53	Ensayo 2
Compuesto del Ejemplo 159	0,94	Ensayo 2
Compuesto del Ejemplo 160	0,7	Ensayo 2
Compuesto del Ejemplo 161	0,3	Ensayo 2
Compuesto del Ejemplo 164	0,2	Ensayo 2
Compuesto del Ejemplo 167	0,3	Ensayo 2
Compuesto del Ejemplo 171	0,9	Ensayo 2
Compuesto del Ejemplo 172	0,2	Ensayo 2
Compuesto del Ejemplo 174	0,5	Ensayo 2
Compuesto del Ejemplo 177	0,8	Ensayo 2
Compuesto del Ejemplo 180	0,5	Ensayo 2
Compuesto del Ejemplo 187	3,2	Análisis 1
Compuesto del Ejemplo 191	2,9	Análisis 1
Compuesto del Ejemplo 209	0,1	Ensayo 2

Experimento 2: Determinación de la concentración de levodopa en plasma de rata

5 La concentración Levodopa en plasma de rata se determinó sustancialmente como describen, p. ej. Kim, T. K. et al. en European Journal of Pharmaceutical Sciences, 38 (2009) 525. Los estudios se realizaron en ratas Wistar macho
adultas. El inhibidor de la COMT se dosificó por vía oral a lo largo de un rango de dosis y se eligieron varios puntos
horarios de muestreo entre 0 min y 300 min después de la administración del fármaco (levodopa + carbidopa e
inhibidor de COMT). Las muestras de sangre se recogieron mediante punción cardíaca bajo anestesia de CO₂ en
10 tubos de K₂EDTA refrigerados previamente y mantenidos en hielo hasta la separación del plasma por centrifugación.
Para el análisis de la levodopa, se pipetearon sin demora 75 µl de plasma separado a tubos de polipropileno
refrigerados previamente que contenían un agente conservante. Todas las muestras se almacenaron a -80°C hasta
su análisis nominal. Los niveles plasmáticos de levodopa se determinaron mediante LC-MS/MS (o HPLC). Se
utilizaron métodos farmacocinéticos convencionales para evaluar los datos de concentración - tiempo mediante
15 modelado de análisis no compartimental. Los análisis se realizaron utilizando WinNonlin® Professional v. 5.0.1.

Los resultados de la determinación de la concentración de levodopa en plasma de rata se muestran en la Tabla 2.
Los resultados muestran que los compuestos de fórmula I proporcionan una concentración de levodopa en plasma
mejorada.

20 Tabla 2. Concentración relativa de levodopa en plasma de rata (entacapona = 1,00).

<i>Compuesto</i>	<i>Concentración relativa de levodopa</i>
------------------	---

<i>Compuesto</i>	<i>Concentración relativa de levodopa</i>
Compuesto del Ejemplo 1	1,65
Compuesto del Ejemplo 6	1,64
Compuesto del Ejemplo 23	1,34
Compuesto del Ejemplo 28	2,69
Compuesto del Ejemplo 55	1,31
Compuesto del Ejemplo 60	1,13
Compuesto del Ejemplo 87	1,51
Compuesto del Ejemplo 92	1,42
Entacapona	1,00

- 5 Los compuestos de fórmula I exhiben actividad inhibidora de COMT. La presente invención proporciona compuestos para su uso como un medicamento. También se proporcionan compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que se indica que un agente inhibidor de la COMT es útil. Además, se describe un método para el tratamiento de una enfermedad o afección en la que se indica que un agente inhibidor de la COMT es útil. En dicho método, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I se administra a un mamífero, p. ej., humano, que necesite tal tratamiento.
- 10 En una realización de la invención, la enfermedad en la que se indica que un agente inhibidor de la COMT es útil es la enfermedad de Parkinson.
- En un aspecto se describe la potenciación de la terapia con un precursor de dopamina, p. ej., levodopa.
- 15 Los compuestos de fórmula I se pueden administrar, p. ej., por vía enteral, tópica o parenteral por medio de cualquier formulación farmacéutica útil para dicha administración y que comprende como ingrediente activo al menos un compuesto de fórmula I en cantidades farmacéuticamente aceptables y eficaces junto con diluyentes, portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica.
- 20 La dosis terapéutica que se debe administrar a un paciente que necesite el tratamiento variará dependiendo del compuesto que se esté administrando, la edad y el sexo del sujeto que se vaya a tratar, la afección concreta que esté siendo tratada, así como la ruta y el método de administración, y es determinada fácilmente por un experto en la técnica. En consecuencia, la dosis típica para la administración oral es de 5 µg/kg a 100 mg/kg por día y para la administración parenteral de 0,5 µg/kg a 10 mg/kg para un mamífero adulto.
- 25 Los compuestos de acuerdo con esta invención se administran a un paciente tal cual o combinados con uno o más de otros ingredientes activos y/o excipientes farmacéuticos adecuados. El último grupo comprende excipientes y coadyuvantes de formulación utilizados convencionalmente, tales como cargas, aglutinantes, agentes disgregantes, lubricantes, disolventes, agentes formadores de gel, emulgentes, estabilizantes, colorantes y/o conservantes.
- 30 Los compuestos de fórmula I se formulan en formas de dosificación utilizando los métodos de fabricación farmacéuticas conocidos comúnmente. Las formas de dosificación pueden ser, por ejemplo comprimidos, cápsulas, gránulos, supositorios, emulsiones, suspensiones o soluciones. Dependiendo de la vía de administración y la forma galénica, la cantidad del ingrediente activo en una formulación puede variar normalmente entre 0,01% y 100% (p/p).
- 35 Para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, los compuestos de fórmula I se pueden administrar junto con levodopa u otro precursor de dopamina, cada uno en su propia composición o combinados en una sola composición. También puede estar presente un inhibidor de la dopa descarboxilasa (DDC), tales como benserazida o carbidopa, y/o un inhibidor monoamina oxidasa de tipo B (MAO-B), tal como lazabemida, rasagilina, selegilina o safinamida. La cantidad de levodopa puede ser de 50 mg a 400 mg, p. ej., de 50 mg a 300 mg, tal como de 50 mg a 200 mg. La cantidad de carbidopa puede ser de 5 mg a 200 mg, p. ej., de 10 mg a 150 mg, tal como de 20 mg a 110 mg.
- 40 Si no se combinan todos los ingredientes activos en una sola composición, la cantidad de administraciones diarias de los ingredientes activos puede variar. Por ejemplo, la composición que comprende un compuesto de fórmula I puede administrarse una vez al día y la composición que comprende un precursor de la dopamina y un inhibidor de DDC se puede administrar tres veces al día.
- 45

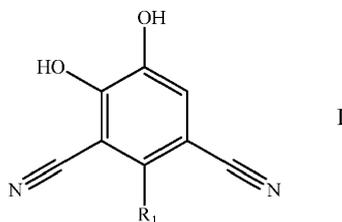
El inhibidor de DDC y el precursor de la dopamina, tal como levodopa, se administran típicamente en una razón de 1:1 a 1:40, p. ej. de 1:4 a 1:10.

5 La dosis diaria de lazabemida es típicamente de 100 mg a 800 mg, p. ej., de 100 mg a 200 mg, dividida en 1 a 10 dosis individuales, p. ej., 1 a 2 dosis individuales. La dosis diaria de rasagilina es típicamente de 0,1 mg a 5 mg, p. ej., de 0,5 mg a 2 mg, dividida en 1 a 10 dosis individuales, p. ej., de 1 a 2 dosis individuales. La dosis diaria de safinamida es típicamente de 10 mg a 600 mg, p. ej., de 50 mg a 150 mg, dividida en 1 a 10 dosis individuales, p. ej., de 1 a 2 dosis individuales. La dosis diaria de selegilina es típicamente de 1 mg a 20 mg, p. ej., de 2 mg a 10 mg, dividida en 1 a 10 dosis individuales, p. ej., de 1 a 2 dosis individuales.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



5

en donde

10

15

20

25

30

35

40

45

R₁ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalqueno C₄-C₁₀, arilo, (R₂)₂C=C-, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-S, cicloalquenoil(C₄-C₁₀)-oxi, cicloalquenoil(C₄-C₁₀)-S-, ariloxi, aril-S-, heteroariloxi, heteroaril-S-, (R₃)₂N-, (R₄)₂C=N-, heterociclilo, heteroarilo, arilalquilo C₁-C₆, (1-amino-1-carboximetil)-alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-alquilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-S-alquilo C₁-C₆, (R₃)₂N-alquilo C₁-C₆, heterociclilalquilo C₁-C₆, carboxialqueno C₂-C₆, cicloalquil(C₃-C₇)-alqueno C₂-C₆, arilalqueno C₂-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-alqueno C₂-C₆, heterociclilalqueno C₂-C₆, heteroarilalqueno C₂-C₆, carboxialquino C₂-C₆, cicloalquil(C₃-C₇)-alquino C₂-C₆, arilalquino C₂-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-alquino C₂-C₆, heterociclilalquino C₂-C₆, heteroarilalquino C₂-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-(C=O)-O-, R₅-(S=O)-, R₅-(O=S=O)-, hidroxialcoxi(C₁-C₆)-alquilo C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-alqueno C₂-C₆ o alquil(C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo C₁-C₆, en donde dichos cicloalqueno C₄-C₁₀, arilo, heterociclilo, heteroarilo o cicloalquilo C₃-C₇ como tales o como parte de otro grupo están insustituídos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R₆;

R₂ es, independientemente en cada caso, carboxi o arilo, en donde dichos arilos están, independientemente en cada caso, insustituídos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R₆;

R₃ es, independientemente en cada caso, H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ o alcoxi(C₁-C₆)-alquilo C₁-C₆, en donde dichos cicloalquilo C₃-C₇ o arilo como tales o como parte de otros grupos están, independientemente en cada caso, insustituídos o sustituidos con 1 sustituyente que es alquilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₆) o hidroxialquilo C₁-C₆;

R₄ es, independientemente en cada caso, H o arilo, en donde dichos arilos están, independientemente en cada caso, insustituídos o sustituidos con 1 sustituyente que es alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi(C₁-C₆);

R₅ es alquilo C₁-C₆, arilo, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, en donde dicho arilo está insustituído o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R₆;

R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, carboxi, ciano, arilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-S, cicloalquenoil(C₄-C₁₀)-oxi, cicloalquenoil(C₄-C₁₀)-S-, ariloxi, aril-S-, heteroariloxi, heteroaril-S-, (R₇)₂N-, heteroarilo, carboxialquilo C₁-C₆, arilalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-alquilo C₁-C₆, heterociclilalquilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-(C=O)-, alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-, heterociclil-(C=O)-, (R₇)₂N-(C=O)-, haloalcoxi C₁-C₆, R₈-(S=O)-, R₈-(O=S=O)-, alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-alquilo C₁-C₆, (R₇)₂N-(C=O)-alquilo C₁-C₆ o alcoxi(C₁-C₆)-alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-, en donde dichos arilo, heteroarilo o heterociclilo como tales o como parte de otros grupos están, independientemente en cada caso, insustituídos o sustituidos con 1 sustituyente que es alquilo C₁-C₆;

o R₆ y R₆ anclados ambos al mismo átomo de carbono anular forman, junto con el átomo de carbono anular al que están anclados, un grupo -(C=O)-;

R₇ es, independientemente en cada caso, H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ o carboxialquilo C₁-C₆, en donde dicho cicloalquilo C₃-C₇ está, independientemente en cada caso, insustituído o sustituido con 1 sustituyente que es alquilo C₁-C₆; R₈ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₆) o (R₉)₂N-;

R₉ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆;

o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

50

55

R₁ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalqueno C₄-C₁₀, arilo, halógeno, hidroxilo, cicloalquenoil(C₄-C₁₀)-oxi, ariloxi, aril-S-, heteroaril-S-, (R₃)₂N-, (R₄)₂C=N-, heterociclilo, heteroarilo, arilalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, (R₃)₂N-alquilo C₁-C₆, heterociclilalquilo C₁-C₆, carboxialqueno C₂-C₆, cicloalquil(C₃-C₇)-alqueno C₂-C₆, arilalqueno C₂-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-alqueno C₂-C₆, heteroarilalqueno C₂-C₆, arilalquino C₂-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-alquino C₂-C₆, R₅-(S=O)-, R₅-(O=S=O)- o alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-alqueno C₂-C₆, en donde dichos cicloalqueno C₄-C₁₀, arilo, heterociclilo, heteroarilo o cicloalquilo C₃-C₇ como tales o como parte de otro grupo están insustituídos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R₆;

R₃ es, independientemente en cada caso, H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ o alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, en donde dichos cicloalquilo C₃-C₇ o arilo como tales o como parte de otro grupo están insustituídos o sustituidos con 1 sustituyente que es alquilo C₁-C₆;

R₄ es, independientemente en cada caso, H o arilo, en donde dicho arilo está, independientemente en cada caso, sustituido con 1 sustituyente que es alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi(C₁-C₆);

R₅ es arilo, en donde dicho arilo está sustituido con 1 sustituyente R₆;

R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, carboxi, ciano, arilo, halógeno, hidroxil, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-S, ariloxi, heteroarilo, carboxialquilo C₁-C₆, arilalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, heterociclilalquilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-(C=O)-, alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-, heterociclii-(C=O)-, (R₇)₂N-(C=O)-, haloalcoxi C₁-C₆, R₈-(O=S=O)-, alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-alquilo C₁-C₆, (R₇)₂N-(C=O)-alquilo C₁-C₆ o alcoxi(C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-, en donde dichos arilo, heteroarilo o heterociclii como tales o como parte de otros grupos están, independientemente en cada caso, insustituídos o sustituidos con 1 sustituyente que es alquilo C₁-C₆;

o R₆ y R₆ anclados ambos al mismo átomo de carbono anular forman, junto con el átomo de carbono anular al que están anclados, un grupo -(C=O)-;

R₇ es, independientemente en cada caso, H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ o carboxialquilo C₁-C₆, en donde dicho cicloalquilo C₃-C₇ está insustituído;

R₈ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆ o (R₉)₂N-;

R₉ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde

R₁ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalqueno C₄-C₁₀, arilo, halógeno, cicloalqueni(C₄-C₁₀)oxi, ariloxi, aril-S-, heteroaril-S-, (R₃)₂N-, (R₄)₂C=N-, heterociclii, heteroarilo, arilalquilo C₁-C₆, (R₃)₂N-alquilo C₁-C₆, carboxialqueno C₂-C₆, cicloalquil(C₃-C₇)alqueno C₂-C₆ o arilalqueno C₂-C₆, en donde dichos cicloalqueno C₄-C₁₀, arilo, heterociclii, heteroarilo o cicloalquilo C₃-C₇ como tales o como parte de otro grupo están insustituídos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R₆;

R₃ es, independientemente en cada caso, H, alquilo C₁-C₆ o alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆;

R₄ es, independientemente en cada caso, H o arilo, en donde dicho arilo está, independientemente en cada caso, sustituido con 1 sustituyente que es alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi(C₁-C₆);

R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆, ciano, arilo, halógeno, hidroxil, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-S, carboxialquilo C₁-C₆, arilalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, heterociclii-(C=O)-, (R₇)₂N-(C=O)-R₈-(O=S=O)- o alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-alquilo C₁-C₆, en donde dichos arilo o heterociclii como tales o como parte de otro grupo están insustituídos;

R₇ es, independientemente en cada caso, H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, en donde dicho cicloalquilo C₃-C₇ está insustituído;

R₈ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆ o (R₉)₂N-;

R₉ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde

R₁ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, arilo, halógeno, ariloxi, aril-S-, (R₃)₂N-, (R₄)₂C=N-, heterociclii, heteroarilo, arilalquilo C₁-C₆, cicloalquil(C₃-C₇)alqueno C₂-C₆ o arilalqueno C₂-C₆, en donde dichos arilo, heterociclii, heteroarilo o cicloalquilo C₃-C₇ como tales o como parte de otro grupo están insustituídos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R₆;

R₃ es, independientemente en cada caso, H o alquilo C₁-C₆;

R₄ es, independientemente en cada caso, H o arilo, en donde dicho arilo está, independientemente en cada caso, sustituido con 1 sustituyente que es alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi(C₁-C₆);

R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆, ciano, arilo, halógeno, hidroxil, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-S, carboxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, heterociclii-(C=O)-, (R₇)₂N-(C=O)- o R₈-(O=S=O)-, en donde dichos arilo o heterociclii como tales o como parte de otro grupo están insustituídos;

R₇ es, independientemente en cada caso, H o alquilo C₁-C₆;

R₈ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde

R₁ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, arilo, halógeno, ariloxi, aril-S-, (R₃)₂N-, heterociclii, heteroarilo, arilalquilo C₁-C₆ o arilalqueno C₂-C₆, en donde dichos arilo, heterociclii o heteroarilo como tales o como parte de otro grupo están insustituídos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R₆;

R₃ es, independientemente en cada caso, H o alquilo C₁-C₆;

R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆, halógeno, hidroxil, alcoxi C₁-C₆, carboxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o (R₇)₂N-(C=O)-;

R₇ es, independientemente en cada caso, H o alquilo C₁-C₆.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde
 R₁ es alqueno C₂-C₆, arilo, halógeno, ariloxi, aril-S-, (R₃)₂N-, heteroarilo, arilalquilo C₁-C₆ o arilalqueno C₂-C₆, en donde dichos arilo o heteroarilo como tales o como parte de otro grupo están insustituídos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R₆;
- 5 R₃ es, independientemente en cada caso, H o alquilo C₁-C₆;
 R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi C₁-C₆, carboxialquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde
 10 R₁ es alqueno C₂-C₆, arilo, halógeno, aril-S-, heteroarilo o arilalquilo C₁-C₆, en donde dichos arilo o heteroarilo como tales o como parte de otro grupo están insustituídos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R₆;
 R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi(C₁-C₆).
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde
 15 R₁ es alqueno C₂-C₆, halógeno, aril-S- o arilalquilo C₁-C₆, en donde dicho arilo como parte de otro grupo está insustituído o sustituido con 1 o 2 sustituyentes R₆;
 R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi(C₁-C₆).
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde
 20 R₁ es alqueno C₂-C₆, arilo, aril-S-, heteroarilo o arilalquilo C₁-C₆, en donde dichos arilo o heteroarilo como tales o como parte de otro grupo están sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R₆;
 R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆ o alcoxi(C₁-C₆).
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde
 25 R₁ es alqueno C₂-C₆, aril-S- o arilalquilo C₁-C₆, en donde dicho arilo como parte de otro grupo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes R₆;
 R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆ o alcoxi(C₁-C₆).
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R₁ es alqueno C₂-C₆.
- 30 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde
 R₁ es arilo, en donde dicho arilo está insustituído o sustituido con 1 o 2 sustituyentes R₆;
 R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi(C₁-C₆).
- 35 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde
 R₁ es aril-S-, en donde dicho arilo está insustituído o sustituido con 1 o 2 sustituyentes R₆;
 R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi(C₁-C₆).
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde
 40 R₁ es heteroarilo, en donde dicho heteroarilo está insustituído o sustituido con 1 o 2 sustituyentes R₆;
 R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi(C₁-C₆).
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde
 45 R₁ es arilalquilo C₁-C₆, en donde dicho arilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes R₆;
 R₆ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆ o alcoxi(C₁-C₆).
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 2-bromo-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(feniletinil)isofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(prop-1-inil)isofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)isofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(tiofen-2-il)isofaltonitrilo, 2-(furan-2-il)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 3',4',5'-trifluoro-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(naftalen-1-il)isofaltonitrilo, 4'-terc-butil-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-(hidroximetil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(naftalen-2-il)isofaltonitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-(isopropiltio)bifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-(metiltio)bifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-isopropoxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 4'-(etil-tio)-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-isopropoxi-3',5'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, 4'-butil-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-2',4',5'-trimetilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-2',5'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, 2-ciclohexenil-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 3'-etil-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxibifenil-2,4',6'-tricarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-(isopropilsulfonil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo, 2',6'-diciano-3',4'-dihidroxi-N,N-dimetilbifenil-4-sulfonamida, (E)-4,5-dihidroxi-2-(pent-1-enil)isofaltonitrilo, ácido 2',6'-diciano-3',4'-dihidroxibifenil-3-carboxílico, 3,4-dihidroxi-4'-(1-metoxietil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo, (E)-2-(3,3-dimetilbut-1-enil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 3,4-dihidroxi-2'-metilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, (E)-2-(2-ciclohexilvinil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, (Z)-4,5-dihidroxi-2-(prop-1-enil)isofaltonitrilo, ácido 3-(2',6'-diciano-3',4'-dihidroxibifenil-4-il)propanoico, 3,4-dihidroxi-3'-(hidroximetil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-3'-(metoximetil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo, 2',6'-diciano-3',4'-dihidroxi-N,N-dipropilbifenil-4-carboxamida, (E)-4,5-dihidroxi-

2-(prop-1-enil)isofaltonitrilo, 3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3',4'-dicloro-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-3'-(trifluorometil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo, 2-(furan-3-il)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-(trifluorometil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(tiofen-3-il)isofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(5-metilfuran-2-il)isofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(5-metiltiofen-2-il)isofaltonitrilo, 2-bencil-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 2-(benzofuran-2-il)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 2-(5-clorotiofen-2-il)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 2-(benzo[b]tiofen-2-il)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, (E)-4,5-dihidroxi-2-estirilisofaltonitrilo, 4'-etil-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-3',5'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(feniltio)isofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(p-toliltio)isofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(4-metilbencil)isofaltonitrilo, 2-(4-fluorobencil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(4-hidroxibencil)isofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(2-metoxibencil)isofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(4-(trifluorometoxi)bencil)isofaltonitrilo, 2-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 2-(2-fluorobencil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(2-metilbencil)isofaltonitrilo, 2-(2,5-dimetilbencil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 2-(3-fluoro-5-metilbencil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, ácido 3-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)benzoico, 2-(4-fluoro-3-metilbencil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(3-metilbencil)isofaltonitrilo, 2-(5-fluoro-2-metoxibencil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 2-(3,5-dimetilbencil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(4-isopropilbencil)isofaltonitrilo, 2-(4-etilbencil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(naftalen-1-ilmetil)isofaltonitrilo, ácido 5-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)-2-hidroxibenzoico, 2-(2,4-dimetilbencil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 2-ciclopentenil-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, ácido (E)-3-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifenil)acrílico, (E)-4,5-dihidroxi-2-(3-metoxiprop-1-enil)isofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)isofaltonitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-(morfolino-4-carbonil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo, 2-(5'-hexil-2,2'-bitiofen-5-il)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 2-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 2-(5-hexiltiofen-2-il)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, (Z)-2-(but-2-enil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(3-metilbut-2-enil)isofaltonitrilo, (E)-2-(but-2-enil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-metilisofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(2-metilprop-1-enil)isofaltonitrilo, 3,4-dihidroxi-3'-metilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-vinilisofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(prop-1-en-2-il)isofaltonitrilo, 2-(2-etoxitiazol-5-il)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 2-alil-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 3'-(terc-butoximetil)-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 2',6'-diciano-3',4'-dihidroxibifenil-3-carboxilato de terc-butilo, 3,4-dihidroxibifenil-2,3',6'-tricarbonitrilo, 2',6'-diciano-3',4'-dihidroxi-N,N-dipropilbifenil-3-carboxamida, 2',6'-diciano-N-ciclohexil-3',4'-dihidroxibifenil-4-carboxamida, 2',6'-diciano-N-ciclohexil-3',4'-dihidroxibifenil-3-carboxamida, 2',6'-diciano-N,N-dietil-3',4'-dihidroxibifenil-4-carboxamida, 2',6'-diciano-N,N-dietil-3',4'-dihidroxibifenil-3-carboxamida, 2',6'-diciano-N-etil-3',4'-dihidroxibifenil-3-carboxamida, 2',6'-diciano-3',4'-dihidroxi-N,N-dimetilbifenil-3-carboxamida, 4'-fluoro-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3',4'-difluoro-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 4'-fluoro-3,3',4'-trihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, (E)-4,5-dihidroxi-2-(3-fenilprop-1-enil)isofaltonitrilo, 4'-fluoro-3,4-dihidroxi-3'-metoxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, ácido 5-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifenil)tiofeno-2-carboxílico, 3,4-dihidroxi-4'-(metilsulfonil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-propoxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, ácido 2',6'-diciano-3',4'-dihidroxibifenil-4-carboxílico, 4'-cloro-3,4-dihidroxi-3'-metilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(5-feniltiofen-2-il)isofaltonitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-isopropilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-propilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(1-fenilvinil)isofaltonitrilo, ácido 2',6'-diciano-3',4'-dihidroxibifenil-2-carboxílico, ácido 4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)benzoico, (E)-4,5-dihidroxi-2-(4-metoxiestiril)isofaltonitrilo, 3,4-dihidroxi-3',4'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, (E)-4,5-dihidroxi-2-(4-metilestiril)isofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(6-hidroxinaftalen-2-il)isofaltonitrilo, 4'-fluoro-3,4-dihidroxi-3'-metilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(3-metilbut-2-en-2-il)isofaltonitrilo, 2-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 2-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, ácido 2-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)fenil)propanoico, (E)-2-(3-ciclopentilprop-1-enil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)isofaltonitrilo, ácido 2-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)acético, 4,5-dihidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(3-metoxiprop-1-enil)isofaltonitrilo, (E)-4,5-dihidroxi-2-(2-(tiofen-3-il)vinil)isofaltonitrilo, (E)-2-(2-ciclopropilvinil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 2',6'-diciano-3',4'-dihidroxibifenil-4-carboxamida, 3,4-dihidroxi-3',4'-dimetoxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-3'-isopropilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, 2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(6-metoxinaftalen-2-il)isofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(4-(hidroximetil)bencil)isofaltonitrilo, 2-(2,6-difluoro-3-metilbencil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(4-(trifluorometil)feniltio)isofaltonitrilo, 2-(2,4-dimetilfeniltio)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 3-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)fenil)propanoato de metilo, 4,5-dihidroxi-2-(p-toliloxi)isofaltonitrilo, (E)-2-(2,4-difluoroestiril)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, (E)-4,5-dihidroxi-2-(3-(trifluorometil)estiril)isofaltonitrilo, (E)-4,5-dihidroxi-2-(4-metilpent-1-enil)isofaltonitrilo, (E)-2-(3,5-difluoroestiril)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, ácido 2-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)fenil)acético, 2-(4-clorobencil)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-metilbifenil-2,6-dicarbonitrilo, ácido 3-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)fenil)propanoico, 4,5-dihidroxi-2-(4-(trifluorometil)bencil)isofaltonitrilo, (E)-4,5-dihidroxi-2-(4-(trifluorometil)estiril)isofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(p-tolilsulfonil)isofaltonitrilo, ácido 4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)benzoico, 2-(4-etilfeniltio)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 2-(4-clorofeniltio)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(o-toliltio)isofaltonitrilo, 4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)benzoato de metilo, 2-(2-clorofeniltio)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 2-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)benzoato de metilo, ácido 2-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)fenil)acético, ácido 2-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)benzoico, ácido 3-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)fenil)propanoico, 4,5-dihidroxi-2-(4-metoxifeniltio)isofaltonitrilo, 2-(4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)fenil)acetato de metilo, 4,5-dihidroxi-2-(3-metoxifeniltio)isofaltonitrilo, 4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifenoxi)benzoato de metilo, 4,5-dihidroxi-2-(piridin-4-iltio)isofaltonitrilo, ácido 3-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifeniltio)benzoico, 2-(4-cianofeniltio)-4,5-dihidroxiisofaltonitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(naftalen-2-iltio)isofaltonitrilo, 2-

- (4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxibencil)fenil)-N,N-dietilacetamida, 2-(4-etilfenoxi)-4,5-dihidroxiisofalconitrilo, 2-(4-acetilfenoxi)-4,5-dihidroxiisofalconitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)isofalconitrilo, ácido 2-(2',6'-diciano-3',4'-dihidroxibifenil-4-il)acético, 2-(2,4-dimetilfenoxi)-4,5-dihidroxiisofalconitrilo, 2-(4-clorofenoxi)-4,5-dihidroxiisofalconitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)isofalconitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(1H-inden-3-il)isofalconitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(morfolinometil)isofalconitrilo, hidrocloreuro de 2-((dietilamino)metil)-4,5-dihidroxiisofalconitrilo, hidrocloreuro de 4,5-dihidroxi-2-(((2-hidroxietil)amino)metil)isofalconitrilo (1:1), 4,5-dihidroxi-2-(3-hidroxipropil)isofalconitrilo, 2-amino-4,5-dihidroxiisofalconitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(pirrolidin-1-il)isofalconitrilo, 2-(2,6-dimetilmorfolino)-4,5-dihidroxiisofalconitrilo, 4,5-dihidroxi-2-morfolinoisofalconitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(isopropilamino)isofalconitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(3-metoxipropilamino)isofalconitrilo, 2,4,5-trihidroxiisofalconitrilo, 2-etil-4,5-dihidroxiisofalconitrilo, 3,4-dihidroxi-4'-metoxibifenil-2,6-dicarbonitrilo, 3,4-dihidroxi-3'-(morfolino-4-carbonil)bifenil-2,6-dicarbonitrilo, N-butil-2',6'-diciano-3',4'-dihidroxibifenil-4-carboxamida, 2-(3,3-dimetilbutil)-4,5-dihidroxiisofalconitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(piperidin-1-il)isofalconitrilo, 2-(hexilamino)-4,5-dihidroxiisofalconitrilo, 2-(ciclohexilamino)-4,5-dihidroxiisofalconitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(2-metoxietilamino)isofalconitrilo, 2-(4-bencilpiperidin-1-il)-4,5-dihidroxiisofalconitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(pentan-3-ilamino)isofalconitrilo, (E)-2-(4-etilbencilidenamino)-4,5-dihidroxiisofalconitrilo, (E)-4,5-dihidroxi-2-(4-metoxibencilidenamino)isofalconitrilo, (E)-2-(4-fluorobencilidenamino)-4,5-dihidroxiisofalconitrilo, 4,5-dihidroxi-2-tosilisofalconitrilo, ácido 4-(2,6-diciano-3,4-dihidroxifenoxi)benzoico, 2-(benzo[d]tiazol-2-iltio)-4,5-dihidroxiisofalconitrilo, 2-(4-fluorofeniltio)-4,5-dihidroxiisofalconitrilo, 2-(bifenil-4-ilmetil)-4,5-dihidroxiisofalconitrilo, 2-(4-cloro-2-metilbencil)-4,5-dihidroxiisofalconitrilo, 2-(2-etilbencil)-4,5-dihidroxiisofalconitrilo, 2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)-4,5-dihidroxiisofalconitrilo, enantiómero A de 4,5-dihidroxi-2-(p-tolilsulfinil)isofalconitrilo, enantiómero B de 4,5-dihidroxi-2-(p-tolilsulfinil)isofalconitrilo, 2-((ciclohexilmetil)amino)-4,5-dihidroxiisofalconitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(4-fenoxifeniltio)isofalconitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(piridin-3-il)isofalconitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(4-(2,2,2-trifluoroetil)bencil)isofalconitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(4-metil-2-(trifluorometil)bencil)isofalconitrilo, 4,5-dihidroxi-2-((4-(morfolino-4-carbonil)fenil)tio)isofalconitrilo, 4,5-dihidroxi-2-(metil(p-tolil)amino)isofalconitrilo o 4,5-dihidroxi-2-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)isofalconitrilo.
17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 4,5-dihidroxi-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)isofalconitrilo.
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 4'-terc-butil-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo.
19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 3,4-dihidroxi-2',5'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitrilo.
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es (E)-2-(3,3-dimetilbut-1-enil)-4,5-dihidroxiisofalconitrilo.
21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es (E)-4,5-dihidroxi-2-(prop-1-enil)isofalconitrilo.
22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 4'-etil-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitrilo.
23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 4,5-dihidroxi-2-(4-metilbencil)isofalconitrilo.
24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 4,5-dihidroxi-2-(2-metoxibencil)isofalconitrilo.
25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 2-(3,5-dimetilbencil)-4,5-dihidroxiisofalconitrilo.
26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 2-(4-etilbencil)-4,5-dihidroxiisofalconitrilo.
27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 4,5-dihidroxi-2-(2-metilprop-1-enil)isofalconitrilo.
28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 4,5-dihidroxi-2-vinilisofalconitrilo.
29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 4,5-dihidroxi-2-(prop-1-en-2-il)isofalconitrilo.

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 2-(2-etoxitiazol-5-il)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo.
- 5 31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 2-alil-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo.
32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 3,4-dihidroxi-4'-isopropilbifenil-2,6-dicarbonitrilo.
- 10 33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 3,4-dihidroxi-4'-propilbifenil-2,6-dicarbonitrilo.
34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 3,4-dihidroxi-3',4'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitrilo.
- 15 35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 2-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo.
36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 4,5-dihidroxi-2-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)isofalonnitrilo.
- 20 37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 3,4-dihidroxi-4'-metilbifenil-2,6-dicarbonitrilo.
38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 2-(4-etilfeniltio)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo.
- 25 39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 4,5-dihidroxi-2-(o-toliltio)isofalonnitrilo.
- 30 40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 4,5-dihidroxi-2-(4-metoxifeniltio)isofalonnitrilo.
41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 3,4-dihidroxi-4'-metoxibifenil-2,6-dicarbonitrilo.
- 35 42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 2-(2-etilbencil)-4,5-dihidroxiisofalonnitrilo.
43. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42 para su uso como medicamento.
44. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en las que se indica que es útil un agente para inhibir la COMT.
- 45 45. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, en donde la enfermedad es la enfermedad de Parkinson.
46. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42 y un portador, diluyente, excipiente o una mezcla de los mismos farmacéuticamente aceptables.
- 50 47. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 46, en donde la composición comprende adicionalmente al menos otro ingrediente activo.
48. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 47, en donde la composición comprende levodopa y carbidopa.
- 55