

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 490**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/06** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 209/44** (2006.01)

**A61K 31/4035** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.10.2015 PCT/EP2015/073057**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2016 WO16055482**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2015 E 15778906 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 3204374**

54 Título: **Derivados de isoindolina**

30 Prioridad:

**08.10.2014 EP 14188150**

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

**04.11.2019**

73 Titular/es:

**UCB BIOPHARMA SPRL (100.0%)**

**Allée de la Recherche 60**

**1070 Brussels, BE**

72 Inventor/es:

**SKOLC, DAVID;**

**ATES, ALI;**

**JNOFF, ERIC;**

**VALADE, ANNE;**

**MATHIEU, BENOÎT y**

**SANDS, ZARA**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 729 490 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de isoindolina

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a derivados de isoindolina y a su uso terapéutico. En particular, la presente invención se refiere a derivados sustituidos de isoindolina farmacológicamente activos. Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados sustituidos de 1,3-dihidroisoindolin-2(1*H*)-ilo. Los compuestos según la presente invención son moduladores alostéricos positivos de D1 y por consiguiente, útiles como agentes farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades en las que intervienen receptores D1.

**Antecedentes de la invención**

10 La monoamina dopamina actúa a través de dos familias de GPCR para modular la motricidad, los mecanismos de recompensa, los procesos cognitivos y otras funciones fisiológicas. Específicamente, la dopamina actúa sobre las neuronas a través receptores similares a D1, que comprenden los receptores de dopamina D1 y D5 que se acoplan principalmente a la proteína G G<sub>s</sub> para así estimular la producción de AMPc, y los receptores similares a D2, que comprenden los receptores D2, D3 y D4 que se acoplan a proteínas G G<sub>i/q</sub> y atenúan la producción de AMPc. Estos receptores se expresan ampliamente en diferentes regiones del cerebro. En particular, los receptores D1 están implicados en numerosas funciones fisiológicas y procesos de comportamiento. Por ejemplo, los receptores D1 están implicados en la plasticidad sináptica, la función cognitiva y la motricidad dirigida a un objetivo, pero también en procesos de recompensa. Debido a su papel en varios procesos fisiológicos/neurológicos, se ha atribuido a los receptores D1 la participación en diversos trastornos que incluyen síntomas cognitivos y negativos en la esquizofrenia, deterioro cognitivo relacionado con el tratamiento antipsicótico clásico, impulsividad, trastorno de la atención con hiperactividad (TDAH), enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento relacionados, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo leve (DCL), drogodependencia, trastornos del sueño y apatía.

25 El desarrollo de moléculas pequeñas biodisponibles por vía oral dirigidas específicamente a los receptores D1 ha resultado difícil. Los agonistas de D1 desarrollados hasta ahora se caracterizan por una fracción de catecol y, por tanto, su uso clínico se ha limitado a tratamientos invasivos. Conseguir la suficiente selectividad también ha sido problemático, debido al alto grado de homología del sitio de unión al ligando entre los subtipos de receptores de dopamina (p. ej., receptores de dopamina D1 y D5). Además, los agonistas de D1 están asociados con efectos adversos potencialmente limitantes que incluyen discinesia e hipotensión. Adicionalmente, el uso de agonistas de receptores D1 se ha asociado con el desarrollo de tolerancia en modelos animales.

35 Por lo tanto, existe la necesidad de diseñar nuevos agentes que no contengan una fracción de catecol y que puedan modular los receptores D1 en un sitio nuevo para mejorar la selectividad y reducir algunos efectos secundarios. Ha habido mucho interés en la identificación de moduladores alostéricos de GPCR, a la vez como herramientas para entender los mecanismos de los receptores y como agentes terapéuticos potenciales. Los GPCR representan la mayor familia de receptores de la superficie celular y un gran número de fármacos en el mercado activan o bloquean directamente las rutas de señalización mediadas por estos receptores. Sin embargo, para algunos GPCR (p. ej., receptores peptídicos), ha resultado problemático desarrollar pequeñas moléculas o conseguir la suficiente selectividad, debido al alto grado de homología del sitio de unión al ligando entre subtipos (p. ej., los receptores de dopamina D1 y D5 o D2 y D3). Por consiguiente, gran parte de la investigación sobre fármacos se ha reorientado a la identificación de moléculas pequeñas con sitios diana distintos de los del agonista natural ortostérico. Los ligandos que se unen a estos sitios inducen un cambio conformacional en los GPCR para así modular alostéricamente la función de los receptores. Los ligandos alostéricos tienen una gama de actividades diversa que incluye la capacidad de potenciar (modulador alostérico positivo, MAP) o atenuar (modulador alostérico negativo, MAN) los efectos del ligando endógeno, afectando su afinidad y/o eficacia. Además de la selectividad frente a subtipos, los moduladores alostéricos pueden presentar otras ventajas potenciales desde el punto de vista del descubrimiento de fármacos, tales como la falta de un efecto directo o eficacia intrínseca; la potenciación solamente del efecto del transmisor nativo donde y cuando se libera; la reducida propensión a inducir la desensibilización producida por una exposición constante a un agonista, así como la reducida propensión a inducir efectos secundarios relacionados con la diana.

**Compendio de la invención**

55 Los compuestos según la presente invención potencian el efecto de agonistas de D1 o de los ligandos endógenos de los receptores D1, es decir, dopamina, a través de un mecanismo alostérico y, por tanto, son moduladores alostéricos positivos de D1 (MAP D1).

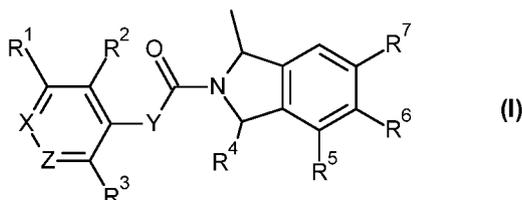
Por lo tanto, los compuestos según la presente invención, que son MAP D1, son útiles para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades en las que interviene D1. Tales enfermedades incluyen síntomas cognitivos y negativos en la esquizofrenia, deterioro cognitivo relacionado con el tratamiento antipsicótico clásico,

impulsividad, trastorno de la atención con hiperactividad (TDAH), enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento relacionados, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo leve (DCL), drogodependencia, trastornos del sueño y apatía.

- 5 La presente invención proporciona, en particular, derivados de isoindolina que son útiles para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades en las que intervienen receptores D1.

**Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona, como definen las reivindicaciones, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



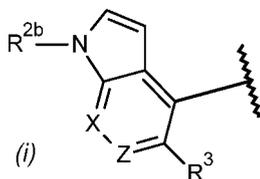
10

en donde

R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o hidroxilo; alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfanilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfinilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, (alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonil)amino o (alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonil)amino(alquilo C<sub>1-6</sub>), en que cualquiera de estos grupos puede estar sustituido con uno o más sustituyentes;

- 15 R<sup>2</sup> es hidrógeno, ciano, halógeno; o alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfanilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfinilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, (alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonil)amino, (alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonil)amino(alquilo C<sub>1-6</sub>), alquil(C<sub>1-6</sub>)amido, (alquil(C<sub>1-6</sub>)acil)amino, (alquil(C<sub>1-6</sub>)acil)amino(alquilo C<sub>1-6</sub>) o heteroarilo, en que cualquiera de estos grupos puede estar sustituido con uno o más sustituyentes; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están enlazados entre sí para formar con el grupo aromático adyacente un biciclo de la fórmula (i):



20

en donde R<sup>2b</sup> es hidrógeno o alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo;

R<sup>3</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o ciano;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, alcoxi(C<sub>1-6</sub>)carboniloxi o alquil(C<sub>1-6</sub>)aminocarboniloxi;

- 25 R<sup>5</sup> es hidrógeno, ciano, hidroxilo o nitro; o alquilo C<sub>1-6</sub>; o alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilamino; alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilamino(alquilo C<sub>1-6</sub>), heterociclo, alquil(C<sub>1-6</sub>)acilamino, alquil(C<sub>1-6</sub>)acilamino(alquilo C<sub>1-6</sub>); alquil(C<sub>1-6</sub>)ureidoalquilo C<sub>1-6</sub>; alquil(C<sub>1-6</sub>)carbamato(alquilo C<sub>1-6</sub>); amido; alcoxi(C<sub>1-6</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1-6</sub>)carboniloxi(alquilo C<sub>1-6</sub>); grupo amino; N-ciano-S-(alquil(C<sub>1-6</sub>))sulfonimidoilo, N,S-(dialquil(C<sub>1-6</sub>))sulfonimidoilo, aminosulfinilo; alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfinilo; aminosulfonilo; (dialquil(C<sub>1-6</sub>))(oxido)-λ<sup>6</sup>-sulfanilidenamino; amino(alquilo C<sub>1-6</sub>); amido(alquilo C<sub>1-6</sub>) o amido(alcoxi C<sub>1-6</sub>); en que cualquiera de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

30

R<sup>6</sup> es hidrógeno o ciano;

R<sup>7</sup> es hidrógeno o (alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonil)amino;

X es CR<sup>9</sup> o N; en donde R<sup>9</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo;

35

Z es CH o N; e

Y es CH<sub>2</sub> o NH.

La presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso terapéutico.

5 En otro aspecto, la presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y trastornos en los que intervienen receptores D1.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento y/o la prevención de síntomas cognitivos y negativos en la esquizofrenia, deterioro cognitivo relacionado con el tratamiento antipsicótico clásico, impulsividad, trastorno de la atención con hiperactividad (TDAH), enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento relacionados, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo leve (DCL), drogodependencia, trastornos del sueño y apatía.

15 En un aspecto particular, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de Parkinson.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y trastornos en los que intervienen receptores D1.

20 En otro aspecto más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento y/o la prevención de síntomas cognitivos y negativos en la esquizofrenia, deterioro cognitivo relacionado con el tratamiento antipsicótico clásico, impulsividad, trastorno de la atención con hiperactividad (TDAH), enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento relacionados, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo leve (DCL), drogodependencia, trastornos del sueño y apatía.

25 En un aspecto particular, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de Parkinson.

30 Donde para cualquiera de los grupos de los compuestos de la fórmula (I) anterior se afirma que está opcionalmente sustituido, este grupo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes: Típicamente, tales grupos estarán sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes incluyen "alquilo C<sub>1-6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3-8</sub>", "amino", "acilo", "aciloxi", "acilamino", "amido", "alcoxycarbonilo", "ureido", "carbamato", "arilo", "heterociclo", "heteroarilo", "heterocicloalquilo", "sulfanilo", "sulfínilo", "sulfonilo", "alcoxi", "sulfanilo", "sulfoximinas", "halógeno", trihalometilo, ciano e hidroxilo. Los sustituyentes adecuados para cada grupo particular de compuestos de la fórmula (I) se describen más detalladamente más adelante en la presente memoria.

35 La presente invención incluye dentro de su alcance sales de los compuestos de la fórmula (I) anterior. Para uso médico, las sales de los compuestos de la fórmula (I) serán sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de uso en la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los principios estándar básicos de la selección y preparación de sales farmacéuticamente aceptables se describen, por ejemplo, en la publicación Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ed. P. H. Stahl & C. G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002.

40 La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de la fórmula (I) anterior. Tales solvatos pueden formarse con disolventes orgánicos comunes o agua.

45 La presente invención describe también cocrystalos de los compuestos de la fórmula (I) anterior. El término técnico "cocrystal" se usa para describir la situación en la que componentes moleculares neutros están presentes dentro de un compuesto cristalino en una proporción estequiométrica definida. La preparación de cocrystalos farmacéuticos permite hacer modificaciones en la forma cristalina de un ingrediente farmacéutico activo, lo que a su vez puede alterar sus propiedades fisicoquímicas sin comprometer su actividad biológica prevista (véase Pharmaceutical Salts and Co-crystals, ed. J. Wouters & L. Quere, RSC Publishing, 2012).

50 El término "hidrógeno" como se usa en esta memoria abarca todas las formas isotópicas del átomo de hidrógeno. Por consiguiente, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (I) o en las fórmulas representadas más adelante puede estar presente como un átomo de <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H (deuterio) o <sup>3</sup>H (tritio), preferentemente <sup>1</sup>H.

55 El término "hidroxilo" como se usa en esta memoria representa un grupo de la fórmula -OH.

“Halógeno” se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

“Ciano” se refiere a -CN.

“Nitro” se refiere a -NO<sub>2</sub>.

5 “Alquilo C<sub>1-6</sub>” o “alquilo C<sub>1-4</sub>” se refieren a un grupo alquilo que representa radicales de hidrocarburo monovalentes saturados, con fracciones lineales (sin ramificar) o ramificadas o combinaciones de las mismas y que contiene de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupos alquilo C<sub>1-4</sub> son metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo o *tert*-butilo. Los grupos alquilo “C<sub>1-4</sub>” o “C<sub>1-6</sub>” pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, ciano, amido, alcoxilo y sulfonilamino. Los grupos alquilo particulares según la presente invención incluyen metilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo y propilo.

El término “alquil(C<sub>1-6</sub>)hidroxilo” o “(hidroxilo)alquilo C<sub>1-6</sub>” como se usa en esta memoria se refiere a un alquilo como se define anteriormente sustituido con uno más “hidroxilo”. Un ejemplo de un grupo alquil(C<sub>1-6</sub>)hidroxilo según la presente invención es hidroximetilo.

15 “Alcoxilo C<sub>1-6</sub>” se refiere a un grupo de la fórmula -O-R, donde R es un “alquilo C<sub>1-6</sub>” sustituido o sin sustituir. Algunos ejemplos de grupos alcoxilo según la presente invención son metoxilo, 2-(metilamino)-2-oxoetoxilo o 2-(dimetilamino)-2-oxoetoxilo.

“Cicloalquilo C<sub>3-8</sub>” se refiere a un grupo carboxílico saturado de 3 a 8 átomos de carbono con un único anillo (p. ej., ciclohexilo) o múltiples anillos condensados (p. ej., norbornilo). Cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

20 “Ariilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono con un único anillo (p. ej., fenilo) o múltiples anillos condensados (p. ej., naftilo). Los grupos “ariilo” pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, ciano, amido, hidroxilo o heterociclo. Ariilo incluye fenilo y similares.

25 “Heterociclo” se refiere a un sistema de anillos saturado o insaturado que contiene, además de átomos de carbono, al menos un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno y/o azufre. “Heterociclo” incluye tanto “heteroariilo” como “heterocicloalquilo”. Los heterociclos insaturados incluyen dihidroimidazolilo, en particular 1-(metilsulfonil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilo.

30 “Heteroariilo” se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico o a un grupo heteroaromático de anillos fusionados bicíclico o tricíclico. Los ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, oxazolilo, pirazolilo o triazolilo opcionalmente sustituidos. Algunos ejemplos de grupos heteroariilo según la presente invención son 1-metil-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-5-ilo y 1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo.

35 “Heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> según la definición anterior, en el que de 1 a 3 átomos de carbono están sustituidos por heteroátomos elegidos del grupo formado por O, S, NR, definiéndose R como hidrógeno, acilo o alquilo C<sub>1-6</sub>. Los grupos heterocicloalquilo preferidos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo y similares. Algunos ejemplos de grupos heterocicloalquilo según la presente invención son pirrolidini-1-ilo, piperidin-1-ilo, azetidini-1-ilo y tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo.

40 “Grupo amino” se refiere al grupo -NRR', donde cada uno de R y R' es independientemente hidrógeno, “alquilo C<sub>1-6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3-8</sub>”, “heterociclo” o “ariilo” y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquílico de 3-8 miembros. “Alquil(C<sub>1-6</sub>)amino” se refiere al grupo -NRR', en donde R es H o alquilo C<sub>1-6</sub> y R' es alquilo C<sub>1-6</sub>. Algunos ejemplos de grupos amino según la presente invención son amino (-NH<sub>2</sub>), metilamino y dimetilamino.

45 “Amido” se refiere al grupo -C(=O)NRR', donde cada uno de R y R' es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, “cicloalquilo C<sub>3-8</sub>”, “heterociclo” o “ariilo” y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquílico de 3-8 miembros. “Alquil(C<sub>1-6</sub>)amido” se refiere al grupo -C(=O)NRR', en donde R es H o alquilo C<sub>1-6</sub> y R' es alquilo C<sub>1-6</sub>. “Heterocicloalquiloamido” se refiere al grupo -C(=O)NRR', en donde uno de R o R' es un “heterociclo”. “Heterocicloalquil(C<sub>3-8</sub>)amido” se refiere al grupo -C(=O)NRR', en donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquílico de 3-8 miembros. Algunos ejemplos de grupos amido según la presente invención son carbamoilo, metilcarbamoilo y dimetilcarbamoilo.

50 “Acilo” se refiere al grupo -C(=O)R, donde R es “alquilo C<sub>1-6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3-8</sub>”, “heterociclo” o “ariilo”. “Alquil(C<sub>1-6</sub>)acilo” se refiere al grupo -C(=O)R, donde R es “alquilo C<sub>1-6</sub>”. Un ejemplo de grupo acilo según la presente invención es acetilo.

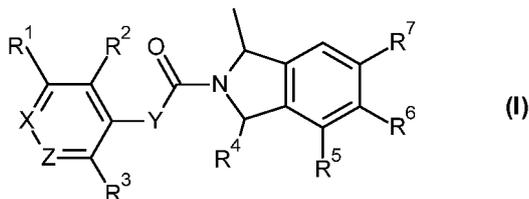
“Acilamino” se refiere al grupo -NHC(=O)R, donde R es “alquilo C<sub>1-6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3-8</sub>”, “heterociclo” o “ariilo”. “(Alquil(C<sub>1-6</sub>)acil)amino” se refiere al grupo -NHC(=O)R, donde R es “alquilo C<sub>1-6</sub>”. Un ejemplo de grupo

acilamino según la presente invención es acetamido.

El término "alcoxicarbonilo" se refiere al grupo  $-C(O)OR$ , en donde R incluye "alquilo  $C_{1-6}$ ", "cicloalquilo  $C_{3-8}$ ", "heterociclo" o "arilo". "Alcoxi( $C_{1-6}$ )carbonilo" se refiere al grupo  $-C(O)OR$ , en donde R es "alquilo  $C_{1-6}$ ". Un ejemplo de alcoxicarbonilo según la presente invención es metoxicarbonilo.

- 5 "Alcoxicarboniloxi" se refiere al grupo  $-OC(O)OR$ , en donde R incluye "alquilo  $C_{1-6}$ ", "cicloalquilo  $C_{3-8}$ ", "heterociclo" o "arilo". "Alcoxi( $C_{1-6}$ )carboniloxi" se refiere al grupo  $-OC(O)OR$ , en donde R es "alquilo  $C_{1-6}$ ".
- "Aminocarboniloxi" se refiere al grupo  $-OC(O)NRR'$ , en donde R y R' se definen como anteriormente para los grupos amino. "Aminocarboniloxi  $C_{1-6}$ " se refiere al grupo  $-OC(O)NRR'$ , en donde R es H o "alquilo  $C_{1-6}$ " y R' es "alquilo  $C_{1-6}$ ".
- 10 "Sulfonilo" como se usa en esta memoria se refiere a un grupo de la fórmula  $-SO_2-R$ , en donde R es "alquilo  $C_{1-6}$ ", "cicloalquilo  $C_{3-8}$ ", "heterociclo" o "arilo". "Alquil( $C_{1-6}$ )sulfonilo se refiere a un grupo sulfonilo, en donde R es "alquilo  $C_{1-6}$ ". Algunos ejemplos de grupos sulfonilo según la presente invención son metilsulfonilo y (tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)sulfonilo.
- 15 "Sulfinilo" se refiere a un grupo de la fórmula  $-S(O)-R$ , en donde R es "alquilo  $C_{1-6}$ ", "cicloalquilo  $C_{3-8}$ ", "heterociclo" o "arilo". "Alquil( $C_{1-6}$ )sulfinilo se refiere a un grupo sulfinilo, en donde R es "alquilo  $C_{1-6}$ ".
- "Sulfanilo" se refiere a un grupo de la fórmula  $-S-R$ , en donde R es "alquilo  $C_{1-6}$ ", "cicloalquilo  $C_{3-8}$ ", "heterociclo" o "arilo". "Alquil( $C_{1-6}$ )sulfanilo se refiere a un grupo sulfanilo, en donde R es "alquilo  $C_{1-6}$ ".
- 20 "Sulfonilamino" se refiere a un grupo de la fórmula  $-NRSO_2-R'$ , en donde R y R' son como se definen aquí anteriormente para el grupo amino. "(Alquil( $C_{1-6}$ )sulfonil)amino" se refiere a un grupo de la fórmula  $-NHSO_2-R'$ , en donde R' es "alquilo  $C_{1-6}$ ". Un ejemplo de grupo sulfonilamino según la presente invención es (metilsulfonil)amino.
- "Alquil( $C_{1-6}$ )sulfonilamino se refiere a "alquilo  $C_{1-6}$ " con un sulfonilamino como se define aquí anteriormente como sustituyente. Un ejemplo es [(metilsulfonil)amino]metilo.
- 25 "Aminosulfonilo" como se usa en esta memoria se refiere a un grupo de la fórmula  $-SO_2-NRR'$ , en donde R y R' son como se definen aquí anteriormente para el grupo amino. "Alquil( $C_{1-6}$ )aminosulfonilo" se refiere a un grupo aminosulfonilo, en donde R es H o "alquilo  $C_{1-6}$ " y R' es "alquilo  $C_{1-6}$ ". "Heterocicilaminosulfonilo" se refiere al grupo  $-SO_2-NRR'$ , en donde R y R' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquílico de 3 -8 miembros. Algunos ejemplos de grupos aminosulfonilo según la presente invención son sulfamoilo, metilsulfamoilo (también denominado metilaminosulfonilo), etilsulfamoilo (también denominado etilaminosulfonilo), (2,2,2-trifluoroetil)sulfamoilo (también denominado (2,2,2-trifluoroetil)aminosulfonilo), propan-2-ilsulfamoilo (también denominado isopropilaminosulfonilo), pirrolidin-1-ilsulfonilo, piperidin-1-ilsulfonilo, azetidín-1-ilsulfonilo, (1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfamoilo, (1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfamoilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfamoilo.
- 30 "Aminosulfinilo" como se usa en esta memoria se refiere a un grupo de la fórmula  $-SO-NRR'$ , en donde R y R' son como se definen aquí anteriormente para el grupo amino. "Alquil( $C_{1-6}$ )aminosulfinilo" se refiere a un grupo aminosulfinilo, en donde R es H o "alquilo  $C_{1-6}$ " y R' es "alquilo  $C_{1-6}$ ".
- 35 "Oxo" como se usa en esta memoria se refiere a =O.
- "Ureido" como se usa en esta memoria se refiere a un grupo de la fórmula  $-NCH(O)NRR'$ , en donde R y R' son como se definen aquí anteriormente para el grupo amino. Un ejemplo de ureido es (metoxicarbonil)amino.
- 40 "Alquil( $C_{1-6}$ )ureido" se refiere a un grupo de la fórmula  $-NCH(O)NRR'$ , en donde R es H o "alquilo  $C_{1-6}$ " y R' es "alquilo  $C_{1-6}$ ".
- "Carbamato" como se usa en esta memoria se refiere a un grupo de la fórmula  $-NRC(O)OR'$ , en donde en donde R y R' son como se definen aquí anteriormente para el grupo amino. "Alquil( $C_{1-6}$ )carbamato" se refiere a un grupo de la fórmula  $-NRC(O)OR'$ , en donde R es H o "alquilo  $C_{1-6}$ " y R' es "alquilo  $C_{1-6}$ ".
- 45 "Carbamato de alquilo( $C_{1-6}$ )" como se usa en esta memoria se refiere a un "alquilo  $C_{1-6}$ " sustituido con un carbamato como se define aquí anteriormente.
- "N-ciano-S-(alquil( $C_{1-6}$ ))sulfonimidoilo" se refiere a un grupo de la fórmula  $-SR(O)(N-CN)$ , en donde R es "alquilo  $C_{1-6}$ ".
- 50 "N,S-(dialquil( $C_{1-6}$ ))sulfonimidoilo" se refiere a un grupo de la fórmula  $-SR(O)(N-R')$ , en donde R y R' son "alquilo  $C_{1-6}$ ".
- "(Dialquil( $C_{1-6}$ ))(oxido)- $\lambda^6$ -sulfanilidenamino" se refiere a un grupo de la fórmula  $-N=S(O)RR'$ , en donde R y R' son "alquilo  $C_{1-6}$ " y R y R' junto con el átomo de S forman un "heterocicloalquilo  $C_{3-8}$ ".

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

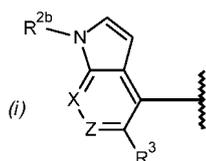


en donde

- 5 R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo o (alquil(C<sub>1-6</sub>))sulfonil)amino, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfanilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfinito, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo o (alquil(C<sub>1-6</sub>))sulfonil)amino;

- R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos o hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfanilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfinito, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)amido o un grupo de la fórmula -CH<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -NHR<sup>2a</sup> o CH<sub>2</sub>NHR<sup>2a</sup>, en donde R<sup>2a</sup> se selecciona de entre alquil(C<sub>1-6</sub>)acilo y alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo;
- 10

o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están enlazados entre sí para formar con el grupo aromático adyacente un bicyclo de la fórmula (i):



en donde R<sup>2b</sup> es hidrógeno o alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo;

- 15 R<sup>3</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, alcoxi(C<sub>1-6</sub>)carboniloxi o aminocarboniloxi C<sub>1-6</sub>;

- R<sup>5</sup> es hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, nitro, alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con alquil(C<sub>1-6</sub>)amido, carbamoilo, (alquil(C<sub>1-6</sub>))acil)amino, sulfamoilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfinito, alquil(C<sub>1-6</sub>)aminosulfinito, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo opcionalmente sustituido con heterociclo o alcoxi C<sub>1-6</sub>, N-ciano-S-(alquil(C<sub>1-6</sub>))sulfonimidoilo, N,S-(dialquil(C<sub>1-6</sub>))sulfonimidoilo, (dialquil(C<sub>1-6</sub>))(oxido)-λ<sup>6</sup>-sulfanilidenamino o (alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonil)amino; o R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> mono o polisustituido con hidroxilo, halógeno, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfanilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, (alquil(C<sub>1-6</sub>))sulfonil)amino, (alquil(C<sub>1-6</sub>))acil)amino, alquil(C<sub>1-6</sub>)ureido, alquil(C<sub>1-6</sub>)carbamoilo o alcoxi(C<sub>1-6</sub>)carboniloxi; o R<sup>5</sup> es un heterociclo opcionalmente mono o polisustituido con alquilo C<sub>1-6</sub> o alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo; o R<sup>5</sup> es un grupo amido seleccionado de entre alquil(C<sub>1-6</sub>)amido opcionalmente mono o polisustituido con halógeno, heterociclamido sustituido o sin sustituir o heterocicloalquil(C<sub>3-8</sub>)amido opcionalmente mono o polisustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, halógenos o hidroxilo; o R<sup>5</sup> es un grupo aminosulfonilo seleccionado de entre alquil(C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o ciano, heterociclaminosulfonilo o heterocicloalquil(C<sub>3-8</sub>)aminosulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;
- 20
- 25

- 30 R<sup>6</sup> es hidrógeno o ciano;

R<sup>7</sup> es hidrógeno o (alquil(C<sub>1-6</sub>))sulfonil)amino;

X es CR<sup>9</sup> o N; en donde R<sup>9</sup> es hidrógeno, halógeno o alquil(C<sub>1-6</sub>)hidroxilo;

Z es CH o N; e

Y es CH<sub>2</sub> o NH.

- 35 Adecuadamente, R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o hidroxilo; o alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o (alquil(C<sub>1-6</sub>))sulfonil)amino(alquilo C<sub>1-6</sub>), en que cualquiera de estos grupos puede estar sustituido con uno o más sustituyentes.

5 En una primera realización, R<sup>1</sup> es hidrógeno. En una segunda realización, R<sup>1</sup> es halógeno. En una tercera realización, R<sup>1</sup> es hidroxilo. En una cuarta realización, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de tal realización, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. En un segundo aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es metilo. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo. En un aspecto particular de esta realización, R<sup>1</sup> es hidroximetilo. En una quinta realización, R<sup>1</sup> es alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es alcoxi C<sub>1-6</sub>. En un aspecto particular de dicha realización, R<sup>1</sup> es metoxi. En una séptima realización, R<sup>1</sup> es (alquil(C<sub>1-6</sub>))sulfonil)amino(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es (alquil(C<sub>1-6</sub>))sulfonil)amino(alquilo C<sub>1-6</sub>). En un aspecto particular de esta realización, R<sup>1</sup> es (metilsulfonil)amino(metilo).

10 Los sustituyentes opcionales particulares en R<sup>1</sup> incluyen hidroxilo.

En una realización específica, R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo o (alquil(C<sub>1-6</sub>))sulfonil)amino o alcoxi C<sub>1-6</sub>.

En otra realización específica, R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxilo, metilo, hidroximetilo, metoxi, [(metilsulfonil)amino]metilo.

15 En otra realización, R<sup>1</sup> es hidrógeno o hidroximetilo.

Adecuadamente, R<sup>2</sup> es ciano o halógeno; o alquilo C<sub>1-6</sub>, en que este grupo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes.

20 En una primera realización, R<sup>2</sup> es ciano. En una segunda realización, R<sup>2</sup> es halógeno. En un primer aspecto de esta realización, R<sup>2</sup> es cloro. En un segundo aspecto de esta realización, R<sup>2</sup> es yodo. En un tercer aspecto de esta realización, R<sup>2</sup> es bromo. En una tercera realización, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. En un aspecto particular de esta realización, R<sup>2</sup> es metilo. En otro aspecto de esta realización, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo. En un aspecto particular de esta realización, R<sup>2</sup> es hidroximetilo.

Los sustituyentes opcionales particulares en R<sup>2</sup> incluyen hidroxilo.

25 En una realización particular, R<sup>2</sup> es halógeno, ciano, amino o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo.

En otra realización específica, R<sup>2</sup> es cloro, yodo, bromo, ciano, metilo o hidroximetilo.

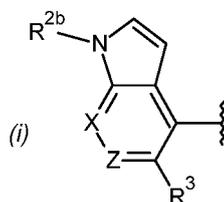
Adecuadamente, R<sup>2</sup> es halógeno o ciano.

En una primera realización, R<sup>2</sup> es halógeno. En un aspecto de esta realización, R<sup>2</sup> es cloro. En una segunda realización, R<sup>2</sup> es ciano.

30 En una realización particular, R<sup>2</sup> es cloro o ciano.

Particularmente, R<sup>2</sup> es cloro.

Alternativamente, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están enlazados entre sí para formar con el grupo aromático adyacente un biciclo de la fórmula (i):



35 en donde R<sup>2b</sup> es hidrógeno.

En una realización específica, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están enlazados entre sí para formar con el grupo aromático adyacente un grupo 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilo.

Adecuadamente, R<sup>3</sup> es halógeno o ciano.

40 En una primera realización, R<sup>3</sup> es halógeno. En un aspecto de esta realización, R<sup>3</sup> es cloro. En una segunda realización, R<sup>3</sup> es ciano.

En una realización particular, R<sup>3</sup> es cloro o ciano.

En una realización preferida, R<sup>3</sup> es cloro.

En una realización específica, R<sup>4</sup> es hidrógeno.

5 Adecuadamente, R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidróxido o nitro; o alquilo C<sub>1-6</sub>; alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilamino; alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilamino(alquilo C<sub>1-6</sub>), heterociclo, alquil(C<sub>1-6</sub>)acilamino; amido; alcoxi(C<sub>1-6</sub>)carbonilo, grupo amino; aminosulfonilo; (dialquil(C<sub>1-6</sub>))(óxido)-λ<sup>6</sup>-sulfanilidenamino o amido(alcoxi C<sub>1-6</sub>); en que cualquiera de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En una primera realización, R<sup>5</sup> es hidrógeno. En una segunda realización, R<sup>5</sup> es hidroxilo. En una tercera realización, R<sup>5</sup> es nitro.

10 En una cuarta realización, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es metilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es etilo opcionalmente sustituido.

En una quinta realización, R<sup>5</sup> es alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es metoxi opcionalmente sustituido.

En una sexta realización, R<sup>5</sup> es alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es metilsulfonilo opcionalmente sustituido.

15 En una séptima realización, R<sup>5</sup> es alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilamino opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es metilsulfonilamino opcionalmente sustituido.

En una octava realización, R<sup>5</sup> es alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilamino(alquilo C<sub>1-6</sub>). En un primer aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es metilsulfonilaminometilo opcionalmente sustituido.

20 En una novena realización, R<sup>5</sup> es un heterociclo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es heteroarilo opcionalmente sustituido. En un aspecto particular de esta realización, R<sup>5</sup> es pirazolilo opcionalmente sustituido.

En una décima realización, R<sup>5</sup> es alquil(C<sub>1-6</sub>)acilamino opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es metilcarbonilamino.

25 En una undécima realización, R<sup>5</sup> es amido opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es carbamoilo.

En una duodécima realización, R<sup>5</sup> es alcoxi(C<sub>1-6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido. En un aspecto, R<sup>5</sup> es metoxicarbonilo.

En una decimotercera realización, R<sup>5</sup> es un grupo amino opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es amino.

30 En una decimocuarta realización, R<sup>5</sup> es aminosulfonilo opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es alquil(C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es heterocicliaminosulfonilo opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es heterocicloalquil(C<sub>3-8</sub>)aminosulfonilo opcionalmente sustituido.

35 En una decimoquinta realización, R<sup>5</sup> es (dialquil(C<sub>1-6</sub>))(óxido)-λ<sup>6</sup>-sulfanilidenamino opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es (dimetil)(óxido)-λ<sup>6</sup>-sulfanilidenamino.

40 En una decimosexta realización, R<sup>5</sup> es amido(alcoxi C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización R<sup>5</sup> es alquil(C<sub>1-6</sub>)amido(alcoxi C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido. En un aspecto particular de esta realización, R<sup>5</sup> es alquil(C<sub>1-6</sub>)amidometoxi opcionalmente sustituido. En una realización específica, R<sup>5</sup> es hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, nitro, alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con alquil(C<sub>1-6</sub>)amido, alcoxi(C<sub>1-6</sub>)carbonilo, carbamoilo, (alquil(C<sub>1-6</sub>)acil)amino, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo opcionalmente sustituido con un heterociclo, (alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonil)amino; o R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> mono o polisustituido con hidroxilo; o R<sup>5</sup> es un grupo aminosulfonilo seleccionado de entre alquil(C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, heterocicliaminosulfonilo o heterocicloalquil(C<sub>3-8</sub>)aminosulfonilo.

45 Típicamente, R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroxilo o nitro; o metilo, etilo, metoxi, metilsulfonilo, metilsulfonilamino, metilsulfonilaminometilo; pirazolilo, metilcarbonilamino, carbamoilo, metoxicarbonilo, amino; alquil(C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo, heterocicliaminosulfonilo, heterocicloalquil(C<sub>3-8</sub>)aminosulfonilo, (dimetil)(óxido)-λ<sup>6</sup>-sulfanilidenamino, metilaminocarbonilmetoxi o dimetilaminocarbonilmetoxi, en que estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

50 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R<sup>5</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, tetrahidropirano y trifluorometilo.

Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes opcionales en R<sup>5</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre flúor, hidroxilo, oxo, metilo, isopropilo, tetrahidropiraniolo y trifluorometilo.

5 En otra realización específica, R<sup>5</sup> es hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, nitro, alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con alquil(C<sub>1-6</sub>)amido, alcoxi(C<sub>1-6</sub>)carbonilo, carbamoilo, (alquil(C<sub>1-6</sub>)acil)amino, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo opcionalmente sustituido con tetrahidropiraniolo, (alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonil)amino; o R<sup>5</sup> es alquil(C<sub>1-6</sub>)hidroxilo o alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilamino; alquil(C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, 1*H*-pirazol-3-ilsulfamoilo sustituido o sin sustituir, 1*H*-pirazol-5-ilsulfamoilo sustituido o sin sustituir, 1*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfamoilo sustituido o sin sustituir, pirrolidin-1-ilsulfonilo sustituido o sin sustituir, azetidín-1-ilsulfonilo sustituido o sin sustituir o piperidin-1-ilsulfonilo sustituido o sin sustituir.

10 En una realización particular, R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquil(C<sub>1-6</sub>)hidroxilo, (alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonil)amino; o alquil(C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

15 Adecuadamente, R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroxilo, nitro; (trifluoro)(hidroxil)etilo, (hidroxilo)metilo, metoxi, metilsulfonilo, metilsulfonilamino, metilsulfonilaminometilo; pirazolilo, metilcarbonilamino, carbamoilo, metoxicarbonilo, amino; metilaminosulfonilo; isopropilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, (trifluorometil)metilaminosulfonilo, triazolilaminosulfonilo, (metil)pirazolilaminosulfonilo, (tetrahidropiraniol)metilsulfonilo, pirrolidinilaminosulfonilo, piperidinilaminosulfonilo, azetidínilaminosulfonilo, (dimetil)(óxido)-λ<sup>6</sup>-sulfanilidenamino, metilaminocarbonilmetoxi o dimetilaminocarbonilmetoxi.

20 Algunos ejemplos de grupos R<sup>5</sup> según la invención son hidrógeno, hidroxilo, amino, nitro, metoxi, 2-(metilamino)-2-oxoetoxi, 2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi, hidroximetilo, metoxicarbonilo, acetamido, (metilsulfonil)amino, [(metilsulfonil)amino]metilo, carbamoilo, azetidín-1-ilsulfonilo, pirrolidin-1-ilsulfonilo, piperidin-1-ilsulfonilo, metilsulfonilo, (tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)sulfonilo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, (2,2,2-trifluoroetil)sulfamoilo, propan-2-ilsulfamoilo, (1-metil-1*H*-pirazol-3-il)sulfamoilo, 1*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfamoilo o (1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfamoilo. Ejemplos adicionales de grupos R<sup>5</sup> según la invención incluyen (dimetil)(óxido)-λ<sup>6</sup>-sulfanilidenamino, 1*H*-pirazolilo o 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo.

25 Particularmente, R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroximetilo, (metilsulfonil)amino, [(metilsulfonil)amino]metilo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, (2,2,2-trifluoroetil)sulfamoilo, propan-2-ilsulfamoilo, (dimetil)(óxido)-λ<sup>6</sup>-sulfanilidenamino, 1*H*-pirazolilo o 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo.

30 En una realización específica, los grupos R<sup>5</sup> se seleccionan de entre hidrógeno, hidroximetilo, (metilsulfonil)amino, [(metilsulfonil)amino]metilo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, (2,2,2-trifluoroetil)sulfamoilo y propan-2-ilsulfamoilo.

En otra realización específica, R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroximetilo, (metilsulfonil)amino, metilsulfamoilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo o (dimetil)(óxido)-λ<sup>6</sup>-sulfanilidenamino.

En una realización particularmente preferida, los grupos R<sup>5</sup> pueden seleccionarse de entre hidrógeno, hidroximetilo, (metilsulfonil)amino o metilsulfamoilo.

35 En una realización específica, R<sup>6</sup> es hidrógeno.

En una realización específica, R<sup>7</sup> es hidrógeno.

En una realización específica, X es CR<sup>9</sup> o N, en donde R<sup>9</sup> es hidrógeno.

En una realización específica, X es CH.

En otra realización específica, X es N.

40 En una realización específica, Z es CH.

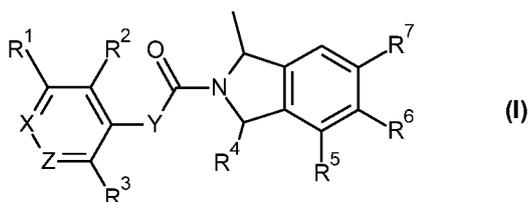
En una realización específica, Y es CH<sub>2</sub>.

En otra realización específica, Y es NH.

En una realización particular, el 1-metil-1,3-dihidroisoindolin-2(1*H*)-ilo tiene la configuración (S).

En otra realización particular, el 1-metil-1,3-dihidroisoindolin-2(1*H*)-ilo tiene la configuración (R).

45 En una realización particular, la presente invención se refiere a derivados de isoindolina según la fórmula I,

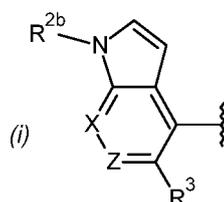


en donde

R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo o (alquil(C<sub>1-6</sub>))sulfonil)amino, o alcoxi C<sub>1-6</sub>;

5 R<sup>2</sup> es halógeno, ciano, amino o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo;

o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están enlazados entre sí para formar con el grupo aromático adyacente un biciclo de la fórmula (i):



en donde R<sup>2b</sup> es hidrógeno;

R<sup>3</sup> es halógeno;

10 R<sup>4</sup> es hidrógeno;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, nitro, alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con alquil(C<sub>1-6</sub>)amido, alcoxi(C<sub>1-6</sub>)carbonilo, carbamoilo, (alquil(C<sub>1-6</sub>))acil)amino, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo opcionalmente sustituido con tetrahidropirano, (alquil(C<sub>1-6</sub>))sulfonil)amino; o R<sup>5</sup> es alquil(C<sub>1-6</sub>)hidroxilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilamino, alquil(C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, 1*H*-pirazol-3-ilsulfamoilo sustituido o sin sustituir, 1*H*-pirazol-5-ilsulfamoilo sustituido o sin sustituir, 1*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfamoilo sustituido o sin sustituir, pirrolidin-1-ilsulfonilo sustituido o sin sustituir, azetidin-1-ilsulfonilo sustituido o sin sustituir o piperidin-1-ilsulfonilo sustituido o sin sustituir.

15

R<sup>6</sup> es hidrógeno o ciano;

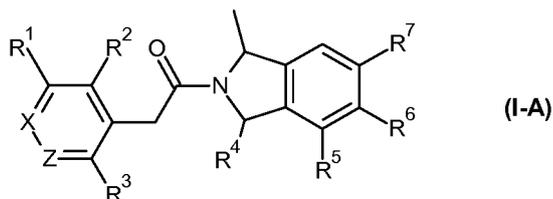
R<sup>7</sup> es hidrógeno;

20 X es CH o N, en donde R<sup>9</sup> es hidrógeno;

Z es CH o N; e

Y es CH<sub>2</sub> o NH.

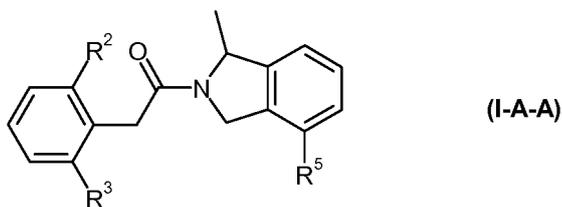
Una subclase particular de compuestos de la fórmula (I) según la presente invención la representan derivados de isoindolina de la fórmula I-A,



25

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X y Z son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I.

Un grupo particular de compuestos de la fórmula (I-A) es el representado por el compuesto de la fórmula (I-A-A),



en donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen anteriormente.

- 5 Adecuadamente, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I-A-A), en donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente halógeno o ciano, y R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroxilo o nitro; o alquilo C<sub>1-6</sub>; alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilamino; alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilamino(alquilo C<sub>1-6</sub>), heterociclo, alquil(C<sub>1-6</sub>)acilamino; amido; alcoxi(C<sub>1-6</sub>)carbonilo, grupo amino; aminosulfonilo; (dialquil(C<sub>1-6</sub>))(óxido)-λ<sup>6</sup>-sulfanilidenamino o amido(alcoxi C<sub>1-6</sub>); en que cualquiera de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- 10 En una realización, R<sup>2</sup> representa halógeno. En un aspecto particular de esta realización, R<sup>2</sup> representa cloro. En otra realización, R<sup>2</sup> representa ciano.
- En una realización, R<sup>3</sup> representa halógeno. En un aspecto particular de esta realización, R<sup>3</sup> representa cloro. En otra realización, R<sup>3</sup> representa ciano.
- 15 En una primera realización, R<sup>5</sup> es hidrógeno. En una segunda realización, R<sup>5</sup> es hidroxilo. En una tercera realización, R<sup>5</sup> es nitro.
- En una cuarta realización, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es metilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es etilo opcionalmente sustituido.
- 20 En una quinta realización, R<sup>5</sup> es alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es metoxi opcionalmente sustituido.
- En una sexta realización, R<sup>5</sup> es alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es metilsulfonilo opcionalmente sustituido.
- En una séptima realización, R<sup>5</sup> es alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilamino opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es metilsulfonilamino opcionalmente sustituido.
- 25 En una octava realización, R<sup>5</sup> es alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilamino(alquilo C<sub>1-6</sub>). En un primer aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es metilsulfonilaminometilo opcionalmente sustituido.
- En una novena realización, R<sup>5</sup> es un heterociclo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es heteroarilo opcionalmente sustituido. En un aspecto particular de esta realización, R<sup>5</sup> es pirazolilo opcionalmente sustituido.
- 30 En una décima realización, R<sup>5</sup> es alquil(C<sub>1-6</sub>)acilamino opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es metilcarbonilamino.
- En una undécima realización, R<sup>5</sup> es amido opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es carbamoilo.
- 35 En una duodécima realización, R<sup>5</sup> es alcoxi(C<sub>1-6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido. En un aspecto, R<sup>5</sup> es metoxicarbonilo.
- En una decimotercera realización, R<sup>5</sup> es un grupo amino opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es amino.
- 40 En una decimocuarta realización, R<sup>5</sup> es aminosulfonilo opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es alquil(C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es heterocicliaminosulfonilo opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es heterocicloalquil(C<sub>3-8</sub>)aminosulfonilo opcionalmente sustituido.

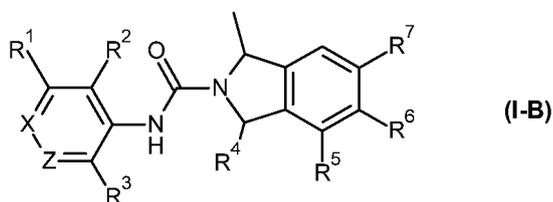
En una decimoquinta realización, R<sup>5</sup> es (dialquil(C<sub>1-6</sub>))(oxido)-λ<sup>6</sup>-sulfanilidenamino opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R<sup>5</sup> es (dimetil)(oxido)-λ<sup>6</sup>-sulfanilidenamino.

En una decimosexta realización, R<sup>5</sup> es amido(alcoxi C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización R<sup>5</sup> es alquil(C<sub>1-6</sub>)amido(alcoxi C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido. En un aspecto particular de esta  
5 realización, R<sup>5</sup> es alquil(C<sub>1-6</sub>)amidometoxi opcionalmente sustituido.

En una realización particular, R<sup>5</sup> es hidrógeno, ciano, hidroxí, amino, nitro, alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con alquil(C<sub>1-6</sub>)amido, alcoxi(C<sub>1-6</sub>)carbonilo, carbamoilo, (alquil(C<sub>1-6</sub>)acil)amino, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo  
10 opcionalmente sustituido con tetrahidropiraniolo, (alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonil)amino; o R<sup>5</sup> es alquil(C<sub>1-6</sub>)hidroxí o alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilamino; alquil(C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, 1*H*-pirazol-3-ilsulfamoilo sustituido o sin sustituir, 1*H*-pirazol-5-ilsulfamoilo sustituido o sin sustituir, 1*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfamoilo sustituido o sin sustituir, pirrolidin-1-ilsulfonilo sustituido o sin sustituir, azetidin-1-ilsulfonilo sustituido o sin sustituir o piperidin-1-ilsulfonilo sustituido o sin sustituir.

Los ejemplos específicos de R<sup>5</sup> incluyen hidrógeno, hidroximetilo, (metilsulfonil)amino, [(metilsulfonil)amino]metilo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, (2,2,2-trifluoroetil)sulfamoilo, propan-2-ilsulfamoilo, (dimetil)(oxido)-λ<sup>6</sup>-sulfanilidenamino, 1*H*-pirazolilo y 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo.  
15

Otra subclase particular de compuestos de la fórmula (I) según la presente invención la representan derivados de isoindolina de la fórmula I-B,



en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X y Z se definen como anteriormente para los compuestos de la fórmula I.

20 Los compuestos nuevos específicos según la presente invención incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los ejemplos adjuntos y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos así como los cocrisales descritos de los mismos.

Por consiguiente, en un aspecto particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) que son los seleccionados de entre el grupo compuesto por:

- 25 2-(2,6-diclorofenil)-1-(1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona;  
2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*R*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
2-(2-cloro-6-yodofenil)-1-(1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona;  
2-(2,4-dicloropiridin-3-il)-1-(1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona;
- 30 2-(2,6-diclorofenil)-1-(1-metil-4-nitro-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona;  
3-cloro-2-{2-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]-2-oxoetil}benzonitrilo;  
2-(3,5-dicloro-2-metilpiridin-4-il)-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
2-(3-bromo-5-cloropiridin-4-il)-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;
- 35 2-(3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
*N*-[(1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]metanosulfonamida;  
1-[(1*S*)-4-amino-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona;  
2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxilato de metilo;

- 2-[2,6-dicloro-3-(hidroximetil)fenil]-1-(1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona;  
 2-[2,6-dicloro-3-(hidroximetil)fenil]-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
 2-(2,6-diclorofenil)-1-(4-hidroxi-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona;  
 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxamida;  
 5 *N*-[2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]acetamida;  
 2-[(2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)oxi]-*N*-metilacetamida;  
 2-[(2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)oxi]-*N,N*-dimetilacetamida;  
 2-(2,6-diclorofenil)-1-(4-metoxi-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona;  
 (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-*N*,1-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida;  
 10 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-carbonitrilo;  
 2-[2-cloro-6-(hidroximetil)fenil]-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*R*)-4-(hidroximetil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*S*)-4-(hidroximetil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
 3,5-dicloro-4-{2-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]-2-oxoetil}piridin-2(1*H*)-ona;  
 15 2-(2,6-diclorofenil)-1-[1-metil-4-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*S*)-1-metil-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*S*)-1-metil-4-(piperidin-1-ilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
 1-[(1*S*)-4-(azetidín-1-ilsulfonil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona;  
 (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-*N*-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida;  
 20 (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-*N*-etil-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida;  
 (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida;  
 (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida;  
 (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-*N*-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida;  
 (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida;  
 25 *N*-{2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il}metil)metanosulfonamida;  
*N*-(2,4-dicloro-3-{2-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]-2-oxoetil}bencil)metanosulfonamida;  
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*S*)-1-metil-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)sulfonil]-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
 (1*S*)-*N*-(2,6-diclorofenil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxamida;  
 30 (1*S*)-*N*-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxamida;  
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*S*)-4-[[dimetil(óxido)-λ<sup>6</sup>-sulfaniliden]amino]-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*S*)-1-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
 2-(5-cloro-1*H*-indol-4-il)-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona; y  
 3-cloro-2-(2-[(1*S*)-1-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]-2-oxoetil)benzonitrilo.  
 35 Los compuestos según la presente invención pueden usarse en monoterapia o politerapia.

Como se usa en esta memoria, el término "politerapia" se refiere a la administración del compuesto de la fórmula I junto con al menos un agente farmacéutico o medicamento adicional (p. ej., un agente contra el Parkinson o la esquizofrenia), de manera secuencial o simultánea.

La presente invención incluye el uso de una combinación de un compuesto de la fórmula I y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Si se administra una combinación de agentes activos, estos pueden administrarse secuencial o simultáneamente, en formulaciones separadas o combinados en una sola formulación.

5 Pueden seleccionarse diversos agentes farmacéuticamente activos para usar conjuntamente con el compuesto de la fórmula I, en función de la enfermedad, el trastorno o la dolencia que se ha de tratar. Los agentes farmacéuticamente activos que pueden usarse en combinación con las composiciones de la presente invención incluyen, sin limitación:

10 levodopa (o su éster metílico o éflico), solo o en combinación con un inhibidor de la descarboxilasa DOPA (p. ej., carbidopa (SINEMET®, CARBILEV®, PARCOPA®));

antagonistas de receptores de D-aspartato de *N*-metilo (NMDA) tales como memantina (NAMENDA®, AXURA®, EBIXA®) o amantadina (SYMMETREL®);

inhibidores de monoaminoxidasa (MAO) tales como selegilina (EMSAM®, ZELAPAR®) o rasagilina (AZILATECT®);

15 inhibidores de catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) como entacapone (COMTAN®, STALEVO®) o tolcapone (TASMAR®);

agonistas de receptores de dopamina tales como ropinirol (REQUIP®, REPREVE®, RONIROL®, ADARTEL®), pramipexol (MIRAPEX®, MIRAPEXIN®, SIFROL®), rotigotina (NEUPRO®), piribedilo (TRASTAL®, TRIVASTAN®, PRONORAN®), apomorfina (APOKYN®);

20 antagonistas de receptores de adenosina 2A tales como istradefilina (NOURIAST®);

anticolinérgicos como benzotropina (COGENTIN®); y

inhibidores de acetilcolinesterasa tales como clorhidrato de donepezilo (ARICEPT®, MEMAC®), rivastigmina (EXELON®, NIMVASTID®).

25 Los ejemplos de agentes o clases terapéuticas adicionales incluyen antipsicóticos (contra la esquizofrenia) como paliperidona, bifeprunox, ziprasidona, risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina; antidepresivos como inhibidores de la reabsorción de norepinefrina, inhibidores de la reabsorción selectiva de serotonina (IRSS), inhibidores de la reabsorción de serotonina y noradrenalina (IRSN), aminas tricíclicas secundarias o terciarias (amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina); antiansiolíticos como benzodiazepinas (alprazolam, clonazepam, diazepam, lorazepam); estimulantes como fenidato de metilo, dextroanfetamina, modafinilo, atomoxetina, clonidina; y agentes sedantes e hipnóticos como zolpidem, eszopiclona, ramelteón.

30

Las "sales farmacéuticamente aceptables" según la invención incluyen las formas de sales ácidas o básicas no tóxicas y terapéuticamente activas que los compuestos de la fórmula I son capaces de formar. La forma de sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula I que se presenta en su forma libre como una base puede obtenerse tratando la base libre con un ácido apropiado tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, hidrohálico tal como clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o un ácido orgánico tal como, por ejemplo, acético, trifluoroacético, oxálico, hidroxiacético, propanoico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y similares.

35

La invención también se refiere a todas las formas estereoisoméricas tales como formas enantioméricas y diastereoisoméricas de los compuestos de la fórmula I o mezclas de las mismas (incluidas todas las mezclas posibles de estereoisómeros). Las variantes deuteradas en cualquier posición están comprendidas también en la fórmula (I).

40

Los compuestos según la presente invención pueden existir en formas polimórficas diferentes. Aunque no se indica explícitamente en la fórmula anterior, está prevista la inclusión de tales formas dentro del alcance de la presente invención.

45

Algunos de los compuestos de la fórmula I pueden existir también como formas tautoméricas. Aunque no se indica explícitamente en la fórmula anterior, está prevista la inclusión de tales formas dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos de tautómeros incluyen tautómeros ceto ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ) ↔ enol ( $\text{CH}=\text{CHOH}$ ) o tautómeros amida ( $\text{NHC}=\text{O}$ ) ↔ hidroximina ( $\text{N}=\text{COH}$ ). La fórmula (I) y las fórmulas presentadas más adelante tienen por objeto representar todos los tautómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o se muestre lo contrario.

50

La invención también describe formas de profármacos de los compuestos de la fórmula I y sus diversos subalcances y subgrupos.

Por supuesto, la actividad en cualquiera de las indicaciones mencionadas anteriormente puede determinarse llevando a cabo ensayos clínicos adecuados de la manera conocida por los expertos en la técnica pertinente para la indicación particular y/o en el diseño de ensayos clínicos en general.

5 Para el tratamiento de enfermedades, los compuestos de la fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en una dosis diaria efectiva y administrarse en forma de una composición farmacéutica.

Por consiguiente, otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Para preparar una composición farmacéutica según la invención, uno o más de los compuestos de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se mezclan íntimamente con un diluyente o vehículo farmacéutico según técnicas de formulación farmacéutica convencionales conocidas por el profesional experto.

Los diluyentes y vehículos adecuados pueden tomar diversas formas en función de la vía de administración deseada, p.ej., oral, parenteral o intranasal.

15 Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos según la invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, parenteral, es decir, intravenosa, intramuscular o subcutánea, por vía intratecal, por inhalación o por vía intranasal.

20 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración por vía oral pueden ser sólidos o líquidos y pueden estar, por ejemplo, en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas de gelatina, disoluciones, jarabes, chicles y similares.

25 Con este fin, el principio activo puede mezclarse con un diluyente inerte o un vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico tal como almidón o lactosa. Opcionalmente, estas composiciones farmacéuticas pueden contener también un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina, un disgregante tal como ácido algínico, un lubricante tal como estearato de magnesio, un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal, un edulcorante tal como sacarosa o sacarina, o agentes colorantes o un agente saborizante tal como menta o salicilato de metilo.

30 La invención también contempla composiciones que pueden liberar la sustancia activa de manera controlada. Las composiciones farmacéuticas que pueden usarse para administración por vía parenteral están en formas convencionales tales como disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas contenidas generalmente en ampollas, jeringas desechables, viales de vidrio o plástico o recipientes para infusión.

35 Además del principio activo, estas disoluciones o suspensiones pueden contener también opcionalmente un diluyente estéril tal como agua para inyección, una disolución salina fisiológica, aceites, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos, agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico, antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio, agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético, tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la osmolaridad tales como cloruro de sodio o dextrosa.

Estas formas farmacéuticas se preparan usando métodos usados rutinariamente por los farmacéuticos.

40 La cantidad de principio activo en las composiciones farmacéuticas puede encontrarse dentro de un amplio intervalo de concentraciones y depende de diversos factores tales como el sexo, la edad, el peso y el problema de salud del paciente, así como del método de administración. Por lo tanto, la cantidad del compuesto de la fórmula I en composiciones para administración por vía oral es al menos del 0,5 % en peso y puede ser de hasta el 80 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

45 Según la invención, también se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden administrarse solos o en combinación con otros ingredientes farmacéuticamente activos. Algunos ejemplos no limitantes de tales compuestos adicionales que pueden citarse para usar en combinación con los compuestos según la invención son antivíricos, antiespásticos, (p. ej., baclofeno), antieméticos, agentes estabilizantes del ánimo o antimaniacos, analgésicos (p. ej., aspirina, ibuprofeno, paracetamol), analgésicos narcóticos, anestésicos tópicos, analgésicos opioides, sales de litio, antidepresivos (p. ej., mianserina, fluoxetina, trazodona), antidepresivos tricíclicos (p. ej., imipramina, desipramina), anticonvulsivos (p. ej., ácido valproico, carbamazepina, fenitoína), antipsicóticos (p. ej., risperidona, haloperidol), neurolépticos, benzodiacepinas (p. ej., diazepam, clonazepam), fenotiacinas (p. ej., clorpromacina), bloqueantes de canales de calcio, anfetamina, clonidina, lidocaína, mexiletina, capsaicina, cafeína, quetiapina, antagonistas de serotonina,  $\beta$ -bloqueantes, antiarrítmicos, triptanos, derivados del cornezuelo del centeno y amantadina.

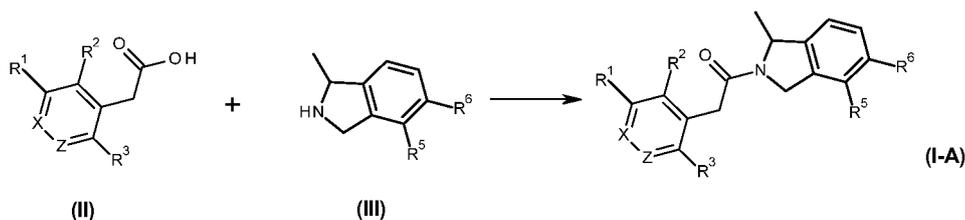
55 En composiciones para administración por vía parenteral, la cantidad del compuesto de la fórmula I presente

es al menos del 0,5 % en peso y puede ser de hasta el 33 % en peso, con respecto al peso total de la composición. Para las composiciones parenterales preferidas, la unidad de dosificación está en el intervalo de 0,5 mg a 3.000 mg de compuestos de la fórmula I.

- 5 La dosis diaria puede encontrarse dentro de un amplio intervalo de unidades de dosificación del compuesto de la fórmula I y generalmente está en el intervalo de 0,5 a 3.000 mg. Sin embargo, debe entenderse que las dosis específicas pueden adaptarse a casos particulares en función de las necesidades individuales, a discreción del médico.

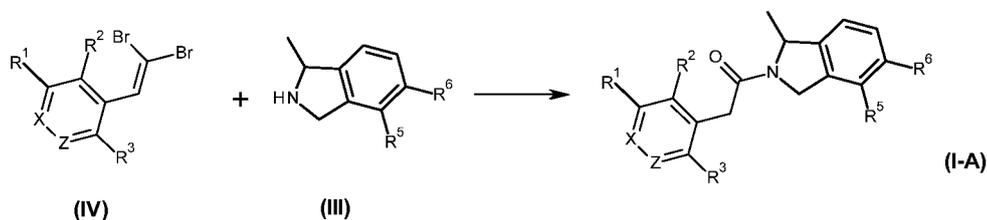
Los compuestos de la fórmula I según la invención pueden prepararse de manera análoga a los métodos convencionales y comprendidos por los expertos en la técnica de química orgánica de síntesis.

- 10 Según una realización, algunos compuestos de la fórmula general I-A pueden prepararse por reacción de un ácido de la fórmula II con una amina de la fórmula III (o una sal correspondiente) según la ecuación:



- 15 Esta reacción puede realizarse en presencia de agentes acopladores clásicos tales como derivados de benzotriazolilo (BOP y similares) o 1-cloro-*N,N*-2-trimetilpropanilamina (reactivo de Ghosez), u otros reactivos conocidos por los expertos en la técnica, en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropilamina, en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida o diclorometano, a una temperatura en el intervalo de 20 a 60 °C.

- 20 Alternativamente, algunos compuestos de la fórmula general I-A pueden prepararse por reacción de un derivado de dibromovinilo de la fórmula IV con una amina de la fórmula III (o una sal correspondiente) según la ecuación:

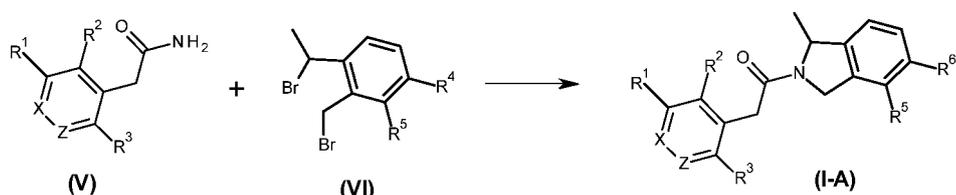


Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como hidróxido de potasio en una mezcla de disolventes polares tal como tetrahidrofurano y agua a 0 °C, con la adición subsiguiente de un ácido tal como ácido clorhídrico a 0 °C.

- 25 Los derivados de dibromovinilo de la fórmula IV pueden prepararse por olefinación de aldehídos de la fórmula IV' usando el reactivo de Corey-Fuchs (tetrabromuro de carbono-trifenilfosfina) o según cualquier método conocido por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la fórmula IV' están disponibles comercialmente o pueden prepararse según cualquier procedimiento conocido por los expertos en la técnica.

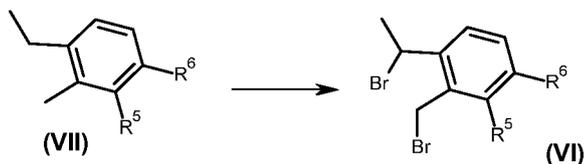
- 30 Alternativamente, algunos compuestos de la fórmula general I-A pueden prepararse por reacción de una amida de la fórmula V con un derivado dibromado de la fórmula VI según la ecuación:



Esta reacción puede realizarse en presencia de una base tal como hidruro de sodio en un disolvente polar tal como *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente.

5 Las amidas V están disponibles comercialmente o pueden prepararse según cualquier método conocido por los expertos en la técnica.

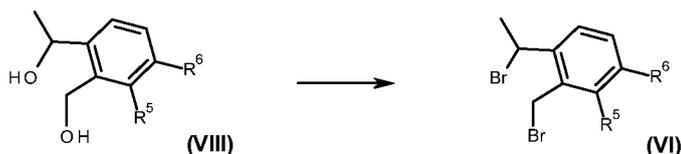
Los derivados dibromados VI pueden prepararse por dibromación de un derivado de la fórmula VII según la ecuación:



10 Esta reacción puede realizarse usando una fuente de bromo tal como *N*-bromosuccinimida (NBS) en presencia de un iniciador de radicales tal como peróxido de benzoílo en un disolvente perclorado tal como tetracloruro de carbono, a una temperatura en el intervalo de 70 a 90 °C.

Los derivados de la fórmula VII están disponibles comercialmente o pueden prepararse según cualquier método conocido por los expertos en la técnica.

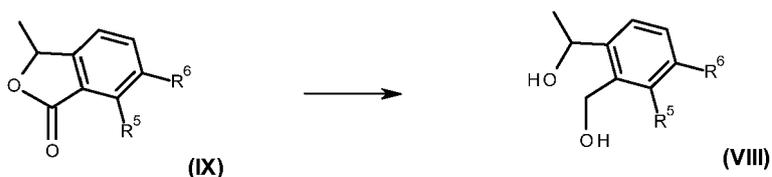
Alternativamente, algunos compuestos de la fórmula VI pueden prepararse por dibromación de dioles de la fórmula VIII según la ecuación:



15

Esta reacción puede realizarse en presencia de un agente de bromación tal como tribromuro de fósforo en un disolvente tal como diclorometano a temperatura ambiente o según cualquier método conocido por los expertos en la técnica.

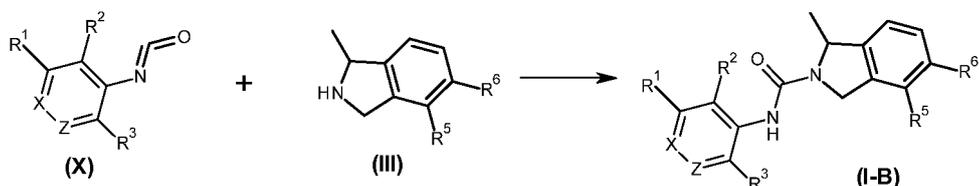
20 Los derivados de la fórmula VIII pueden prepararse por reducción de lactonas de la fórmula IX según la ecuación:



Esta reacción puede realizarse en presencia de un agente reductor tal como borohidruro de litio en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano a 0 °C o según cualquier método conocido por los expertos en la técnica.

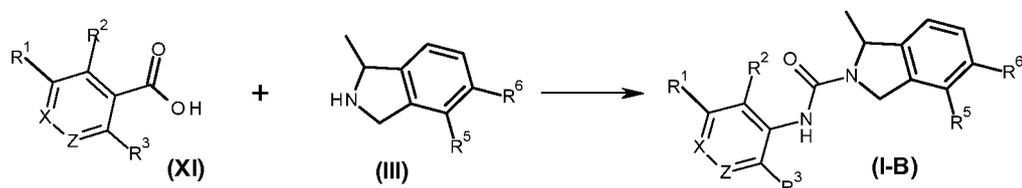
25 Los derivados de la fórmula IX están disponibles comercialmente o pueden prepararse según cualquier método conocido por los expertos en la técnica.

Según otra realización, algunos compuestos de la fórmula general I-B pueden prepararse por reacción de un isocianato de la fórmula X con una amina de la fórmula III (o una sal correspondiente) según la ecuación:



Esta reacción puede realizarse en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano a 60 °C.

- 5 Alternativamente, algunos compuestos de la fórmula I-B pueden prepararse por reacción de un ácido de la fórmula XI con una amina de la fórmula III (o una sal correspondiente) según la ecuación:



Esta reacción puede realizarse en presencia de azida de difenilfosforilo y trietilamina en un disolvente aprótico tal como tolueno a una temperatura alta tal como 120 °C.

- 10 Alternativamente, algunos compuestos de la fórmula general I pueden prepararse por conversión del grupo funcional en análogos ya ensamblados de compuestos de la fórmula general I usando procedimientos descritos en la bibliografía o conocidos por los expertos en la técnica.

- 15 En particular, los compuestos de la fórmula I en donde R<sup>5</sup> es un grupo (alquil(C<sub>1-6</sub>))sulfonil)amino pueden prepararse a partir de un intermedio de la fórmula XII en donde R<sup>5</sup> es un halógeno, preferentemente bromo o yodo, con (alquil(C<sub>1-6</sub>))sulfonamida en presencia de una sal de cobre tal como yoduro de cobre y una diamina tal como 1,2-diaminociclohexano, en presencia de una base tal como fosfato de potasio en un disolvente polar tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura alta tal como 140 °C.

- 20 Alternativamente, los compuestos de la fórmula I en donde R<sup>5</sup> es un grupo alcocarbonilo pueden prepararse por carbonilación de un intermedio de la fórmula XII en donde R<sup>5</sup> es un halógeno, preferentemente bromo o yodo, con monóxido de carbono gaseoso en un autoclave a presión, en presencia de una sal de paladio como catalizador y una base tal como diisopropiletilamina en un disolvente polar y un alcohol, a una temperatura en el intervalo de 70 a 90 °C.

- 25 Alternativamente, los compuestos de la fórmula I en donde R<sup>5</sup> es hidroxilo pueden prepararse por reacción de un compuesto de la fórmula I en donde R<sup>5</sup> es NH<sub>2</sub>. Esta reacción puede realizarse en presencia de bromuro de potasio y nitrito de sodio en agua a temperatura ambiente o según cualquier método conocido por los expertos en la técnica.

Un compuesto de la fórmula I en donde R<sup>5</sup> es NH<sub>2</sub> puede prepararse por reducción de un compuesto de la fórmula I en donde R<sup>5</sup> es un grupo nitro según cualquier método conocido por los expertos en la técnica.

- 30 Alternativamente, los compuestos de la fórmula I en donde R<sup>5</sup> es acilamino pueden prepararse a partir de un compuesto de la fórmula I en donde R<sup>5</sup> es un grupo amino según métodos conocidos por los expertos en la técnica.

- 35 Alternativamente, los compuestos I, en donde R<sup>5</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHR<sup>5a</sup>, n = 1 y R<sup>5a</sup> es metilsulfonilo, pueden prepararse a partir de compuestos XIII en donde R<sup>5</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> según cualquier procedimiento conocido por los expertos en la técnica. Un compuesto XIII donde R<sup>5</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> puede prepararse según cualquier método conocido por los expertos en la técnica a partir de un intermedio XIV en donde R<sup>5</sup> es ciano usando un agente reductor tal como Raney®-níquel a presión de hidrógeno. El intermedio XIV puede prepararse a partir de un intermedio XII en donde R<sup>5</sup> es un átomo de halógeno, preferentemente bromo o yodo, usando una fuente de cianuro tal como cianuro de cinc en presencia de una sal de paladio como catalizador a alta temperatura.

- 40 Alternativamente, los compuestos de la fórmula I en donde R<sup>5</sup> es -CONR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup> pueden prepararse por acoplamiento a partir de un intermedio XV en donde R<sup>5</sup> es un ácido carboxílico. El intermedio XV puede prepararse a partir de un compuesto de la fórmula I en donde R<sup>5</sup> es alcocarbonilo según métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula I en donde R<sup>5</sup> es un grupo alcoxi opcionalmente sustituido pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula I en donde R<sup>5</sup> es hidroxilo según métodos conocidos por los expertos en la técnica.

- 45 Alternativamente, los compuestos de la fórmula I en donde R<sup>5</sup> es un grupo aminosulfonilo opcionalmente sustituido pueden prepararse por sustitución de un intermedio clorosulfonílico de la fórmula XVI con derivados amínicos. El intermedio de la fórmula XVI puede prepararse a partir de un compuesto de la fórmula I en donde

R<sup>5</sup> es un grupo amino por tratamiento con nitrito de sodio en ácido clorhídrico a baja temperatura, con la adición subsiguiente de cloruro de tionilo y cloruro de cobre en agua, o según cualquier otro método conocido por los expertos en la técnica.

5 Alternativamente, los compuestos de la fórmula I en donde R<sup>5</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con hidroxilo o (metoxicarbonil)oxi pueden prepararse a partir de un compuesto de la fórmula I en donde R<sup>5</sup> es alcoxicarbonilo según métodos conocidos por los expertos en la técnica.

10 Alternativamente, los compuestos de la fórmula I en donde R<sup>5</sup> es -SO<sub>2</sub>R<sup>5d</sup> y R<sup>5d</sup> es un grupo alquilo opcionalmente sustituido pueden prepararse por reacción de un intermedio XVII en donde R<sup>5</sup> es una sal de sulfinato de sodio con un yoduro de alquilo en un disolvente polar tal como dimetilsulfóxido. El intermedio XVII en donde R<sup>5</sup> es una sal de sulfinato de sodio puede prepararse por acoplamiento a partir de un intermedio XII en donde R<sup>5</sup> es un átomo de halógeno, preferentemente yodo o bromo, en presencia de metabisulfito de sodio, bromuro de tetrabutilamonio, una sal de paladio, preferentemente acetato de paladio(II), 1,10-fenantrolina y trifenilfosfina, en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano.

15 Alternativamente, los compuestos de la fórmula I en donde R<sup>5</sup> es -SO<sub>2</sub>R<sup>5d</sup> y R<sup>5d</sup> es un alquilo C<sub>1-4</sub> pueden prepararse por oxidación de un intermedio XVIII en donde R<sup>5</sup> es SR<sup>5d</sup>, y R<sup>5d</sup> tiene la misma definición que anteriormente, según cualquier método conocido por los expertos en la técnica. El intermedio XVIII en donde R<sup>5</sup> es SR<sup>5d</sup> puede prepararse a partir de un intermedio XII en donde R<sup>5</sup> es un átomo de halógeno, preferentemente bromo o yodo, según métodos conocidos por los expertos en la técnica.

20 Alternativamente, los compuestos de la fórmula I en donde R<sup>1</sup> es un (alquil)sulfonilaminometilo pueden prepararse a partir de un compuesto de la fórmula I en donde R<sup>1</sup> es un hidroximetilo por tratamiento sucesivo con un agente de cloración seguido de una sustitución con alquilsulfonamida, en presencia de una base tal como hidruro de sodio en un disolvente polar tal como *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente, o según cualquier método conocido por los expertos en la técnica.

25 Los compuestos de la fórmula I en donde R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es hidroximetilo pueden prepararse a partir de un compuesto de la fórmula I en donde R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es alcoxicarbonilo según cualquier método conocido por los expertos en la técnica.

30 Alternativamente, los compuestos de la fórmula I en donde R<sup>5</sup> es un heterociclo tal como 1*H*-pirazol-4-ilo pueden prepararse por un acoplamiento del tipo Suzuki a partir de un intermedio XII en donde R<sup>2</sup> es un átomo de halógeno, preferentemente bromo o yodo, en presencia del ácido borónico correspondiente y una sal de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) según métodos conocidos por los expertos en la técnica.

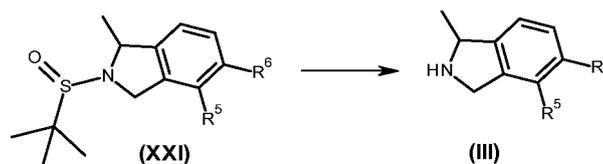
35 Alternativamente, los compuestos de la fórmula I en donde R<sup>5</sup> es un grupo sulfoximina tal como [dimetil(oxido)sulfaniliden]amino pueden prepararse por acoplamiento a partir de un intermedio XII en donde R<sup>2</sup> es un átomo de halógeno, preferentemente yodo, en presencia de una base tal como carbonato de cesio y una sal de paladio tal como acetato de paladio(II), así como un ligando de fosfina voluminoso tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, según métodos conocidos por los expertos en la técnica.

40 Alternativamente, los compuestos de la fórmula I en donde R<sup>5</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> tal como 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo pueden prepararse a partir de un intermedio XXII en donde R<sup>5</sup> es un aldehído usando (trifluorometil)trimetilsilano en presencia de una base débil de fluoruro tal como fluoruro de cesio en un disolvente polar tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura alta tal como 75 °C, o por cualquier método conocido por los expertos en la técnica. El intermedio XXII en donde R<sup>5</sup> es un aldehído puede prepararse por carbonilación de un intermedio XII en donde R<sup>5</sup> es un átomo de halógeno, preferentemente bromo o yodo, usando una fuente de monóxido de carbono tal como Syngas en presencia de una sal de paladio tal como acetato de paladio(II), una diamina tal como TMEDA y una difosfina voluminosa, según métodos conocidos por los expertos en la técnica.

45 Los ácidos de la fórmula II pueden prepararse por conversión del grupo funcional usando procedimientos descritos en la bibliografía o conocidos por los expertos en la técnica. En particular, pueden prepararse por hidrólisis de los correspondientes cianuros de la fórmula XIX o ésteres alquílicos de la fórmula XX. Los cianuros o ésteres alquílicos pueden prepararse según procedimientos clásicos descritos en la bibliografía o conocidos por los expertos en la técnica.

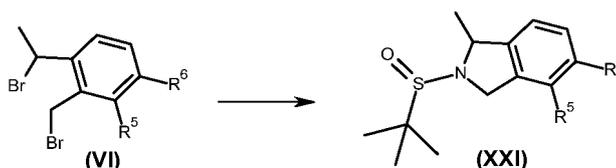
50 Las aminas de la fórmula III están disponibles comercialmente o pueden prepararse según cualquier método conocido por los expertos en la técnica.

En particular, las aminas de la fórmula III pueden prepararse por desprotección de un intermedio *terc*-butilsulfínico XXI según la ecuación:



Esta reacción puede realizarse en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico en un disolvente prótico tal como etanol a temperatura ambiente.

5 Los intermedios de la fórmula XXI pueden prepararse por ciclación de un intermedio de la fórmula VI según la ecuación:



Esta reacción puede realizarse en presencia de *tert*-butilsulfonamida y en presencia de una base tal como hidruro de sodio en un disolvente polar tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura en el intervalo de 0 a 10 °C.

## 10 Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran cómo pueden sintetizarse los compuestos abarcados por la fórmula (I). Todas las reacciones con participación de reactivos sensibles a la humedad se realizaron en una atmósfera de nitrógeno o argón, usando disolventes secos y material de vidrio. Los experimentos que requerían irradiación con microondas se realizaron en un horno de microondas Biotage Initiator Sixty actualizado con la versión 2.0 del software operativo. Los experimentos se llevaron a cabo para alcanzar la temperatura requerida de la forma más rápida posible (máxima potencia de irradiación: 400 W, sin refrigeración externa). Los disolventes y reactivos comerciales se usaron generalmente sin purificación adicional, incluidos los disolventes anhidros en caso apropiado (generalmente productos Sure-Seal™ de Aldrich Chemical Company o AcroSeal™ de ACROS Organics). En general, el seguimiento de las reacciones se realizó por análisis de cromatografía en capa fina, HPLC o espectrometría de masas.

25 Los análisis de HPLC se realizan usando un sistema de HPLC Agilent de la serie 1100, montado con una columna Waters XBridge MS C18, de 5 pm y 150 x 4,6 mm. El gradiente pasa desde el 100 % del disolvente A (agua/ACN/disolución de formiato de amonio 85/5/10 (v/v/v)) hasta el 100 % del disolvente B (agua/ACN/disolución de formiato de amonio 5/85/10 (v/v/v)) en 6 min, con un mantenimiento al 100 % de B de 5 minutos. La tasa de flujo se ajusta a 8 ml/min durante 6 min, después se aumenta a 3 ml/min durante 2 min, con un mantenimiento a 3 ml/min durante 3 minutos. Una división de flujo de 1/25 se usa inmediatamente antes de cada fuente de API. La cromatografía se lleva a cabo a 45 °C. La disolución de formiato de amonio (pH ~ 8,5) se prepara por disolución de formiato de amonio (630 mg) en agua (1 l) y adición de hidróxido de amonio al 30 % (500 µl).

30 Las mediciones de espectrometría de masas en modo CL-EM se realizan de la manera siguiente:

- Para elución ácida, los análisis se realizan usando:

35 • Método A = Para el análisis de CL-MS se usa un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple QDA Waters. Este espectrómetro está equipado con una fuente de ESI y un sistema de UPCL Acquity Hclass con un detector de red de diodos (210 a 400 nm). Los datos se obtienen en un barrido de EM completo desde m/z 50 hasta 1.000 en modo positivo con una elución ácida. La separación de fase inversa se lleva a cabo a 45 °C en una columna de UPLC Waters Acquity HSS T3 de 1,8 µm (2,1 x 50 mm) para elución ácida. La elución en gradiente se hace con agua (disolvente A), ACN (disolvente B), agua/ACN/ácido fórmico al 0,5 % (disolvente C). Tasa de flujo de HPLC: 0,6 ml/min a 0,7 ml/min, volumen de inyección: 1 µl. Flujo completo en la EM.

40 • Método B = Para el análisis de CL-MS se usa un espectrómetro de masas de cuadrupolo único SQD Waters. Este espectrómetro está equipado con una fuente de ESI y un sistema de UPCL Waters con un detector de red de diodos (210 a 400 nm).

Parámetros de EM: Voltaje del capilar de ESI 3,0 kV. Voltaje del cono y el extractor 25 y 2 V, respectivamente.

## ES 2 729 490 T3

Temperatura del bloque fuente 130 °C. Temperatura de desolvatación 370 °C. Flujo del gas de cono 120 l/h (nitrógeno). Flujo del gas de desolvatación 800 l/h. Voltaje multiplicador 470 V. Los datos se obtienen en un barrido de EM completo desde m/z 50 hasta 750 en modos positivo y negativo.

5 Parámetros de CL: La separación de fase inversa se lleva a cabo a 45 °C en una columna de UPLC Acquity HSS T3 C18 (1,7 µm, 2,1 x 100 mm). La elución en gradiente se hace con ácido fórmico a 0,5 ml/l en ACN/agua 5/95 (pH ~ 3) (disolvente A1) y ácido fórmico a 0,375 ml/l en ACN (disolvente B1). Tasa de flujo de HPLC: 0,4 ml/min a 0,5 ml/min, volumen de inyección: 0,4 µl. Flujo completo en la EM.

- Para elución básica, los análisis se realizan usando:

10 • Método C = Para el análisis de CL-EM se usa un espectrómetro de masas de cuadrupolo triple QM Waters. Este espectrómetro está equipado con una fuente de ESI y una bomba cuaternaria de HPCL Waters 2795 con un detector de red de diodos (210 a 400 nm).

15 Parámetros de EM: Voltaje del capilar de ESI 2,8 kV. Voltaje del cono y el extractor 30 y 2 V, respectivamente. Temperatura del bloque fuente 120 °C. Temperatura de desolvatación 320 °C. Flujo del gas de cono 120 l/h (nitrógeno). Flujo del gas de desolvatación 550 l/h. Voltaje multiplicador 600 V. Los datos se obtienen en un barrido de EM completo desde m/z 50 hasta 750 en modo positivo con elución ácida y en ambos modos positivo y negativo con elución básica.

20 Parámetros de CL: La separación de fase inversa se lleva a cabo a 45 °C en una columna Waters XBridge MS C18 (3,5 µm, 100 x 4,6 mm) para elución básica. La elución en gradiente se hace con agua (disolvente A), ACN (disolvente B) y formiato de amonio en agua a 630 mg/l + 500 µl/l de NH<sub>4</sub>OH al 30 % (disolvente D) (pH ~ 8,5). Tasa de flujo de HPLC: 8 ml/min a 3 ml/min, volumen de inyección: 5 µl. La relación de división de flujo se ajusta a +/- 150 µl a la EM.

CG-EM (100-250 °C, 75 °C/min, He, EI-positivo)

25 Algunas mezclas de reacción pudieron tratarse usando cartuchos separadores de fases Isolute (de Biotage) o cartuchos de captura y liberación de EFS (extracción en fase sólida). Los materiales crudos pudieron purificarse por cromatografía de fase normal, cromatografía de fase inversa (ácida o básica), separación quiral o recristalización.

La cromatografía de fase normal se realiza usando columnas de gel de sílice (gel de sílice de malla 100:200 o columnas Puriflash® 50SIHC-JP de Interchim).

La cromatografía de fase inversa preparativa se realiza de la manera siguiente:

30 - La purificación por CL-EM (modo básico, CL-EM preparativa) usa un espectrómetro de masas de cuadrupolo triple SQD o QM Waters. Este espectrómetro está equipado con una fuente de ESI y una bomba cuaternaria Prep LC Controller Waters con un detector de red de diodos (210 x 400 nm).

35 Parámetros de EM: Voltaje del capilar de ESI 3 kV. Voltaje del cono y el extractor 10 V. Temperatura del bloque fuente 120 °C. Temperatura de desolvatación 300 °C. Flujo del gas de cono 30 l/h (nitrógeno). Flujo del gas de desolvatación 650 l/h. Los datos se obtienen en un barrido de EM completo desde m/z 100 hasta 700 en modo positivo con elución ácida o básica.

40 Parámetros de CL: La separación de fase inversa se lleva a cabo a temperatura ambiente en una columna Sunfire prep OBD C18 (5 µm, 30 x 50 mm) para elución ácida y una columna XBridge prep OBD C18 (5 µm, 30 x 50 mm) para elución básica. La elución en gradiente se hace con agua (disolvente A), ACN (disolvente B), agua/ACN/TFA: 49,5/49,5/1, v/v/v (disolvente C) (pH ~ 1) y bicarbonato de amonio en agua a 8 g/l + 500 µl/l de NH<sub>4</sub>OH al 30 % (disolvente D) (pH ~ 8,5). Tasa de flujo de HPLC: 35 ml/min a 60 ml/min, volumen de inyección: 1 ml. La relación de división de flujo se ajusta a +/- 1/6.000 a la EM.

45 - La cromatografía de fase inversa ácida o básica estándar (modo ácido o básico, CL estándar) se lleva a cabo a temperatura ambiente en una columna Kromasil C18 (10 µm, 8 x 19 cm) para elución ácida o neutra y una columna Kromasil Eternity o Eternity XT (10 µm, 8 x 14 cm) para elución básica. La elución en gradiente se hace con agua (disolvente A), ACN (disolvente B) y agua/TFA: 98/2 v/v (pH ~ 1) o agua/NH<sub>4</sub>OH 99,5/0,5 v/v (pH ~ 10) (disolvente C).

Programa de gradiente ácido "40-70"

Tiempo (min)	A (%)	B (%)	C (%)	Flujo (ml/min)
0	55	40	5	180
4	55	40	5	180

## ES 2 729 490 T3

14	25	70	5	180
14,2	0	95	5	180
20	0	95	5	180
20,1	55	40	5	180
25	55	40	5	180

Programa de gradiente básico "20-50"

Tiempo (min)	A (%)	B (%)	C (%)	Flujo (ml/min)
0	75	20	5	180
4	75	20	5	180
14	45	50	5	180
14,2	0	95	5	180
20	0	95	5	180
20,1	75	20	5	180
25	75	20	5	180

- 5 Para los expertos en la técnica será evidente que en los datos de CL-EM pueden obtenerse tiempos de retención (tR) diferentes si se usan condiciones analíticas diferentes.

Las separaciones cromatográficas quirales preparativas se realizan usando instrumentos de cromatografía de fase líquida o cromatografía de fluidos supercríticos (CFS) con diversas mezclas de alcoholes inferiores y alcanos C5 a C8 lineales, ramificados o cíclicos a 360 ml/min. Las mezclas de disolventes, así como las columnas se describen en los procedimientos individuales.

- 10 Los productos se secaron generalmente al vacío antes de los análisis finales y el sometimiento a las pruebas biológicas.

- 15 Los espectros de RMN se registran en un espectrómetro de RMN BRUKER AVANCE de 400 MHz, equipado con una terminal Linux que ejecuta el software XWIN NMR 3.5 y un cabezal de sonda para <sup>1</sup>H/BB inverso de 5 mm, o un espectrómetro de RMN BRUKER DRX 400 equipado con un sistema SG Fuel que ejecuta el software XWIN NMR 2.6 y un cabezal de sonda triple para <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C/<sup>19</sup>F de geometría inversa y 5 mm. El compuesto se estudia en una disolución de dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub> (o cloroformo-d<sub>3</sub>) a una temperatura de la sonda de 300 K y a una concentración de 10 mg/ml. El instrumento está bloqueado en la señal del deuterio del dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub> (o cloroformo-d<sub>3</sub>). Los desplazamientos químicos se dan en ppm por debajo del campo del TMS (tetrametilsilano), tomado como estándar interno.

- 20 Abreviaturas

ACN: acetonitrilo

AcOH: ácido acético

BINAP: (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

BOP: hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio

- 25 tBuONO: nitrito de *tert*-butilo

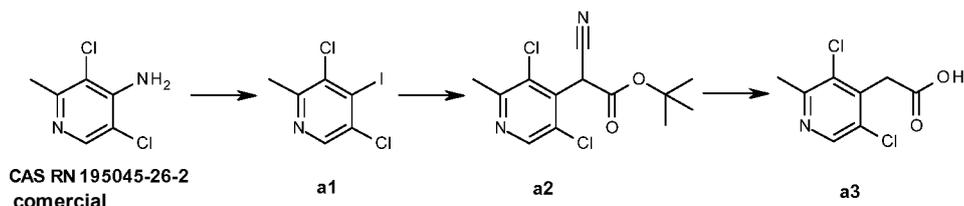
DCM: diclorometano

DIPEA: diisopropiletilamina

DMAP: 4-(dimetilamino)piridina

DMF: *N,N*-dimetilformamida

- DMSO: dimetilsulfóxido
- ES<sup>+</sup>: ionización positiva por electrospray
- EtOH: etanol
- Et<sub>2</sub>O: éter dietílico
- 5 EtOAc: acetato de etilo
- h: hora
- HCl: ácido clorhídrico
- K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: carbonato de potasio
- CL: cromatografía líquida
- 10 CL-EM: Cromatografía líquida y espectrometría de masas
- MeOH: metanol
- MgSO<sub>4</sub>: sulfato de magnesio
- min: minutos
- NaOH: hidróxido de sodio
- 15 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: sulfato de sodio
- NBS: *N*-bromosuccinimida
- RMN: resonancia magnética nuclear
- PdCl<sub>2</sub>(dppf): [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
- Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>: tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
- 20 *i*PrOH: isopropanol
- PTSA: ácido *p*-toluenosulfónico
- Ta: temperatura ambiente
- TEA: trietilamina
- TFA: ácido trifluoroacético
- 25 THF: tetrahidrofurano
- CCF: cromatografía en capa fina
- AMPc: monofosfato de adenosina cíclico
- CE<sub>20/50</sub>: concentración que produce el 20 %/50 % de la respuesta máxima
- Erel: eficacia relativa
- 30 HEPES: ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinoetanosulfónico
- HTRF: fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo
- IBMX: 3-isobutil-1-metilxantina
- Intermedios
- A. Síntesis de ácidos de la fórmula II
- 35 A.1. Síntesis de ácido (3,5-dicloro-2-metilpiridin-4-il)acético a3.



A.1.1. Síntesis de 3,5-dicloro-4-yodo-2-metilpiririna a1.

5 A una disolución de CuI (4,3 g, 22,7 mmol) en ACN (100 ml) a 50 °C se le añadió *t*BuONO (6,8 ml, 56,8 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió 3,5-dicloro-2-metilpiridin-4-amina (comercial, 2 g, 11,4 mmol) a 50 °C y la mezcla de reacción se calentó de 50 °C a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 10 % en hexanos como eluyente para dar 22 g de 3,5-dicloro-4-yodo-2-metilpiridina a1.

10 Rendimiento: 68 %.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,98 (s, 1H), 2,46 (s, 3H).

A.1.2. Síntesis de ciano(3,5-dicloro-2-metilpiridin-4-il)acetato de *terc*-butilo a2.

15 A una disolución de 3,5-dicloro-4-yodo-2-metilpiridina a1 (2 g, 6,9 mmol) en DMF (64 ml) se le añadieron 2-cianoacetato de *terc*-butilo (1,9 ml, 13,9 mmol), CuI (0,39 g, 2,07 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,8 g, 27,6 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 12 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 15 % en hexanos como eluyente para dar 1,38 g de ciano(3,5-dicloro-2-metilpiridin-4-il)acetato de *terc*-butilo a2.

Rendimiento: 66 %.

20 CL-EM: 301 (M+H)<sup>+</sup>.

A.1.3. Síntesis de ácido (3,5-dicloro-2-metilpiridin-4-il)acético a3.

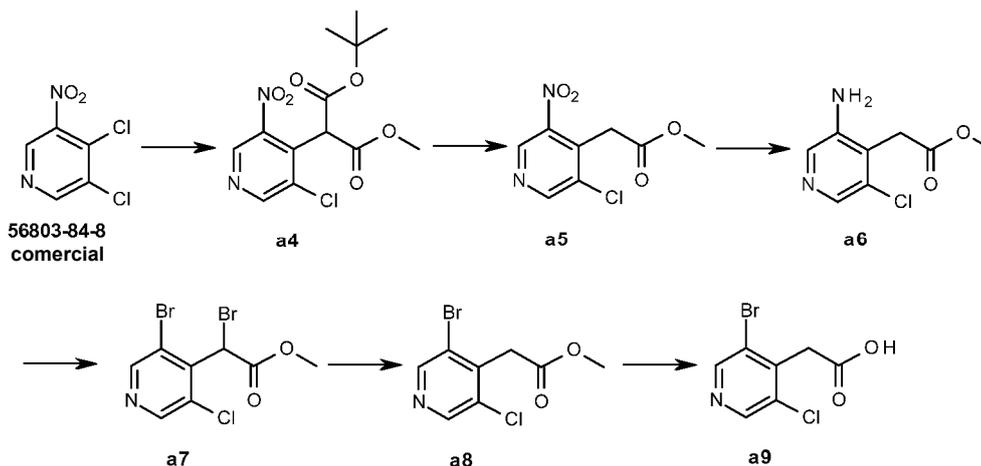
25 Una disolución de ciano(3,5-dicloro-2-metilpiridin-4-il)acetato de *terc*-butilo a2 (1,9 g, 6,33 mmol) en una disolución 6 N de HCl (20 ml) se calentó a 95 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando MeOH al 5 % en DCM como eluyente para dar 0,7 g de ácido (3,5-dicloro-2-metilpiridin-4-il)acético a3.

Rendimiento: 52 %.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,40 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,54-2,75 (m, 3H).

A.2. Síntesis de ácido (3-bromo-5-cloropiridin-4-il)acético a9.

30



#### A.2.1. Síntesis de (3-cloro-5-nitropiridin-4-il)propanodioato de *tert*-butilo y metilo a4.

A una disolución de NaH (al 60 % en aceite mineral, 1,33 g, 33,42 mmol) en DMF (40 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota malonato de *tert*-butilo y metilo (5,65 ml, 33,42 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a Ta durante 30 min y después se le añadió 3,4-dicloro-5-nitropiridina (comercial, 4,3 g, 22,28 mmol) en DMF (10 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a Ta durante 6 h, después se acidificó a pH 3 con una disolución acuosa 2 N de HCl. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y el compuesto se extrajo en Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 20 % en hexanos para dar 3,83 g de (3-cloro-5-nitropiridin-4-il)propanodioato de *tert*-butilo y metilo a4 como un sólido amarillo pálido.

Rendimiento: 52 %.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,15 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 5,37-5,51 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

#### A.2.2. Síntesis de acetato de (3-cloro-5-nitropiridin-4-il)acetato de metilo a5.

Se añadió TFA (27 ml) a Ta a una disolución de (3-cloro-5-nitropiridin-4-il)propanodioato de *tert*-butilo y metilo a4 (11,5 g, 34,84 mmol) en DCM (200 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar 7,9 g de (3-cloro-5-nitropiridin-4-il)acetato de metilo a5 crudo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Rendimiento: 98 % (crudo).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,09-9,21 (m, 1H), 8,74-8,98 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,64-3,83 (m, 3H).

#### A.2.3. Síntesis de (3-amino-5-cloropiridin-4-il)acetato de metilo a6.

A una disolución de (3-cloro-5-nitropiridin-4-il)acetato de metilo a5 (1 g, 4,33 mmol) en MeOH (125 ml) se le añadieron polvo de hierro (3,63 g, 65 mmol) y cloruro de amonio (3,47 g, 65 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 16 h, se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y el compuesto se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando MeOH al 5 % en DCM como eluyente para dar 0,53 g de (3-amino-5-cloropiridin-4-il)acetato de metilo a6 como un sólido blanco.

Rendimiento: 61 %.

CL-EM: 201 (M+H)<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,91 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,62 (s, 3H).

#### A.2.4. Síntesis de bromo(3-bromo-5-cloropiridin-4-il)acetato de metilo a7.

A una disolución de CuBr<sub>2</sub> (1,11 g, 4,98 mmol) en ACN (15 ml) a 50 °C se le añadió *t*BuONO (1,5 ml, 12,45 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 min. Se añadió (3-amino-5-cloropiridin-4-il)acetato de metilo a6 (0,5 g, 2,49 mmol) como compuesto sólido y la mezcla de reacción se mantuvo posteriormente a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se atemperó hasta Ta, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite®. El filtrado

se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió con EtOAc y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 0,57 g de bromo(3-bromo-5-cloropiridin-4-il)acetato de metilo a7 como un sólido pegajoso.

5 Rendimiento: 68 %.

CL-EM: 344 (M+H)<sup>+</sup>.

A.2.5. Síntesis de (3-bromo-5-cloropiridin-4-il)acetato de metilo a8.

10 A una disolución de bromo(3-bromo-5-cloropiridin-4-il)acetato de metilo a7 (2,1 g, 6,11 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadieron gota a gota a Ta iridio metálico (1,75 g, 15,28 mmol) y AcOH (3,5 ml, 61,11 mmol). La mezcla se agitó a Ta durante 12 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar 1,6 g de (3-bromo-5-cloropiridin-4-il)acetato de metilo a8 crudo como un aceite amarillo pálido que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Rendimiento: 99 % (crudo)

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,75 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,62-3,72 (m, 3H).

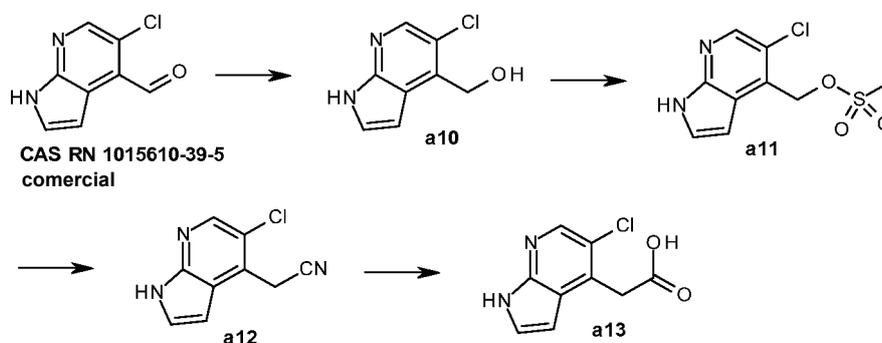
A.2.6. Síntesis de ácido (3-bromo-5-cloropiridin-4-il)acético a9.

20 A una disolución de (3-bromo-5-cloropiridin-4-il)acetato de metilo a8 (1,6 g, 6,04 mmol) en MeOH (50 ml) a 0 °C se le añadió una disolución de NaOH (1 g, 24,2 mmol) en agua (15 ml). La mezcla se agitó a Ta durante 3 h, después se inactivó con cloruro de amonio (2,66 g) y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió con agua y el pH se ajustó a 5-6. El compuesto se extrajo con una disolución de MeOH al 5 % en DCM. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando MeOH al 5 % en DCM como eluyente para dar 1,1 g de ácido (3-bromo-5-cloropiridin-4-il)acético a9 como un sólido amarillo pálido.

Rendimiento: 73 %

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,98 (sa, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,59-8,68 (m, 1H), 3,95 (s, 2H).

A3. Síntesis de ácido (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)acético a13.



A.3.1. Síntesis de (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metanol a10.

30 Se disolvió 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carbaldehído (comercial, 450 mg, 2,49 mmol) en MeOH (15 ml) y THF (15 ml) a 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (189 mg, 4,98 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C y se dejó calentar a Ta. La mezcla de reacción se vertió sobre una columna ácida de captura y liberación (5 g). El producto fue liberado por una disolución 1 M de amoníaco en MeOH (20 ml) y se concentró al vacío para dar 474 mg de (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metanol a10 crudo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

35 Rendimiento: 104 % (crudo).

CL-EM (ES<sup>+</sup>): 183/185 (M+H)<sup>+</sup>.

A.3.2. Síntesis de metanosulfonato de (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metilo a11.

A una disolución de (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metanol a10 (475 mg, 2,60 mmol) en DCM (27 ml) a 0

°C se le añadieron DIPEA (925  $\mu$ l, 5,20 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (300  $\mu$ l, 3,90 mmol). La mezcla se agitó y se dejó calentar a Ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 678 mg de metanosulfonato de (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metilo a11 crudo como un aceite amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

5 A.3.3. Síntesis de (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)acetonitrilo a12.

Se disolvió metanosulfonato de (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metilo a11 crudo (678 mg, 2,60 mmol) en DMSO (9 ml) a Ta. Se añadió cianuro de sodio (255 mg, 5,20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, después se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, CL estándar) para dar 112 mg de (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)acetonitrilo a12.

Rendimiento: 22 %.

CL-EM (ES+): 192/194 (M+H)<sup>+</sup>.

A.3.4. Síntesis de ácido (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)acético a13.

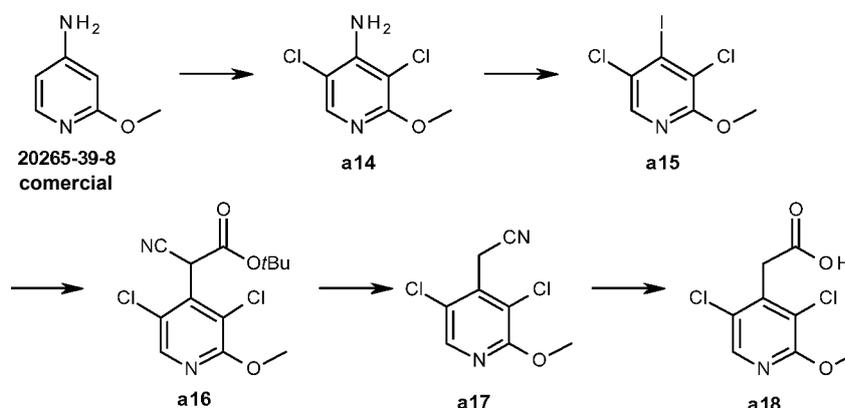
15 Se disolvió (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)acetonitrilo a12 (112 mg, 0,59 mmol) en una mezcla de agua (2 ml) y ácido sulfúrico concentrado (2 ml). La mezcla se agitó a 110 °C durante 1 h y después se dejó atemperar a Ta y se neutralizó con una disolución acuosa 1 N de NaOH. La mezcla de reacción se filtró y se le añadió EtOH. La disolución residual se filtró de nuevo y después se concentró al vacío para dar 121 mg de ácido (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)acético a13 como un sólido blanquecino que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

20

Rendimiento: 98 % (crudo)

CL-EM (ES+): 210/212 (M+H)<sup>+</sup>.

A.4. Síntesis de ácido (3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)acético a18.



25 A.4.1. Síntesis de 3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-amina a14.

A una disolución de 2-metoxipiridin-4-amina (comercial, 30 g, 241,6 mmol) en ACN (1 l) a Ta se le añadió *N*-clorosuccinimida (129 g, 966,6 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a Ta durante 16 h y después se concentró al vacío y se suspendió con una disolución acuosa al 20 % de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500 ml). El compuesto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 50 % en hexanos como eluyente para dar 35,1 g de 3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-amina a14.

30

Rendimiento: 75 %

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,70-7,91 (m, 1H), 6,50 (s, 2H), 3,80-3,97 (m, 3H).

A.4.2 Síntesis de 3,5-dicloro-4-yodo-2-metoxipiridina a15.

35 A una disolución de CuI (59 g, 311 mmol) en ACN (1 l) se le añadió *t*BuONO (93 ml, 777 mmol) gota a gota a 50 °C. La mezcla se calentó a 80 °C durante 30 min y después se le añadió una disolución de 3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-amina a14 (30 g, 155 mmol) en ACN (500 ml) en porciones (se observó la evolución de nitrógeno

gaseoso). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo se suspendió con EtOAc (100 ml) y hexano (2 l). La suspensión resultante se pasó a través de un lecho corto de sílice y el filtrado se concentró al vacío para dar 34,9 g de 3,5-dicloro-4-yodo-2-metoxipiridina a15 como un sólido amarillo pálido.

5 Rendimiento: 74 %.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,19-8,34 (m, 1H), 3,87-4,00 (m, 3H).

A.4.4. Síntesis de ciano(3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)acetato de *tert*-butilo a16.

A una disolución de 3,5-dicloro-4-yodo-2-metoxipiridina a15 (10 g, 32,9 mmol), 2-cianoacetato de *tert*-butilo (9,4 ml, 65,8 mmol) y carbonato de cesio (42,9 g, 131,6 mmol) en DMF se le añadió CuI (0,63 g, 3,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h y después se vertió sobre agua helada y se neutralizó con una disolución acuosa 6 N de HCl. El compuesto se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 20 % en hexanos como eluyente para dar 6,7 g de ciano(3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)acetato de *tert*-butilo a16.

15 Rendimiento: 64 %.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,39-8,53 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,92-4,07 (m, 3H), 1,42 (s, 9H).

A.4.4. Síntesis de (3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)acetonitrilo a17.

A una disolución de ciano(3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)acetato de *tert*-butilo a16 (20 g, 63,05 mmol) en DCM (500 ml) se le añadió TFA (80 ml) a Ta. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 2 h, se concentró a presión reducida y el residuo se neutralizó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El compuesto se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar 13,5 g de (3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)acetonitrilo a17 como un sólido amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Rendimiento: 98 % (crudo)

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,31-8,47 (m, 1H), 4,19-4,30 (m, 2H), 3,86-4,06 (m, 3H).

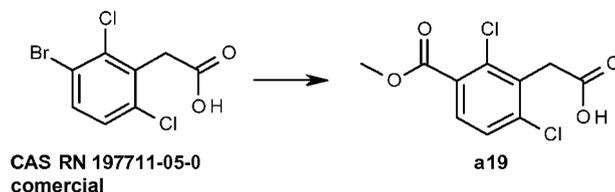
A.4.5. Síntesis de ácido (3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)acético a18.

Se añadió una disolución acuosa 10 N de NaOH (93,5 ml, 933 mmol) a una disolución de (3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)acetonitrilo a17 (13,5 g, 62 mmol) en EtOH (300 ml) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se le añadió cloruro de amonio (60 g). El disolvente se concentró al vacío y la fase acuosa se acidificó a pH 5 con una disolución acuosa 6 N de HCl. El compuesto se extrajo con MeOH al 5 % en DCM. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando MeOH al 5 % en DCM como eluyente para dar 5 g de ácido (3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)acético a17 como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 34 %.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,03-8,18 (m, 1H), 3,99 (d, *J* = 3,02 Hz, 3H), 3,26-3,42 (m, 2H).

A.5. Síntesis de ácido [2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil]acético a19.

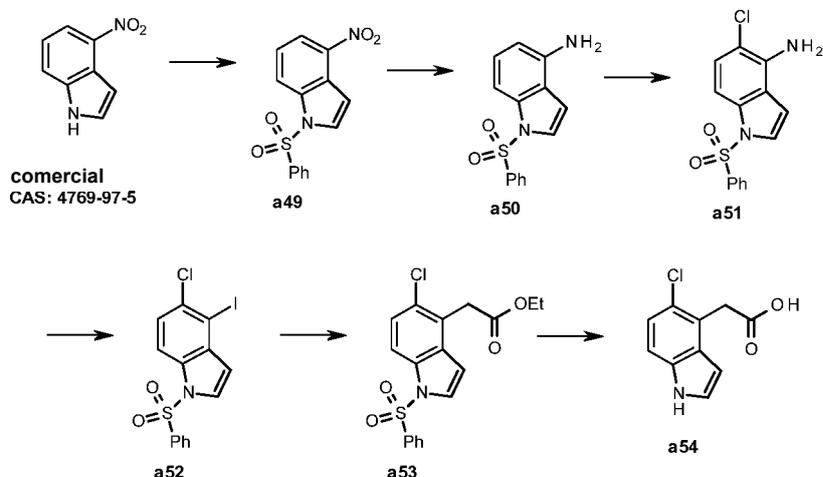


A una disolución de ácido (3-bromo-2,6-diclorofenil)acético (comercial, 2,3 g, 8,1 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadieron TEA (1,6 g, 16,24 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,59 g, 0,81 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C en atmósfera de monóxido de carbono durante 8 h y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 40 % en hexanos como eluyente para dar 1,5 g de ácido [2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil]acético a19.

Rendimiento: 70 %

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,81 (s, 1H), 7,78-7,59 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,87 (s, 3H).

#### A.6. Síntesis de ácido 2-(5-cloro-1H-indol-4-il)acético a54.



##### A.6.1. Síntesis de 1-(bencenosulfonyl)-4-nitroindol a49.

- 5 A una disolución de 4-nitro-1H-indol (25 g, 154,32 mmol) en ACN (250 ml) se le añadió DIPEA (29,5 ml, 169,75 mmol) a Ta. La reacción se enfrió a 0 °C y se le añadió cloruro de bencenosulfonyl (23 ml, 185,18 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. Al término, la reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío para dar 34,95 g de 1-(bencenosulfonyl)-4-nitroindol a49.
- 10 Rendimiento: 97 % (crudo)

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,47-8,39 (m, 1H), 8,26-8,17 (m, 2H), 8,12-8,04 (m, 2H), 7,78-7,68 (m, 1H), 7,67- 7,54 (m, 3H), 7,38-7,26 (m, 1H).

##### A.6.2. Síntesis de 1-(bencenosulfonyl)indol-4-amina a50.

- 15 A una disolución agitada de 1-(bencenosulfonyl)-4-nitroindol a49 (25 g, 82,78 mmol) en MeOH (250 ml) se le añadieron Fe (69,53 g, 1.241,72 mmol) y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (67,05 g, 1.241,72 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 h. Al término, la reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 10 % en *n*-hexano como eluyente para dar 7 g de 1-(bencenosulfonyl)indol-4-amina a50.

Rendimiento: 31 %.

- 20 CL-MS ( $\text{ES}^+$ ): 273 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,95-7,85 (m, 2H), 7,72-7,49 (m, 4H), 7,14-6,91 (m, 3H), 6,35 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 5,55 (s, 2H).

##### A.6.3. Síntesis de 1-(bencenosulfonyl)-5-cloroindol-4-amina a51.

- 25 A una disolución agitada de 1-(bencenosulfonyl)indol-4-amina a50 (35,36 g, 130 mmol) en DCM (300 ml) a 0 °C, se le añadió una disolución de *N*-clorosuccinimida (17,29 g, 130 mmol) en DCM (100 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h y después a Ta durante 1 h. Al término, la mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 10 % en hexanos como eluyente para dar 14,8 g de 1-(bencenosulfonyl)-5-cloroindol-4-amina a51.
- 30

Rendimiento: 37 %.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,95-7,87 (m, 2H), 7,76-7,54 (m, 4H), 7,09 (dd,  $J = 17,3, 3,3$  Hz, 3H), 5,82 (s, 2H).

##### A.6.4. Síntesis de 1-(bencenosulfonyl)-5-cloro-4-yodoindol a52.

5 A una disolución de 1-(bencenosulfonyl)-5-cloroindol-4-amina a51 (13,8 g, 45,09 mmol) en una disolución acuosa 12 N de HCl (414 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una disolución de NaNO<sub>2</sub> (7,77 g, 112,74 mmol) en agua (70 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a la misma temperatura. Se añadió entonces gota a gota a 0 °C una disolución de KI (74,84 g, 450,9 mmol) en agua (137 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h. Al término, la reacción se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 10 % en hexanos como eluyente para dar 17,2 g de 1-(bencenosulfonyl)-5-cloro-4-yodoindol a52.

Rendimiento: 92 %.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,05-7,85 (m, 4H), 7,77-7,67 (m, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H).

A.6.5. Síntesis de 2-[1-(bencenosulfonyl)-5-cloroindol-4-il]acetato de etilo a53.

15 A una disolución agitada de cinc activado (12,23 g, 188,2 mmol) en THF seco (75 ml) se le añadió clorotrimetilsilano (2,39 ml, 18,82 mmol). La mezcla se agitó a Ta durante 15 min, con la subsiguiente adición gota a gota de bromoacetato de etilo (8,3 ml, 75,41 mmol) a Ta. La molaridad del reactivo de Reformatsky se midió por un método de valoración (método de LiCl y yodo). Se disolvió 1-(bencenosulfonyl)-5-cloro-4-yodoindol a52 (5 g, 11,97 mmol) en THF (50 ml) y se purgó con argón durante 15 min. Se añadió Pd(tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (0,608 g, 1,19 mmol), con la subsiguiente adición del reactivo de Reformatsky. La reacción se calentó a 65 °C durante 16 h. Al término, la mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 10 % en hexanos como eluyente para dar 3,34 g de 2-[1-(bencenosulfonyl)-5-cloroindol-4-il]acetato de etilo a53.

Rendimiento: 74 %

CL-EM (ES<sup>+</sup>): 378 (M+H)<sup>+</sup>.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,00 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 2H), 7,94-7,85 (m, 2H), 7,71 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,12 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

A.6.6. Síntesis de ácido 2-(5-cloro-1*H*-indol-4-il)acético a54.

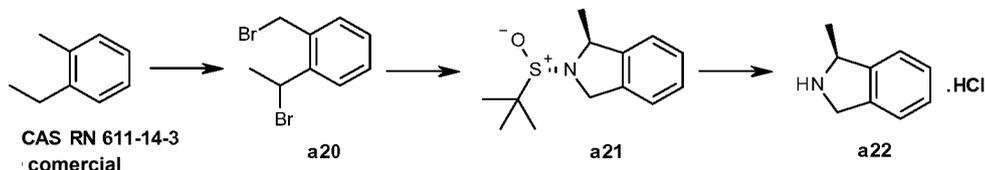
30 A una disolución agitada de 2-[1-(bencenosulfonyl)-5-cloroindol-4-il]acetato de etilo a53 (4,547 g, 12,06 mmol) en EtOH (40 ml) se le añadió una disolución acuosa 3 N de NaOH (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 8 h. Al término, la reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, se acidificó a pH 2 usando una disolución acuosa 1 N de HCl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar 2,5 g de ácido 2-(5-cloro-1*H*-indol-4-il)acético a54.

35 Rendimiento: 99 %

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,31 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,6, 0,9 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,50-6,52 (m, 1H), 3,91 (s, 2H).

B. Síntesis de aminas de la fórmula III.

B.1. Síntesis de clorhidrato de (1*S*)-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol a22.



40

B.1.1. Síntesis de 1-(1-bromoetil)-2-(bromometil)benceno a20.

45 Una mezcla agitada de 1-etil-2-metilbenceno (comercial, 50 g, 416 mmol), *N*-bromosuccinimida (155 g, 874 mmol) y peróxido de benzoílo (6,72 g, 20,80 mmol) en tetracloruro de carbono (1,25 l) se calentó a reflujo. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó atemperar a Ta y después se vertió sobre una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 l). La fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,5 l) y salmuera (0,5 l) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para obtener 203 g

de 1-(1-bromoetil)-2-(bromometil)benceno a20 como un aceite amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

CG-EM (EI-positivo): 199/201 [M-Br]<sup>+</sup>.

B.1.2. Síntesis de *tert*-butil-[(1*S*,2*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]oxidosulfonio a21.

- 5 Se disolvió 1-(1-bromoetil)-2-(bromometil)benceno a20 (203 g, 730 mmol) en DMF (2 l). Se añadió (*S*)-(-)-*tert*-butilsulfonamida (97 g, 803 mmol) y la mezcla se enfrió con un baño de agua helada y se purgó con nitrógeno gaseoso. Se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 64,3 g, 1.607 mmol) en porciones mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a una temperatura mantenida por debajo de 10 °C y después se inactivó cuidadosamente con agua (2 l). La disolución se extrajo con Et<sub>2</sub>O (6 x 2 l). La fase orgánica se lavó en dos lotes con agua (4 x 1 l por lote) y salmuera (1 l por lote), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para obtener 173 g de un aceite rojo. El residuo se filtró sobre sílice (1 kg) usando EtOAc al 5-50 % en heptano como eluyente. Se recogieron las fracciones que contenían los productos diastereoisoméricos. Este material se purificó por cromatografía en columna (1,5 kg de sílice, en lotes de 25 g) usando EtOAc al 3-25 % en heptano como eluyente. La purificación final fue por cromatografía de fase inversa (lotes de 3 g, modo básico, CL estándar) para dar 45,4 g de *tert*-butil-[(1*S*,2*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]oxidosulfonio a21 como un sólido blanco.

Rendimiento: 26 %

CL-EM (ES<sup>+</sup>): 238 (M+H)<sup>+</sup>.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,23-7,11 (m, 4H), 5,03-4,98 (m, 2H), 4,09 (dd, 1H, *J* = 15,7, *J* = 2,6 Hz), 1,46 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,28 (s, 9H).

B.1.3. Síntesis de clorhidrato de (1*S*)-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol a22.

- 25 Se disolvió *tert*-butil-[(1*S*,2*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]oxidosulfonio a21 (12,7 g, 53,5 mmol, 1 eq) en EtOH (125 ml) y se enfrió con un baño de agua helada. Se añadió HCl concentrado (17,8 ml, 214 mmol). La mezcla se dejó calentar a Ta y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se purgó tres veces con tolueno y el residuo se trituró en Et<sub>2</sub>O (125 ml). Los sólidos se filtraron y secaron para obtener 10,70 g de clorhidrato de (1*S*)-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol a22 como un sólido blanco.

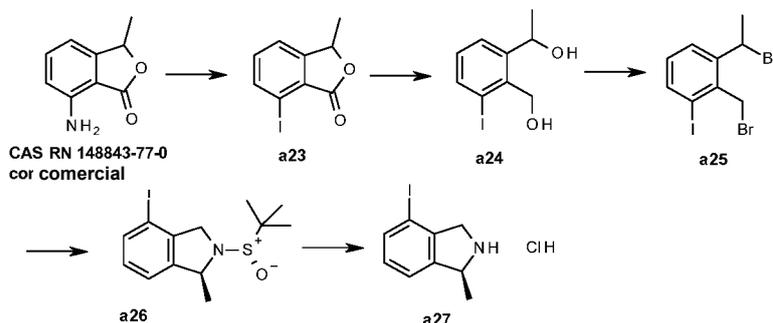
Rendimiento: 88 %.

CL-EM (ES<sup>+</sup>): 143 (M+H<sup>+</sup>).

Análisis quiral (CL, Chiralcel OD-H, eluyente: EtOH/*n*-heptano/DEA: 15/85/0,1): tR 9,81 min, >95 % ee.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,06 (sa, 1H), 7,42-7,33 (m, 4H), 4,90 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,46 (c, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

B.2. Síntesis de clorhidrato de (1*S*)-4-yodo-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol a27.



B.2.1. Síntesis de 7-yodo-3-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona a23.

- 35 A una disolución de 7-amino-3-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (comercial, 13,3 g, 81,5 mmol) en acetona (170 ml) se le añadió HCl concentrado al 37 % (17 ml, 203,56 mmol) a 0 °C. La disolución se volvió heterogénea. Se añadió gota a gota una disolución de nitrito de sodio (6,2 g, 90 mmol) en agua (35 ml) y después de 5 min de agitación se añadió una disolución de KI (27,1 g, 163 mmol) en agua (70 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a Ta. Se añadió acetato de sodio (9 g, 108,4 mmol) y la mezcla de reacción se suspendió con DCM (200 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM (200 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente

con una disolución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (200 ml, 10 % en peso) y con agua (200 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar 21 g de 7-yodo-3-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona a23 como sólido.

Rendimiento: 94 %.

5 HPLC (modo básico): tR 4,63 min, 85 % de pureza.

B.2.2. Síntesis de 1-[2-(hidroximetil)-3-yodofenil]etanol a24.

10 A una disolución de 7-yodo-3-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona a23 (4,24 g, 15,5 mmol) en THF (250 ml) se le añadió a 0 °C borohidruro de litio (1,77 g, 77,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante la noche. Se volvió a añadir borohidruro de litio (1,77 g, 77,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 48 h y después se inactivó cuidadosamente con una disolución 1 N de HCl (100 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h y se concentró al vacío. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM (300 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar 3,25 g de 1-[2-(hidroximetil)-3-yodofenil]etanol a24 como sólido.

Rendimiento: 53 % (crudo).

15 HPLC (modo básico): tR 3,70 min (70 % de pureza) y 2,68 min (30 % de pureza).

B.2.3. Síntesis de 1-(1-bromoetil)-2-(bromometil)-3-yodobenceno a25.

20 A una disolución de 1-[2-(hidroximetil)-3-yodofenil]etanol a24 (3,25 g, 11,7 mmol) en DCM (150 ml) se le añadió tribromuro de fósforo (3,3 ml, 35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a Ta. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), después se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar 4,3 g de 1-(1-bromoetil)-2-(bromometil)-3-yodobenceno a25 como aceite.

Rendimiento: 91 % (crudo).

HPLC (modo básico): tR 5,95 min (52 % de pureza) y 6,43 min (39 % de pureza).

25 B.2.4. Método F: Síntesis de [(1*S*,2*S*)-4-yodo-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]oxidosulfonio de *terc*-butilo a26.

30 A una disolución de 1-(1-bromoetil)-2-(bromometil)-3-yodobenceno a25 (4,2 g, 10 mmol) y (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (1,3 g, 11 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió en porciones NaH (al 60 % en aceite mineral, 830 mg, 20,75 mmol) a Ta. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 h a Ta y se le añadió EtOAc (100 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, después se filtró el sólido formado y la fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 10 % en *n*-heptano como eluyente y después por cromatografía de fase inversa (modo básico, CL estándar). La resolución quiral (CFS, Whelko-01 (R,R), 50 x 227 mm, 360 ml/min, 220 nm, 40 °C, eluyente: MeOH al 20 %) dio 484 mg de [(1*S*,2*S*)-4-yodo-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]oxidosulfonio de *terc*-butilo a26 como un aceite rosa.

35 Rendimiento: 13 %.

CL-EM (ES<sup>+</sup>): 364 (M+H)<sup>+</sup>, 100 % de pureza.

Análisis quiral (CL, Whelko-01 (R,R), 250 x 4,6 mm, 1 ml/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: EtOH/DEA 100/0,1): tR 4,40 min (el otro enantiómero 7,43 min), 100 % ee.

40 El compuesto [(1*S*,2*S*)-4-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]oxidosulfonio de *terc*-butilo a55 puede sintetizarse según un método análogo al método F usando 1-bromo-3-(1-bromoetil)-2-(bromometil)benceno a28 como material de partida. La purificación por cromatografía en columna usando DCM como eluyente, seguida de resolución quiral (CFS, Whelko-01 (R,R), 50 x 227 mm, 360 ml/min, 220 nm, 25 °C, eluyente: MeOH del 10 al 40 %) dio [(1*S*,2*S*)-4-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]oxidosulfonio de *terc*-butilo a55.

Rendimiento: 12 %.

45 CL-EM (ES<sup>+</sup>): 318 (M+H)<sup>+</sup>.

Análisis quiral (CL, Whelko-01 (R,R), 250 x 4,6 mm, 1 ml/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: EtOH/DEA 100/0,1): tR 4,32 min (el otro enantiómero 7,45 min), 100 % ee.

B.2.5. Método G. Síntesis de clorhidrato de (1*S*)-4-yodo-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol a27.

A una disolución de [(1*S*,2*S*)-4-yodo-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]oxidosulfonio de *terc*-butilo a26 (480

mg, 1,321 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió a 0 °C una disolución concentrada de HCl en EtOH (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a Ta durante la noche. El sólido formado se separó por filtración y se secó al vacío para dar 360 mg de clorhidrato de (1S)-4-yodo-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol a27 puro como un sólido blanco.

Rendimiento: 92 %.

- 5 HPLC (modo básico): tR 4,44 min, 98 % de pureza.

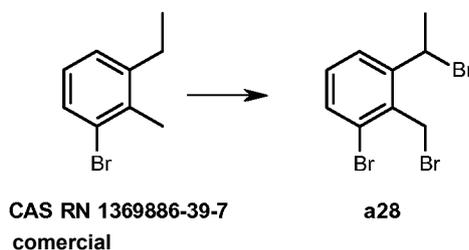
El compuesto clorhidrato de (1S)-4-bromo-1-metilisoindolina a56 puede sintetizarse según un método análogo al método G usando [(1S,2S)-4-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]oxidosulfonio de *tert*-butilo a55 como material de partida.

Rendimiento: 92 % (crudo)

- 10 CL-EM (ES+): 212/214 (M+H)<sup>+</sup>.

C. Síntesis de derivados dibromados de la fórmula VI.

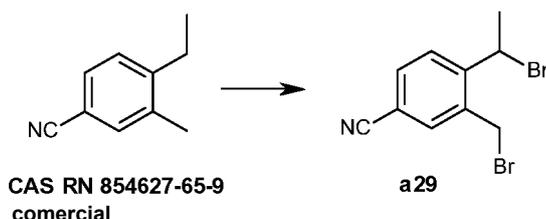
C.1. Síntesis de 1-bromo-3-(1-bromoetil)-2-(bromometil)benceno a28.



- 15 Se disolvió 1-bromo-3-etil-2-metilbenceno (comercial, 175 mg, 0,88 mmol) en tetracloruro de carbono (4 ml). Se añadieron NBS (330 mg, 1,85 mmol) y peróxido de benzoílo (11 mg, 40 μmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante la noche. Se añadió DCM (10 ml) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml), una disolución 1 N de HCl (5 ml) y agua (5 ml). La fase orgánica resultante se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar 293 mg de 1-bromo-3-(1-bromoetil)-2-(bromometil)benceno a28 como un aceite amarillo.

- 20 Rendimiento: 93 % (crudo).

C.2. Síntesis de 4-(1-bromoetil)-3-(bromometil)benzonitrilo a29.



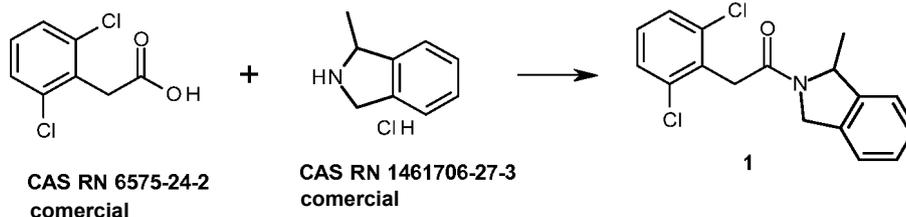
- 25 Se disolvió 4-etil-3-metilbenzonitrilo (comercial, 500 mg, 3,34 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml). Se añadieron NBS (1,25 g, 7,01 mmol) y peróxido de benzoílo (41 mg, 0,17 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante la noche. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml), una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), una disolución 1 N de HCl (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar 1,16 g de 4-(1-bromoetil)-3-(bromometil)benzonitrilo a29 como un aceite amarillo.

Rendimiento: 100 % (crudo).

- 30 **Ejemplos**

D. Síntesis de compuestos de la fórmula I-A.

D.1. Método A. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-(1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona 1 y enantiómeros.



5 Se disolvió ácido (2,6-diclorofenil)acético (comercial, 246 mg, 1,2 mmol) en DCM (25 ml). Se añadió 1-cloro-*N,N*-2-trimetilpropenilamina (188  $\mu$ l, 14 mmol) bajo argón a Ta. Después de 30 min, se añadió una mezcla de clorhidrato de 1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol (comercial, 140 mg, 1 mmol) y TEA (420  $\mu$ l, 3 mmol) en DCM (25 ml). La mezcla se agitó durante la noche a Ta. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml) y después se lavó sucesivamente con una disolución acuosa 1 N de HCl (50 ml) y una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La fase orgánica resultante se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se recristalizó a partir de MeOH (5 ml) para dar 115 mg del racemato 2-(2,6-diclorofenil)-1-(1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona 1.

10 CL-EM (ES+): 320/322/324 (M+H)<sup>+</sup>, 90 % de pureza.

La resolución quiral (CFS, Chiralcel OJ, 50 x 275 mm, 360 ml/min, 220 nm, 25 °C, eluyente: *i*PrOH desde el 20 %) dio:

- 30 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona 2 como un sólido blanco.

15 Rendimiento: 9 %.

CL-EM (ES+): 320/322/324 (M+H)<sup>+</sup>, 97,7 % de pureza.

Análisis quiral (CL, Chiralcel OJ-H, 250 x 4,6 mm, 1 ml/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: *i*PrOH/*n*-heptano/DEA 50/50/0,1): tR 7,37 min, 100 % ee.

20 - 20 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*R*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona 3 como un sólido blanco.

Rendimiento: 6 %.

CL-EM (ES+): 320/322/324 (M+H)<sup>+</sup>, 94,74 % de pureza.

Análisis quiral (CL, Chiralcel OJ-H, 250 x 4,6 mm, 1 ml/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: *i*PrOH/*n*-heptano/DEA 50/50/0,1): tR 13,13 min, 99,5 % ee.

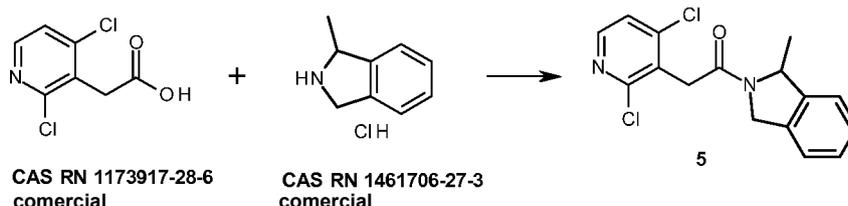
25 El compuesto 2-(2-cloro-6-yodofenil)-1-(1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona 4 puede sintetizarse según un método análogo al método A usando clorhidrato de 1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol y ácido 2-(2-cloro-6-yodofenil)acético como materiales de partida. Condiciones: DCM, TEA (3 eq), Ta, durante la noche. Purificación: cromatografía de fase inversa (modo ácido, CL estándar).

Rendimiento: 12 %.

30 CL-EM (ES+): 412/414/416 (M+H)<sup>+</sup>, 97,3 % de pureza.

Aspecto: sólido blanquecino.

D.2. Método B. Síntesis de 2-(2,4-dicloropiridin-3-il)-1-(1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona 5.



Se disolvió ácido (2,4-dicloropiridin-3-il)acético (comercial, 100 mg, 0,47 mmol) en DMF (5 ml). Se añadieron

## ES 2 729 490 T3

clorhidrato de 1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol (comercial, 66 mg, 0,47 mmol) y TEA (130  $\mu$ l, 0,9 mmol) a Ta y después BOP (242 mg, 0,55 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 50 °C. Se añadió agua y después la mezcla de reacción se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó primeramente por cromatografía de fase inversa (modo básico, CL estándar) para dar 83 mg de 2-(2,4-dicloropiridin-3-il)-1-(1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona 5.

5

CL-EM (ES<sup>+</sup>): 321/323/325 (M+H)<sup>+</sup>, 100 % de pureza. Los compuestos siguientes pueden sintetizarse según un método análogo al método B.

N.º	Material de partida	Condiciones	Tiempo de reacción	Condiciones de purificación	Rendimiento (%)
6	ácido II: ácido 2,6-diclorofenilacético, amina III: clorhidrato de 1-metil-4-nitroisoindolina	DMF, TEA (3 eq), Ta	durante la noche	NA	100
7	ácido II: ácido 2-cloro-6-cianofenilacético amina III: a22	DMF, TEA (3 eq), 70 °C	15 min	FI básica, CL-EM,	28
8	ácido II: a3 amina III: a22	DCM, DIPEA (2 eq), Ta	durante la noche	FI básica (CL estándar)	71
9	ácido II: a9 amina III: a22	DCM, DIPEA (2 eq), Ta	durante la noche	modo básico, CL estándar	71
10	ácido II: a13 amina III: a22	DCM, DIPEA (2 eq), 30 °C	48 h	modo básico, CL estándar	29
11	ácido II: a 18 amina III: a22	DCM, DIPEA (2 eq), Ta	durante la noche	modo básico, CL estándar	85

10 • 2-(2,6-diclorofenil)-1-(1-metil-4-nitro-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona 6.

CL-EM (ES<sup>+</sup>): 365/367/369 (M+H)<sup>+</sup>, 100 % de pureza.

Aspecto: sólido rosa.

• 3-cloro-2-[2-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]-2-oxoetil]benzoniitrilo 7.

CL-EM (ES<sup>+</sup>): 311/313/315 (M+H)<sup>+</sup>, >98 % de pureza.

15 Aspecto: sólido blanquecino pulverulento.

• 2-(3,5-dicloro-2-metilpiridin-4-il)-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona 8.

CL-EM (ES<sup>+</sup>): 335/337/339 (M+H)<sup>+</sup>, 100 % de pureza.

Aspecto: aceite naranja.

• 2-(3-bromo-5-cloropiridin-4-il)-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona 9.

20 CL-EM (ES<sup>+</sup>): 365/367/369 (M+H)<sup>+</sup>, 100 % de pureza.

Aspecto: sólido blanco.

• 2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona 10.

CL-EM (ES<sup>+</sup>): 326/328 (M+H)<sup>+</sup>, 99,3 % de pureza.

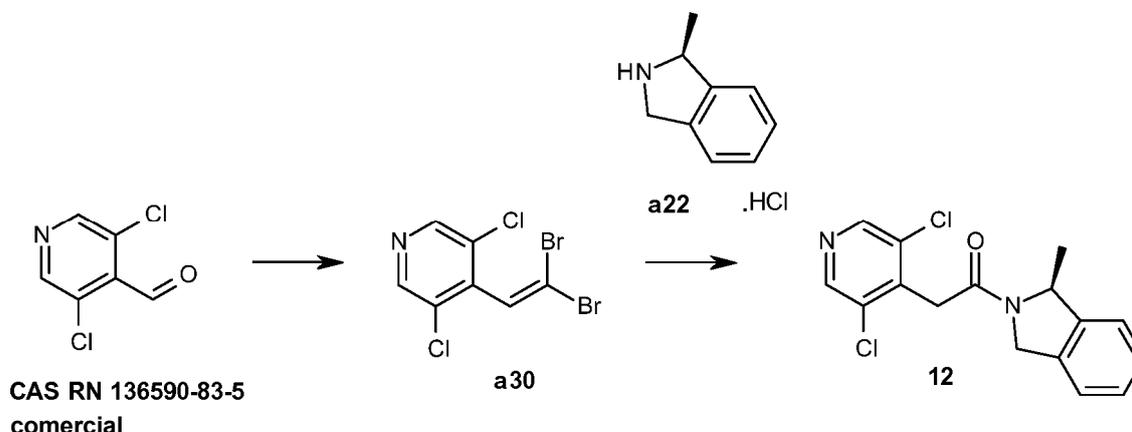
Aspecto: sólido beis.

25 • 2-(3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona 11.

CL-EM (ES+): 351/353/355 (M+H)<sup>+</sup>, 96,2 % de pureza.

Aspecto: aceite incoloro.

D.3. Síntesis de 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona 12.



5 D.3.1. Síntesis de 3,5-dicloro-4-(2,2-dibromovinil)piridina a30.

Se disolvió 3,5-dicloropiridin-4-carbaldehído (comercial, 5 g, 27,55 mmol) en DCM (150 ml) a 0 °C. Se añadió tetrabromuro de carbono (14,1 g, 42,6 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C y después se añadió gota a gota una disolución de trifenilfosfina (15 g, 57 mmol) en DCM (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h y después se concentró al vacío. El óxido de trifenilfosfina residual se precipitó tres veces con cloroformo y se separó por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando *n*-heptano al 20 % en DCM como eluyente para dar 3,5-dicloro-4-(2,2-dibromovinil)piridina a30 como un aceite incoloro que se almacenó a 4 °C.

Rendimiento: 61 %.

CG-EM: (330 M<sup>+</sup>).

15 D.3.2. Síntesis de 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona 12.

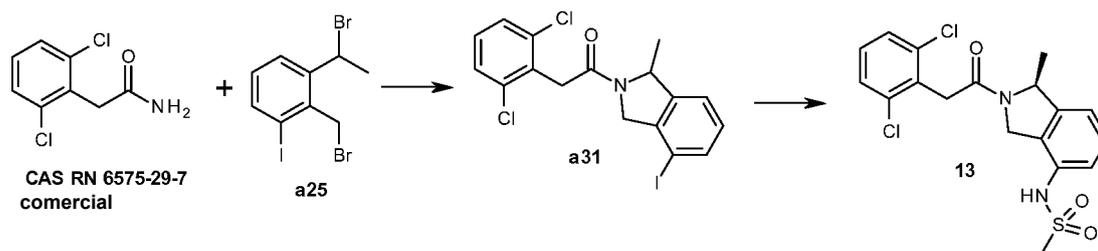
Una disolución de 3,5-dicloro-4-(2,2-dibromovinil)piridina a30 (3,34 g, 10 mmol) en agua (36 ml) y THF (48 ml) se agitó a Ta y después se enfrió a 0 °C. Se añadió clorhidrato de (1S)-1-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol a22 (2,2 g, 13 mmol) y después se añadió hidróxido de potasio (2,24 g, 40 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, después se le añadió una disolución acuosa 3 N de HCl (45 ml) y la mezcla se dejó calentar a Ta. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con DCM (200 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa 1 N de HCl (100 ml), una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica resultante se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. Se añadió carbón (25 g) al filtrado y la mezcla resultante se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido marrón. El residuo se trituró en MeOH (5 ml), se separó por filtración y se lavó dos veces con MeOH (5 ml) y MeOH/hexanos (1:1; 5 ml). El sólido resultante se secó al vacío para dar 2,2 g de 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona 12 como un sólido blanco.

Rendimiento: 68 %.

CL-EM (ES+): 321/323/325 (M+H)<sup>+</sup>, 96,3 % de pureza.

Análisis quiral (CL, Chiralpak IA, 250 x 4,6 mm, 1 ml/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: *n*-heptano/EtOAc/DEA 50/50/0,1): tR 10,06 min (el otro enantiómero a 6,87 min), 100 % ee.

D.4. Síntesis de *N*-{(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}metanosulfonamida 13.



D.4.1. Método C: Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-(4-yodo-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etanona a31.

Se disolvió 1-(1-bromoetil)-2-(bromometil)-3-yodobenceno a25 (1,5 g, 3,7 mmol) en DMF anhidra (13 ml) a Ta y después se añadieron 2-(2,6-diclorofenil)acetamida (comercial, 0,76 g, 3,7 mmol) e hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 0,3 g, 7,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a Ta durante algunas horas y después se vertió sobre una mezcla de hielo y agua. El precipitado blanco formado se separó por filtración y se lavó tres veces con agua (15 ml). El sólido se recrystalizó a partir de EtOH-agua para dar 1,43 g de 2-(2,6-diclorofenil)-1-(4-yodo-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etanona a31 como un sólido blanco.

Rendimiento: 86 %.

CL-EM (ES+): 446/448/450 (M+H)<sup>+</sup>.

D.4.2. Síntesis de N-((1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)metanosulfonamida 13.

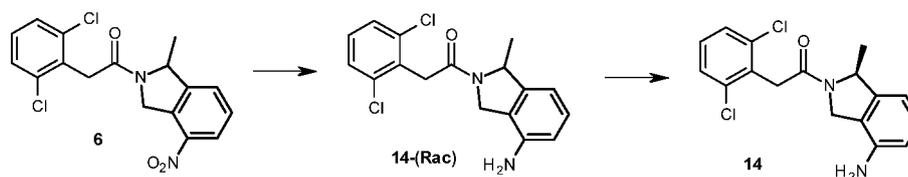
Se disolvieron 2-(2,6-diclorofenil)-1-(4-yodo-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etanona a31 (250 mg, 0,56 mmol), metanosulfonamida (109 mg, 1,12 mmol), fosfato tribásico de potasio (368 mg, 1,681 mmol) y CuI (53 mg, 0,28 mmol) en DMF (6 ml) en un tubo Schlenk en atmósfera de nitrógeno. Se añadió (1R,2R)-(-)-1,2-diaminociclohexano (64 mg, 0,56 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a 140 °C. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, CL estándar) para dar 47 mg del derivado racémico como un sólido beis (rendimiento: 20 %, CL-EM (ES+): 413/415/417 (M+H)<sup>+</sup>). La resolución quiral (CFS, Chiralcel OJ, 50 x 275 mm, 360 ml/min, 220 nm, 25 °C, eluyente: MeOH desde el 20 % durante 11 min, después MeOH al 40 % durante 40 min) dio 17 mg de N-((1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)metanosulfonamida 13 como un sólido blanco.

Rendimiento: 7 %.

CL-EM (ES+): 413/415/417 (M+H)<sup>+</sup>, 95 % de pureza.

Análisis quiral (CL, Chiralcel OJ-H, 250 x 4,6 mm, 1 ml/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: MeOH/DEA 100/0,1): tR 3,82 min (el otro enantiómero a 6,23 min), 100 % ee.

D.5. Síntesis de 1-[(1S)-4-amino-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona 14.



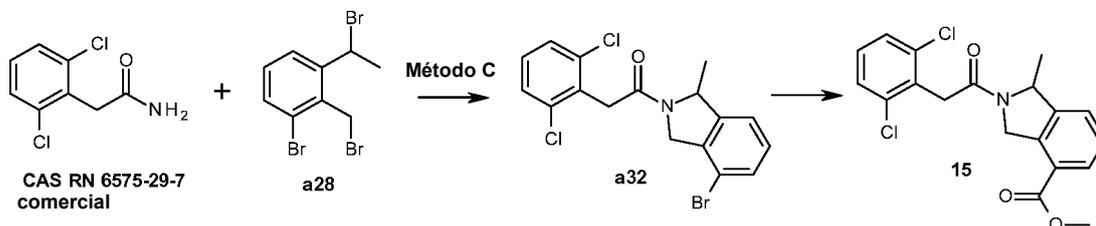
El compuesto 2-(2,6-diclorofenil)-1-(1-metil-4-nitro-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etanona 6 (222 mg, 18,4 mmol) se hidrogenó en dioxano (5 ml) con platino sobre carbono (carga del 5 %, 15 mg) a 50 °C y 50.000 hPa (50 bar) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró al vacío para dar 200 mg del racemato 1-[(1S)-4-amino-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona 14-(Rac) como un sólido blanco (rendimiento: 100 %, CL-EM (ES+): 335/337/339 (M+H)<sup>+</sup>, 99,3 % de pureza).

La resolución quiral (CFS, Chiralcel IA, 50 x 266 mm, 360 ml/min, 220 nm, 25 °C, eluyente: iPrOH del 20 al 35 %) dio 16 mg de 1-[(1S)-4-amino-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona 14 como un sólido blanco.

CL-EM (ES+): 335/337/339 (M+H)<sup>+</sup>, 100 % de pureza).

Análisis quiral (CL, Chiralcel OD, 250 x 4,6 mm, 1 ml/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: MeOH/DEA 100/0,1): tR 5,60 min (el otro enantiómero a 6,98 min), 97 % ee.

D.6. Síntesis de 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxilato de metilo 15.



5 D.6.1. Síntesis de 1-(4-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-2-(2,6-diclorofenil)etanona a32.

Se disolvió 1-bromo-3-(1-bromoetil)-2-(bromometil)benceno a28 (293 mg, 0,82 mmol) en DMF (4 ml) a Ta y después se le añadieron 2-(2,6-diclorofenil)acetamida (comercial, 184 mg, 0,9 mmol) e hidruro de sodio (66 mg, 1,65 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a Ta y después se vertió sobre agua (35 ml). El precipitado formado se separó por filtración y se lavó con agua (10 ml). El sólido se secó al vacío para dar 185 mg de 1-(4-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-2-(2,6-diclorofenil)etanona a32 como un sólido blanco que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Rendimiento: 74 % (crudo).

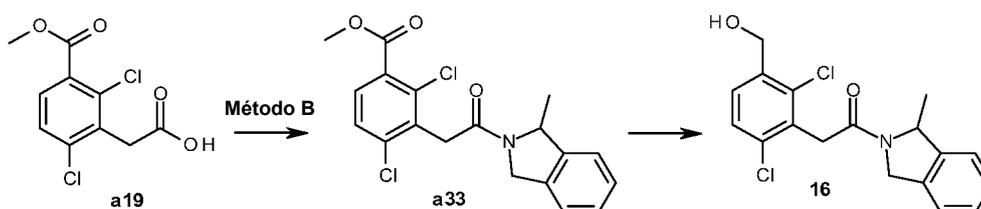
D.6.2. Síntesis de 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxilato de metilo 15.

15 En un vial, se disolvió 1-(4-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-2-(2,6-diclorofenil)etanona a32 (50 mg, 0,12 mmol) en MeOH (5 ml) y después se le añadieron DIPEA (44 µl, 0,25 mmol) y dibromo[(*S*)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]paladio(II) (6 mg, 6,74 µmol). El vial se puso en un autoclave a 8.000 hPa (8 bar) de monóxido de carbono. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, CL-EM preparativa) para dar 21 mg de 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxilato de metilo 15 como un sólido beis.

Rendimiento: 44 %.

CL-EM (ES<sup>+</sup>): 378/380/382 (M+H)<sup>+</sup>, 95,9 % de pureza.

D.7. Síntesis de 2-[2,6-dicloro-3-(hidroximetil)fenil]-1-(1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona 16.



25

D.7.1. Síntesis de 2,4-dicloro-3-[2-(1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-2-oxoetil]benzoato de metilo a33.

El compuesto a33 puede sintetizarse según un método análogo al método B usando ácido [2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil]acético a19 y clorhidrato de 1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol como materiales de partida. Condiciones: DCM, DIPEA (3 eq), Ta, durante la noche. Purificación: cromatografía en columna usando MeOH del 0 al 4 % en DCM como eluyente.

30

Rendimiento: 70 %.

CL-EM (ES<sup>+</sup>): 378/380/382 (M+H)<sup>+</sup>.

D.7.2. Síntesis de 2-[2,6-dicloro-3-(hidroximetil)fenil]-1-(1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona 16.

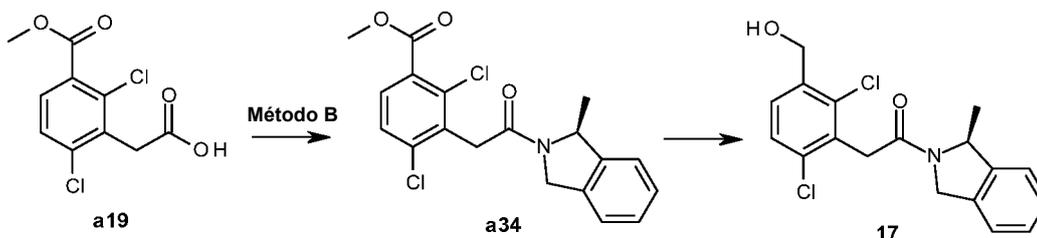
35 Se disolvió 2,4-dicloro-3-[2-(1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-2-oxoetil]benzoato de metilo a33 (60 mg, 0,16 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y después se le añadió hidruro de litio y aluminio (19 mg, 0,48

mmol). La mezcla se agitó a Ta durante la noche, después se inactivó con una disolución acuosa 1 N de HCl (1 ml) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó dos veces con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar 11 mg de 2-[2,6-dicloro-3-(hidroximetil)fenil]-1-(1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona 16 como un sólido gris.

5 Rendimiento: 20 %.

CL-EM (ES+): 350/352/354 (M+H)<sup>+</sup>, 93,6 % de pureza.

D.8. Síntesis de 2-[2,6-dicloro-3-(hidroximetil)fenil]-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona 17.



D.8.1. Síntesis de 2,4-dicloro-3-{2-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]-2-oxoetil}benzoato de metilo a34.

10 El compuesto a34 puede sintetizarse según un método análogo al método B usando ácido [2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil]acético a19 y clorhidrato de (1*S*)-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol a22 como materiales de partida. Condiciones: DCM, DIPEA (3 eq), Ta, durante la noche. Purificación: cromatografía en columna usando MeOH del 0 al 4 % en DCM como eluyente.

Rendimiento: 66 %.

15 CL-EM (ES+): 378/380/382 (M+H)<sup>+</sup>.

D.8.2. Síntesis de 2-[2,6-dicloro-3-(hidroximetil)fenil]-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona 17.

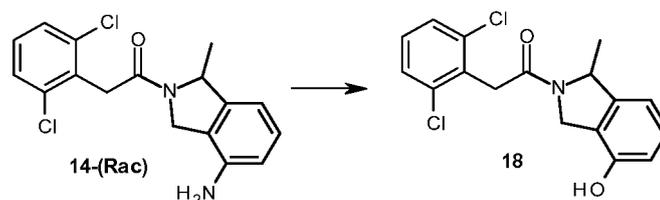
El compuesto 17 puede sintetizarse según un método análogo al método descrito en D.7.2. Purificación: cromatografía de fase inversa (modo básico, CL estándar).

Rendimiento: 66 %.

20 CL-EM (ES+): 350/352/354 (M+H)<sup>+</sup>, 100 % de pureza.

Aspecto: sólido blanco.

D.9. 2-(2,6-diclorofenil)-1-(4-hidroxi-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona 18.

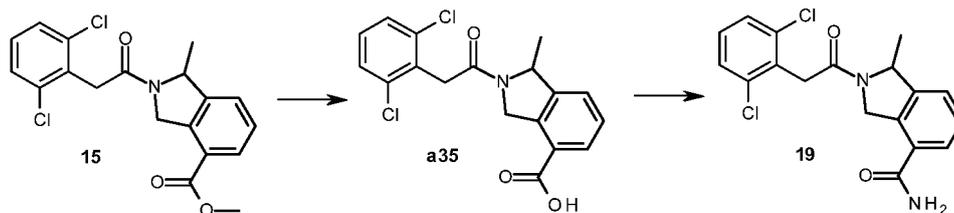


25 Se disolvió 1-(4-amino-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-2-(2,6-diclorofenil)etanona 14-(Rac) (100 mg, 0,3 mmol) en agua (5 ml). Se añadió KBr (124 mg, 1.044 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una disolución de nitrito de sodio (0,42 mmol) en agua. La mezcla de reacción se agitó a Ta durante 48 h. El precipitado beis formado se separó por filtración, se lavó tres veces con Et<sub>2</sub>O (10 ml) y se secó al vacío para dar 115 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-(4-hidroxi-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona 18 como un sólido beis.

30 Rendimiento: 96 %.

CL-EM (ES+): 336/338/340 (M+H)<sup>+</sup>, 95 % de pureza.

D.10. Síntesis de 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxamida 19.



D.10.1 Síntesis de ácido 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxílico a35.

Se disolvió 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metilisoindolin-4-carboxilato de metilo 15 (50 mg, 0,13 mmol) en THF (5 ml) y agua (2 ml). Se añadió hidróxido de litio (6 mg, 0,26 mmol) a Ta y la mezcla se agitó durante la noche a Ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se lavó tres veces con DCM (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar 36 mg de ácido 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxílico a35 como un sólido amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Rendimiento: 75 % (crudo).

10 CL-EM (ES+): 364/366/368 (M+H)<sup>+</sup>.

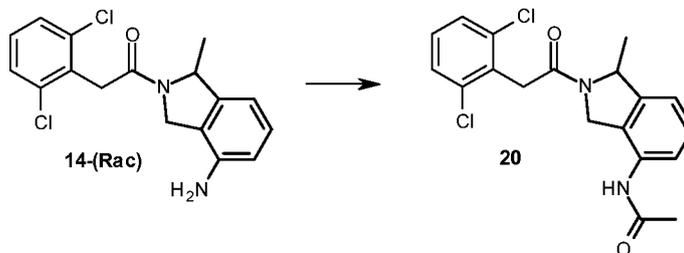
D.10.2. Síntesis de 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxamida 19.

Se disolvió el ácido 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxílico a35 (36 mg, 99 μmol) en DMF (1 ml). Se añadieron una disolución 7 M de amoníaco (70 μl, 0,49 mmol) y TEA (42 μl, 1,98 mmol) a Ta y después BOP (47 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a Ta y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, CL-EM preparativa) para dar 5 mg de 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxamida 19 como un sólido amarillo.

Rendimiento: 14 %.

CL-EM (ES+): 363/365/367 (M+H)<sup>+</sup>, 95 % de pureza.

20 D.11. Síntesis de *N*-[2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]acetamida 20.

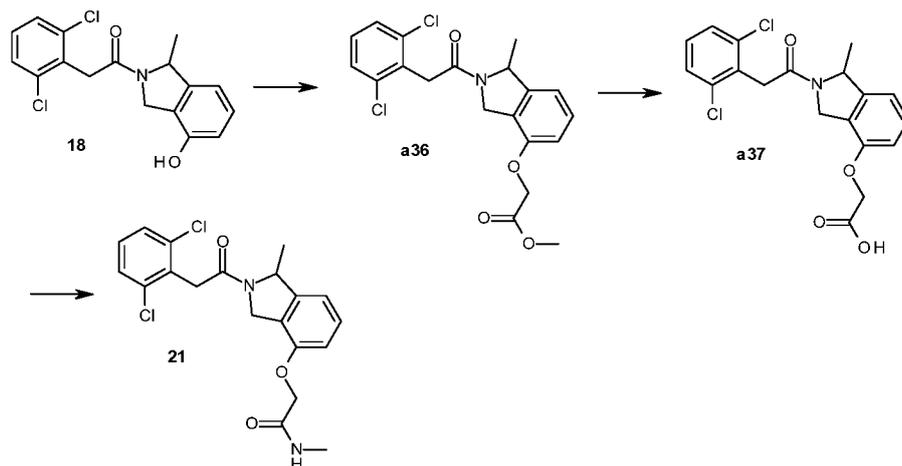


A una disolución de 1-(4-amino-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-2-(2,6-diclorofenil)etanona 14-(Rac) (78 mg, 0,23 mmol) y TEA (65 μl, 0,46 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de acetilo (25 μl, 0,35 mmol). La mezcla se agitó a Ta durante 3 h, después se inactivó con salmuera (50 ml) y se extrajo tres veces con DCM (10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, CL-EM preparativa) para dar 47 mg de *N*-[2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]acetamida 20 como un sólido blanco.

Rendimiento: 57 %.

CL-EM (ES+): 377/379/381 (M+H)<sup>+</sup>, 96,4 % de pureza.

30 D.12. Síntesis de 2-[(2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)oxi]-*N*-metilacetamida 21.



D.12.1. Síntesis de ( $\{2-[(2,6\text{-diclorofenil)acetil}]-1\text{-metil-2,3-dihidro-1}H\text{-isoindol-4-il}\}$ oxi)acetato de metilo a36.

Se disolvieron 2-(2,6-diclorofenil)-1-(4-hidroxi-1-metilisoindolin-2-il)etanona 18 (115 mg, 0,34 mmol) y bromoacetato de metilo (40  $\mu$ l, 0,43 mmol) en THF (10 ml) a Ta y después se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 20 mg, 0,68 mmol). La mezcla se agitó a Ta. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo tres veces con DCM, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró al vacío para dar 90 mg de ( $\{2-[(2,6\text{-diclorofenil)acetil}]-1\text{-metil-2,3-dihidro-1}H\text{-isoindol-4-il}\}$ oxi)acetato de metilo a36 como una aceite marrón que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Rendimiento: 64 % (crudo).

10 CL-EM (ES+): 408/410/412 (M+H)<sup>+</sup>.

D.12.2. Síntesis de ácido ( $\{2-[(2,6\text{-diclorofenil)acetil}]-1\text{-metil-2,3-dihidro-1}H\text{-isoindol-4-il}\}$ oxi)acético a37.

Se disolvió ( $\{2-[(2,6\text{-diclorofenil)acetil}]-1\text{-metil-2,3-dihidro-1}H\text{-isoindol-4-il}\}$ oxi)acetato de metilo a36 (295 mg, 0,72 mmol) en THF (7 ml) y agua (3 ml). Se añadió hidróxido de litio (35 mg, 1,44 mmol) durante la noche a Ta. La mezcla de reacción se acidificó con una disolución acuosa 1 N de HCl y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró al vacío para dar 242 mg de ácido ( $\{2-[(2,6\text{-diclorofenil)acetil}]-1\text{-metil-2,3-dihidro-1}H\text{-isoindol-4-il}\}$ oxi)acético a37 como un aceite marrón que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Rendimiento: 85 % (crudo).

CL-EM (ES+): 394/396/398 (M+H)<sup>+</sup>.

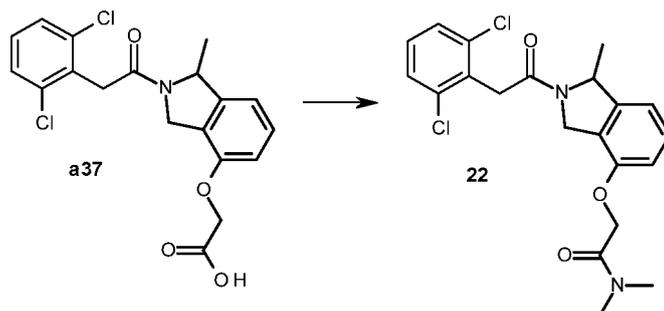
20 D.12.3. Síntesis de 2-( $\{2-[(2,6\text{-diclorofenil)acetil}]-1\text{-metil-2,3-dihidro-1}H\text{-isoindol-4-il}\}$ oxi)-N-metilacetamida 21.

Se disolvió el ácido ( $\{2-[(2,6\text{-diclorofenil)acetil}]-1\text{-metil-2,3-dihidro-1}H\text{-isoindol-4-il}\}$ oxi)acético a37 (120 mg, 0,3 mmol) en DCM (5 ml). Se añadieron clorhidrato de metilamina (104 mg, 1,54 mmol) y TEA (130  $\mu$ l, 0,92 mmol) a Ta, y después BOP (146 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a Ta, se inactivó con una disolución acuosa 0,5 N de HCl y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, CL estándar) para dar 30 mg de 2-( $\{2-[(2,6\text{-diclorofenil)acetil}]-1\text{-metil-2,3-dihidro-1}H\text{-isoindol-4-il}\}$ oxi)-N-metilacetamida 21 como un sólido rosa.

Rendimiento: 24 %.

CL-EM (ES+): 407/409/410 (M+H)<sup>+</sup>, 93,3 % de pureza.

30 D.13. Síntesis de 2-( $\{2-[(2,6\text{-diclorofenil)acetil}]-1\text{-metil-2,3-dihidro-1}H\text{-isoindol-4-il}\}$ oxi)-N,N-dimetilacetamida 22.

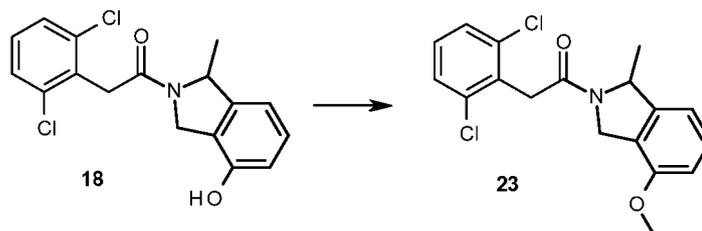


Se disolvió el ácido ((2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il}oxi)acético a37 (120 mg, 0,3 mmol) en DCM (5 ml). Se añadieron dimetilamina (89  $\mu$ l, 1,52 mmol) y TEA (130  $\mu$ l, 0,92 mmol) a Ta y después BOP (146 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a Ta, se inactivó con una disolución acuosa 0,5 N de HCl y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, CL estándar) para dar 16 mg de 2-((2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il}oxi)-*N,N*-dimetilacetamida 22 como un sólido rosa.

Rendimiento: 12 %.

10 CL-EM (ES+): 421/423/425 (M+H)<sup>+</sup>, 100 % de pureza.

D.14. Síntesis de 2-((2,6-diclorofenil)-1-(4-metoxi-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona 23.

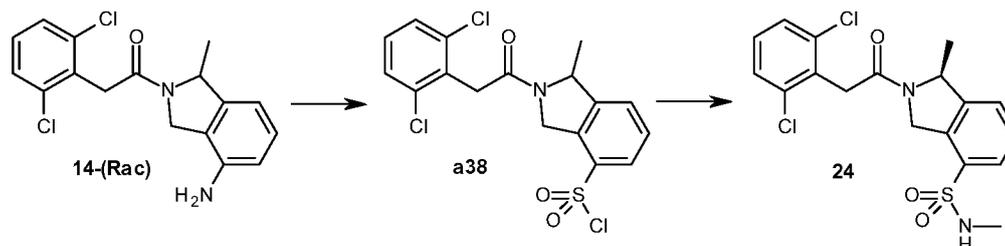


Se disolvió 2-((2,6-diclorofenil)-1-(4-hidroxi-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona 18 (50 mg, 0,15 mmol) en THF (5 ml) a Ta, después se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 9 mg, 0,22 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 min. Se añadió yodometano (10  $\mu$ l, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C y después a Ta durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, CL-EM preparativa) para dar 15 mg de 2-((2,6-diclorofenil)-1-(4-metoxi-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona 23 como un sólido amarillo.

20 Rendimiento: 29 %.

CL-EM (ES+): 350/352/354 (M+H)<sup>+</sup>, 100 % de pureza.

D.15. Método D. Síntesis de (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-*N*,1-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida 24.



25 D.15.1 Síntesis de cloruro de 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonilo a38.

La disolución A se preparó de la forma siguiente: se añadió cloruro de tionilo (237  $\mu$ l, 3,28 mmol) a agua (4 ml) a 5 °C y la disolución se agitó durante la noche a Ta. Se añadió cloruro de cobre (I) (50 mg, 0,60 mmol) y se mantuvo la agitación a 5 °C.

5 A una disolución de 1-(4-amino-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-2-(2,6-diclorofenil)etanona 14-(Rac) (200 mg, 0,60 mmol) en ácido clorhídrico al 37 % (4 ml) se le añadió una disolución de nitrito de sodio (58 mg, 0,84 mmol) en agua (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y después se añadió gota a gota a 5 °C a la disolución A. La mezcla de reacción se agitó a Ta durante 3 h y después se extrajo tres veces con DCM (20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar 234 mg de cloruro de 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonilo a38 que se usó sin purificación  
10 adicional para la etapa siguiente.

Rendimiento: 93 % (crudo).

CL-EM (ES+): 418/420/422 (M+H)<sup>+</sup>.

D.15.2. Síntesis de (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-*N*,1-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida 24.

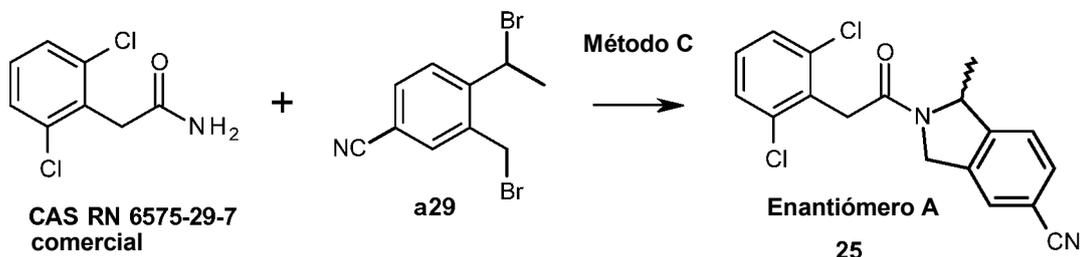
15 A una disolución de cloruro de 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonilo a38 (234 mg, 0,56 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió una disolución de metilamina en EtOH (33 %) (0,153 ml, 1,23 mmol). Después de agitar durante la noche a Ta, la mezcla de reacción se lavó con salmuera y se extrajo con 3 x 10 ml de DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío. El residuo se resolvió por resolución quiral (CFS, Chiralcel OD, 50 x 266 mm, 360 ml/min, 220 nm, 25 °C, eluyente: MeOH desde el 20 % durante 15 min y después MeOH al 40 % durante 20 min) para dar 58 mg de (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-*N*,1-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida 24 como un sólido blanco.  
20

Rendimiento: 25 %.

CL-EM (ES+): 413/415/417 (M+H)<sup>+</sup>.

Análisis quiral (CL, Chiralcel OD, 250 x 4,6 mm, 1 ml/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: *i*PrOH/*n*-heptano/DEA: 50/50/0,1): tR 5,37 min (el otro enantiómero a 8,14 min), 100 % ee.

25 D.16. Síntesis de 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-carbonitrilo, enantiómero A 25.



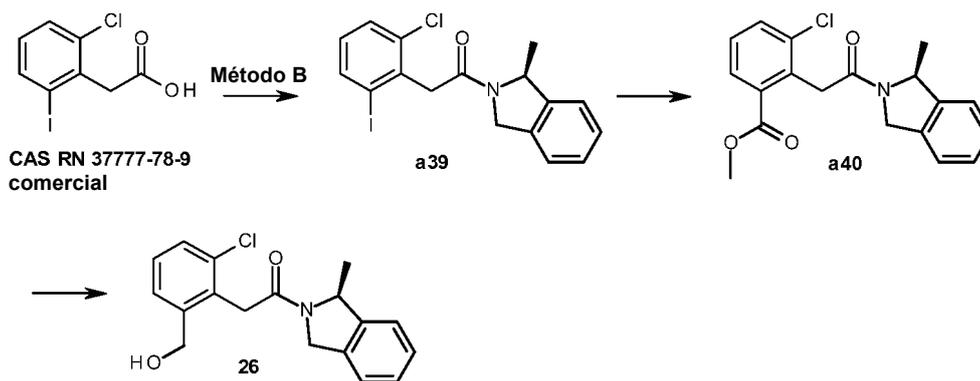
30 Se disolvió 4-(1-bromoetil)-3-(bromometil)benzonitrilo a29 (700 mg, 2,31 mmol) en DMF (7 ml), se añadió 2(2,6-diclorofenil)acetamida (475 mg, 2,31 mmol) y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 185 mg, 4,62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después durante la noche a Ta. Se añadió EtOAc (100 ml) y la mezcla reacción se lavó con agua (6 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con MeOH (25 ml). El sólido filtrado se secó al vacío. El residuo se resolvió por resolución quiral (CFS, Chiralcel AD, 50 x 216 mm, 360 ml/min, 220 nm, 25 °C, eluyente: MeOH desde el 20 %) para dar 35 mg de 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-carbonitrilo, enantiómero A 25, como un sólido blanco.

35 Rendimiento: 4 %.

CL-EM (ES+): 345/347/349 (M+H)<sup>+</sup>, 83,7 % de pureza.

Análisis quiral (CL, Chiralcel AD-H, 250 x 4,6 mm, 1 ml/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: EtOH/*n*-heptano/DEA: 50/50/0,1): tR 8,98 min (el otro enantiómero a 6,94 min), 97 % ee.

D.17. Síntesis de 2-[2-cloro-6-(hidroximetil)fenil]-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona 26.



D.17.1. Síntesis de 2-(2-cloro-6-yodofenil)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona a39.

El compuesto a39 puede sintetizarse según un método análogo al método B usando clorhidrato de (1S)-1-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol a22 y ácido 2-(2-cloro-6-yodofenil)acético como materiales de partida. Condiciones: DCM, DIPEA (3 eq), Ta, durante la noche. Purificación: cromatografía en columna usando MeOH del 0 al 4 % en DCM como eluyente.

Rendimiento: 86 %.

CL-EM (ES+): 412/414 (M+H)<sup>+</sup>.

D17.2. Síntesis de 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]-2-oxoetil}benzoato de metilo a40.

- 10 Se disolvió 2-(2-cloro-6-yodofenil)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona a39 (240 mg, 0,58 mmol) en MeOH (10 ml) a Ta. Se añadieron TEA (118 mg, 1,16 mmol) y ((S)-BINAP)PdBr<sub>2</sub> (41 mg, 0,08 mmol). La mezcla se puso en una atmósfera de monóxido de carbono (8.000 hPa (8 bar)) a 60 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se lavó con MeOH y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando MeOH al 5 % en DCM como eluyente para dar 115 mg de 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]-2-oxoetil}benzoato de metilo a40.

Rendimiento: 57 %.

CL-EM (ES+): 344/346 (M+H)<sup>+</sup>.

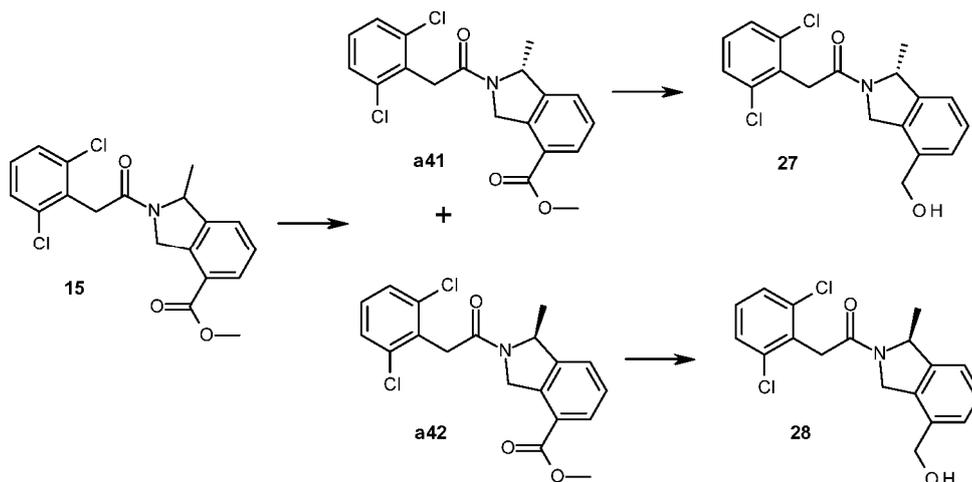
D.17.3. Síntesis de 2-[2-cloro-6-(hidroximetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona 26.

- 20 Se disolvió 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]-2-oxoetil}benzoato de metilo a40 (115 mg, 0,33 mmol) en THF (8 ml) y después se añadió hidruro de litio y aluminio (40 mg, 1 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche a Ta y después a 40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa 1 N de HCl y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, CL-EM preparativa) para dar 10 mg de 2-[2-cloro-6-(hidroximetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona 26 como un sólido blanco.

Rendimiento: 33 %.

CL-EM (ES+): 316 (M+H)<sup>+</sup>, 100 % de pureza.

D.18. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1R)-4-(hidroximetil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona 27 y 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-4-(hidroximetil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona 28.



D.18.1 Síntesis de (1*R*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxilato de metilo a41 y (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxilato de metilo a42.

5 La resolución quiral (CFS, Chiralpak AS, 50 x 265 mm, 360 ml/min, 220 nm, 40 °C, eluyente: MeOH al 20 %) de 1,26 g de 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxilato de metilo 15 dio:

- 356 mg de (1*R*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxilato de metilo a41.

Rendimiento: 32 %.

CL-EM (ES+): 378/380/382 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Análisis quiral (CL, Chiralpak AS-H, 250 x 4,6 mm, 1 ml/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: EtOH/DEA: 100/0,1): tR 4,14 min, 99,2 % ee.

- 276 mg de (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxilato de metilo a42.

Rendimiento: 25 %.

CL-EM (ES+): 378/380/382 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Análisis quiral (CL, Chiralpak AS-H, 250 x 4,6 mm, 1 ml/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: EtOH/DEA: 100/0,1): tR 7,84 min, 93,8 % ee.

D.18.2. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*R*)-4-(hidroximetil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]jetanona 27.

20 Se disolvió (1*R*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxilato de metilo a41 (356 mg, 0,94 mmol) en THF (5 ml). Se añadió borohidruro de litio (20 mg, 0,92 mmol). La mezcla se agitó a Ta durante 48 h y después se le añadió otro equivalente de borohidruro de litio (20 mg, 0,92 mmol). La mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa 0,5 N de HCl y se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 110 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*R*)-4-(hidroximetil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]jetanona 27 como un sólido blanco.

Rendimiento: 33 %.

25 CL-EM (ES+): 350/352/354 (M+H)<sup>+</sup>, 100 % de pureza.

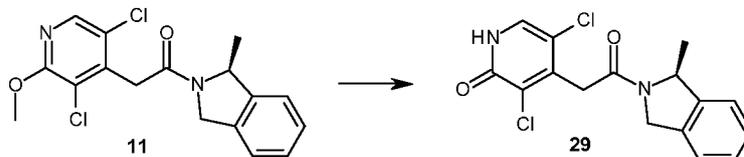
D.18.3. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*S*)-4-(hidroximetil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]jetanona 28.

30 Se disolvió (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxilato de metilo a42 (276 mg, 0,73 mmol) en THF (5 ml). Se añadió borohidruro de litio (17 mg, 0,78 mmol). La mezcla se agitó a Ta durante 48 h y después volvió a añadirse borohidruro de litio (17 mg, 0,78 mmol). La mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa 0,5 N de HCl y se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 100 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*S*)-4-(hidroximetil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]jetanona 28 como un sólido beis.

Rendimiento: 39 %.

CL-EM (ES+): 350/352/354 (M+H)<sup>+</sup>, 100 % de pureza.

D.19. Síntesis de 3,5-dicloro-4-{2-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]-2-oxoetil}piridin-2(1H)-ona 29.

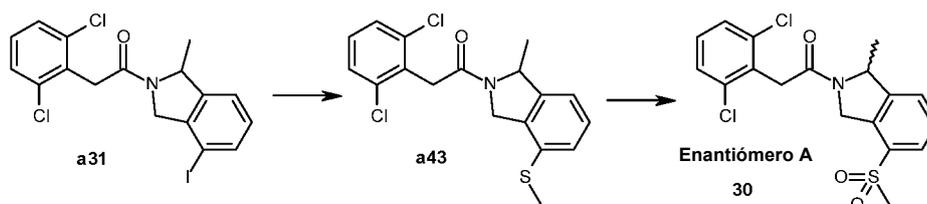


5 Se disolvió 2-(3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona 11 (100 mg, 0,28 mmol) en ACN (10 ml). Se añadieron NaI (43 mg, 0,28 mmol) y clorotrimetilsilano (42  $\mu$ l, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a Ta durante la noche y después se le añadieron una cantidad adicional de NaI (43 mg, 0,28 mmol) y clorotrimetilsilano (42  $\mu$ l, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a Ta durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, CL-EM preparativa). El material crudo se trituró con Et<sub>2</sub>O para dar 83 mg de 3,5-dicloro-4-{2-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]-2-oxoetil}piridin-2(1H)-ona 29 como un sólido beis.

Rendimiento: 86 %.

CL-EM (ES+): 337/339/341 (M+H)<sup>+</sup>, 100 % de pureza.

D.20. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[1-metil-4-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona, enantiómero A 30.



15

D.20.1. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[1-metil-4-(metilsulfanil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona a43.

20 Se disolvió 2-(2,6-diclorofenil)-1-(4-yodo-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etanona a31 (250 mg, 0,56 mmol) en tolueno (20 ml). Se añadieron tiometóxido (206 mg, 2,8 mmol), DIPEA (195  $\mu$ l, 1,21 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (32 mg, 56  $\mu$ mol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (25 mg, 28  $\mu$ mol) en un tubo y la mezcla de reacción se agitó sometida a irradiación de microondas a 150 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar 250 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[1-metil-4-(metilsulfanil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona a43 como un sólido amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

25 Rendimiento: 121 % (crudo).

CL-EM (ES+): 366/368/370 (M+H)<sup>+</sup>.

D.20.2. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[1-metil-4-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona, enantiómero A 30

30 Se disolvió 2-(2,6-diclorofenil)-1-[1-metil-4-(metilsulfanil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona a43 (205 mg, 0,56 mmol) en cloroformo (20 ml). Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (376 mg, 1,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a Ta, se inactivó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, CL estándar), seguida de resolución quiral CFS (Chiralpak AD, 50 x 216 mm, 360 ml/min, 220 nm, 40 °C, eluyente: MeOH al 20 %) para dar 39 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[1-metil-4-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona, enantiómero A 30, como un sólido blanco.

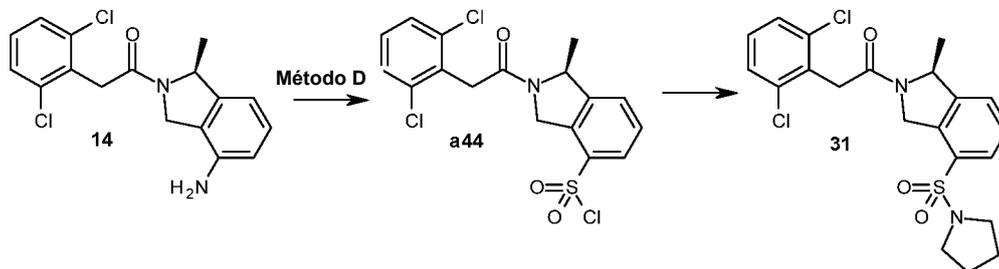
35

Rendimiento: 17 %.

CL-EM (ES+): 398/400/402 (M+H)<sup>+</sup>, 100 % de pureza.

Análisis quiral (CL, Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm, 1 ml/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: *i*PrOH/*n*-heptano/DEA: 50/50/0,1): tR 6,31 min (el otro enantiómero a 4,77), 100 % ee.

D.21. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*S*)-1-metil-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona 31.



5

D.21.1. Síntesis de cloruro de (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonilo a44.

El compuesto a44 puede sintetizarse según un método análogo al método descrito en D.15.1. usando 1-[(1*S*)-4-amino-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona 14 como material de partida.

Rendimiento: 100 % (crudo).

10 CL-EM (ES+): 418/420/422 (M+H)<sup>+</sup>.

D.21.2. Método E. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*S*)-1-metil-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona 31.

15 Una mezcla de cloruro de (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonilo a44 (45 mg, 0,11 mmol) y pirrolidina (100  $\mu$ l, 1,2 mmol) en cloroformo (500  $\mu$ l) se agitó a Ta durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó entonces con DCM (5 ml) y se lavó con una disolución acuosa 1 N de HCl (3 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, CL-EM preparativa) para dar 49 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*S*)-1-metil-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona 31 como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 100 %.

20 CL-EM (ES+): 453/455/457 (M+H)<sup>+</sup>, 89,8 % de pureza.

Los compuestos 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 y 39 pueden sintetizarse según un método análogo al método E.

• 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*S*)-1-metil-4-(piperidin-1-ilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona 32.

El compuesto 32 se sintetizó usando cloruro de (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonilo a44 y piperidina como materiales de partida.

25 Rendimiento: 29 %.

CL-EM (ES+): 467/469/471 (M+H)<sup>+</sup>, 90 % de pureza.

Aspecto: sólido marrón.

• 1-[(1*S*)-4-(azetidín-1-ilsulfonil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona 33.

30 El compuesto 33 se sintetizó usando cloruro de (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonilo a44 y azetidina como materiales de partida.

Rendimiento: 25 %.

CL-EM (ES+): 439/441/443 (M+H)<sup>+</sup>, 99 % de pureza.

Aspecto: sólido blanquecino.

• (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-*N*-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida 34.

35 El compuesto 34 se sintetizó usando cloruro de (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonilo a44 e isopropilamina como materiales de partida.

Rendimiento: 16 %.

CL-EM (ES+): 441/443/445 (M+H)<sup>+</sup>, 100 % de pureza.

Aspecto: sólido blanquecino.

• (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-*N*-etil-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida 35.

- 5 El compuesto 35 se sintetizó usando cloruro de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonilo a44 y etilamina como materiales de partida.

Rendimiento: 24 %.

CL-EM (ES+): 427/429/431 (M+H)<sup>+</sup>, 92 % de pureza.

Aspecto: sólido amarillo.

- 10 • (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida 36.

El compuesto 36 se sintetizó usando cloruro de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonilo a44 y 2,2,2-trifluoroetilamina como materiales de partida.

Rendimiento: 9 %.

CL-EM (ES+): 481/483/485 (M+H)<sup>+</sup>, 85 % de pureza.

- 15 Aspecto: sólido amarillo.

• (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida 37.

El compuesto 37 se sintetizó usando cloruro de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonilo a44 y 1-metil-1*H*-pirazol-3-amina como materiales de partida.

Rendimiento: 11 %.

- 20 CL-EM (ES+): 479/481/483 (M+H)<sup>+</sup>, 88 % de pureza.

Aspecto: sólido amarillo.

• (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-*N*-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida 38.

El compuesto 38 se sintetizó usando cloruro de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonilo a44 y 4*H*-1,2,4-triazol-3-amina como materiales de partida.

- 25 Rendimiento: 16 %.

CL-EM (ES+): 466/468/470 (M+H)<sup>+</sup>, 95 % de pureza.

Aspecto: sólido blanquecino.

• (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida 39.

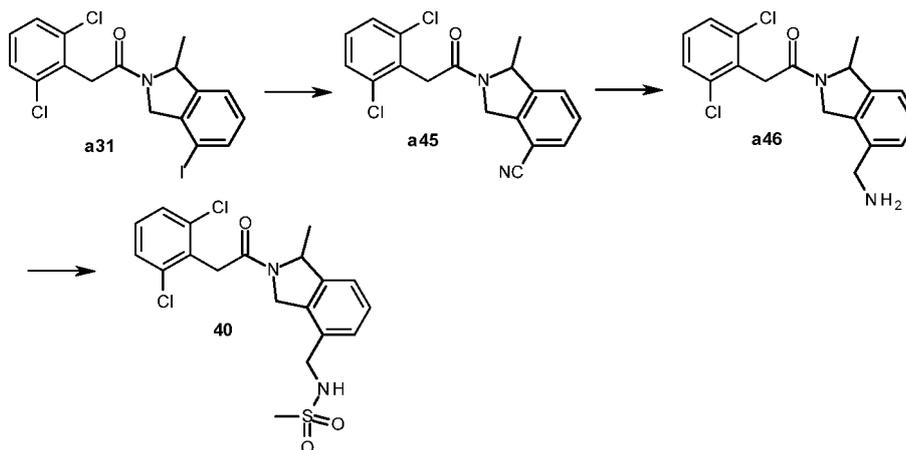
- 30 El compuesto 39 se sintetizó usando cloruro de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonilo a44 y 1-metil-1*H*-pirazol-5-ilamina como materiales de partida.

Rendimiento: 9 %.

CL-EM (ES+): 479/481/483 (M+H)<sup>+</sup>, 90 % de pureza.

Aspecto: sólido blanco.

- 35 D.22. Síntesis de *N*-({2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il}metil)metanosulfonamida 40.



#### D.22.1 Síntesis de 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carbonitrilo a45.

Se disolvió 2-[(2,6-diclorofenil)-1-(4-yodo-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etanona a31 (500 mg, 1,12 mmol) en DMF (5 ml) y después se añadieron cianuro de cinc (136 mg, 1,12 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (131 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó sometida a irradiación de microondas a 120 °C durante 20 min, se inactivó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, CL estándar) para dar 231 mg de 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carbonitrilo a45 como un sólido blanco.

Rendimiento: 60 %.

CL-EM (ES+): 345/347/349 (M+H)<sup>+</sup>.

#### D.22.2. Síntesis de 1-[4-(aminometil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona a46.

En un autoclave, se disolvió 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carbonitrilo a45 (231 mg, 0,67 mmol) en EtOH (25 ml). Se añadió níquel Raney® (28 mg, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó a presión de hidrógeno (5.000 hPa (5 bar)). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se lavó con EtOH (20 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, CL estándar) para dar 76 mg de 1-[4-(aminometil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona a46 como un sólido blanco.

Rendimiento: 32 %.

CL-EM (ES+): 349/351/353 (M+H)<sup>+</sup>.

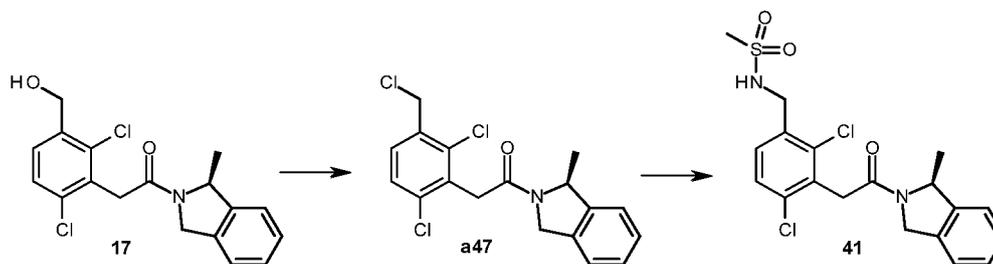
#### D.22.3. Síntesis de N-({2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}metil)metanosulfonamida 40.

Se disolvió 1-[4-(aminometil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona a46 (76 mg, 0,22 mmol) en THF (5 ml). Se añadió TEA (93 µl, 0,66 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (26 µl, 0,33 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó a Ta durante 1 h, se inactivó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, CL estándar) para dar 70 mg de N-({2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}metil)metanosulfonamida 40 como un sólido blanco.

Rendimiento: 74 %.

CL-EM (ES+): 427/429/431 (M+H)<sup>+</sup>, 96,5 % de pureza.

D.23. Síntesis de N-(2,4-dicloro-3-{2-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]-2-oxoetil}bencil)metanosulfonamida 41.



D.23.1. Síntesis de 2-[2,6-dicloro-3-(clorometil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona a47.

Se disolvió 2-[2,6-dicloro-3-(hidroximetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona 17 (93 mg, 0,26 mmol) en DCM (2 ml) a Ta y después se añadieron cloruro de *para*-toluenosulfonilo (81 mg, 0,42 mmol) y DIPEA (71  $\mu$ l, 0,53 mmol). La mezcla se agitó a 150 °C durante 1 h, se enfrió a Ta, se inactivó con agua y después se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar 100 mg de 2-[2,6-dicloro-3-(clorometil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona a47 que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

10 Rendimiento: 104 % (crudo).

CL-EM (ES+): 368/370/372 (M+H)<sup>+</sup>.

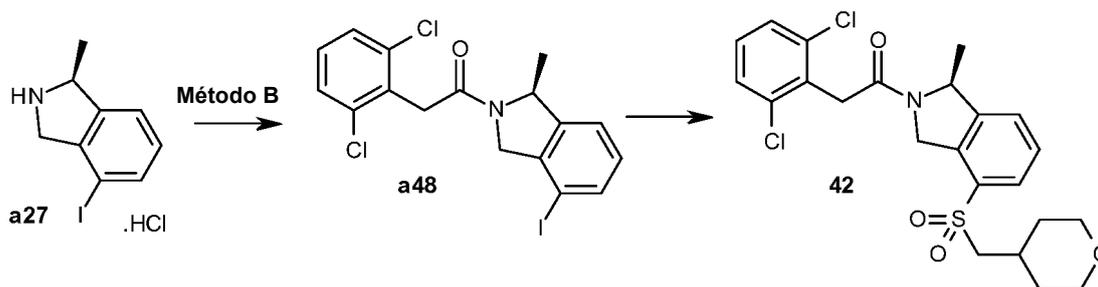
D.23.2. Síntesis de N-(2,4-dicloro-3-{2-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]-2-oxoetil}encil)metanosulfonamida 41.

Se disolvió metanosulfonamida (27 mg, 0,28 mmol) en DMF (1 ml) a Ta y después se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 12 mg, 0,3 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a Ta durante 1,5 h. Se añadió 2-[2,6-dicloro-3-(clorometil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona a47 (100 mg, 0,27 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a Ta durante 160 h, se inactivó con una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, CL-EM preparativa) para dar 20 mg de N-(2,4-dicloro-3-{2-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]-2-oxoetil}encil)metanosulfonamida 41 como una espuma sólida beis.

20 Rendimiento: 17 %.

CL-EM (ES+): 427/429/431 (M+H)<sup>+</sup>, 100 de pureza.

D.24. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)sulfonil]-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona 42.



D.24.1 Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-4-yodo-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona a48.

El compuesto a48 puede sintetizarse según un método análogo al método B usando clorhidrato de (1S)-4-yodo-1-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol a27 y ácido (2,6-diclorofenil)acético como materiales de partida. Condiciones: DMF, TEA (3 eq), Ta, 1 h. El compuesto crudo se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

30 Rendimiento: 96 % (crudo).

CL-EM (ES+): 446/448/450 (M+H)<sup>+</sup>.

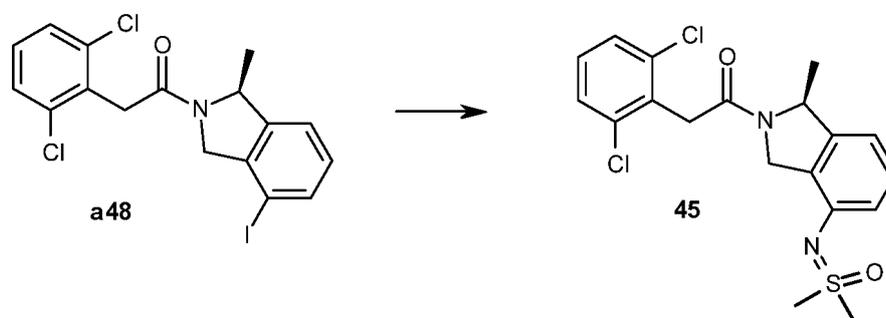
D.24.2. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-[(tetrahydro-2H-pirano-4-ilmetil)sulfonil]-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona 42.

Se mezclaron 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-4-yodo-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona a48 (100 mg, 0,22 mmol), metabisulfito de sodio (87 mg, 0,45 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (80 mg, 0,25 mmol), formiato de sodio (34 mg, 0,49 mmol), acetato de paladio(II) (5 mg, 0,02 mmol), 1,10-fenantrolina (12 mg, 0,07 mmol) y trifetilfosfina (18 mg, 0,07 mmol) en DMSO (2 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a Ta y después se le añadió 4-(yodometil)tetrahydro-2H-pirano (100 mg, 0,44 mmol). La mezcla se agitó a Ta durante 16 h, después se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó sucesivamente con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, CL-EM preparativa) para dar 12 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-[(tetrahydro-2H-pirano-4-ilmetil)sulfonil]-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona 42 como un sólido blanco.

Rendimiento: 10 %.

CL-EM (ES+): 482/484/486 (M+H)<sup>+</sup>, 96,78 % de pureza.

15 D.25. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-4-[[dimetil(oxido)-λ<sup>6</sup>-sulfaniliden]amino]-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona 45.

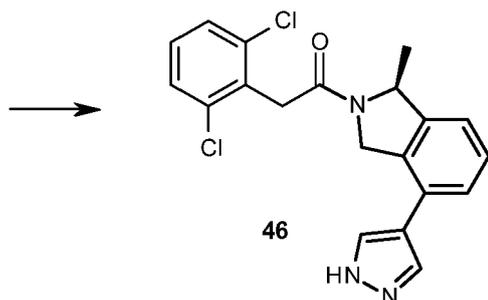
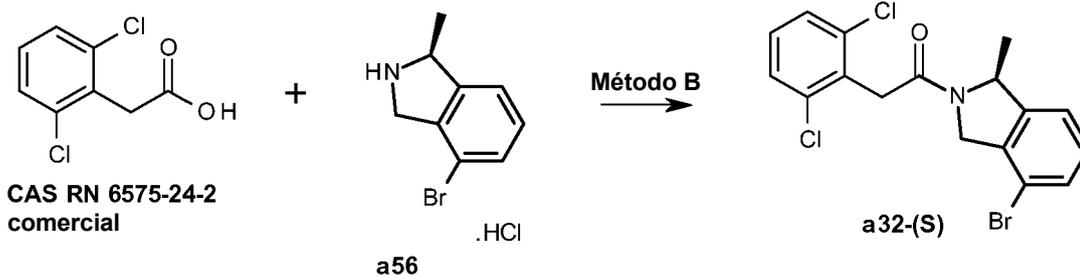


Se mezclaron 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-4-yodo-1-metilisoindolin-2-il]etanona a48 (100 mg, 0,22 mmol), carbonato de cesio (109 mg, 0,33 mmol), acetato de paladio(II) (5 mg, 22 μmol), (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (21 mg, 33 μmol) y (dimetanosulfoniliden)amina (comercial, 26 mg, 0,27 mmol) en tolueno (2 ml) en un tubo sellado. La mezcla se agitó durante la noche a 110 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, CL-EM preparativa) para dar 56 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-4-[[dimetil(oxido)-λ<sup>6</sup>-sulfaniliden]amino]-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona 45 como un sólido blanco.

Rendimiento: 61 %.

CL-EM (ES+): 411/413/415 (M+H)<sup>+</sup>, 100 % de pureza.

D.26. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-(1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona 46.



D.26.1. Síntesis de 1-[(1S)-4-bromo-1-metilisoindolin-2-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona a32-(S).

El compuesto a32-(S) puede sintetizarse según un método análogo al método B usando clorhidrato de (1S)-4-bromo-1-metilisoindolina a 56 y ácido (2,6-diclorofenil)acético como materiales de partida. Condiciones: DCM, DIPEA (3 eq), Ta, durante la noche. Purificación: cromatografía en columna usando MeOH del 0 al 1 % en DCM como eluyente.

Rendimiento: 98 %.

CL-EM (ES+): 399/401/403 (M+H)<sup>+</sup>, 94 % de pureza.

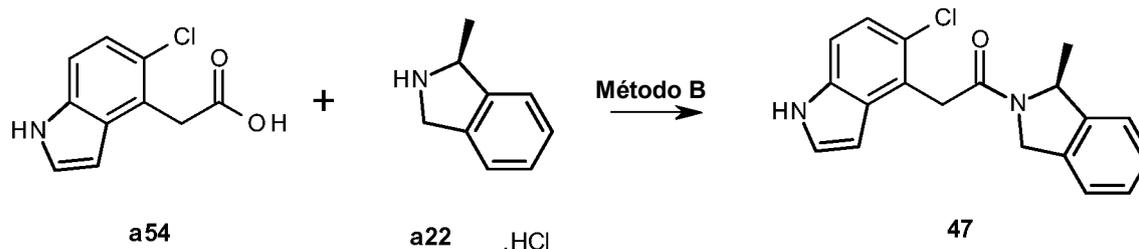
D.26.2. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-(1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona 46.

Se disolvieron 1-[(1S)-4-bromo-1-metilisoindolin-2-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona a32-(S) (50 mg, 0,12 mmol), éster pinacólico de ácido 1-boc-pirazol-4-borónico (57 mg, 0,19 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (52 mg, 0,37 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) en un tubo. Se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (12 mg, 0,01 mmol) y agua (0,3 ml). El tubo se selló y se calentó a 130 °C durante 1 h sometido a irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc, se sometió a ultrasonidos, se agitó, se filtró, se lavó dos veces con EtOAc y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, CL estándar) para dar 26 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-(1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona 46 como un sólido blanco.

Rendimiento: 54 %

CL-EM (ES+): 386/388/390 (M+H)<sup>+</sup>, 100 % de pureza.

D.27. Síntesis de 2-(5-cloro-1H-indol-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]etanona 47.

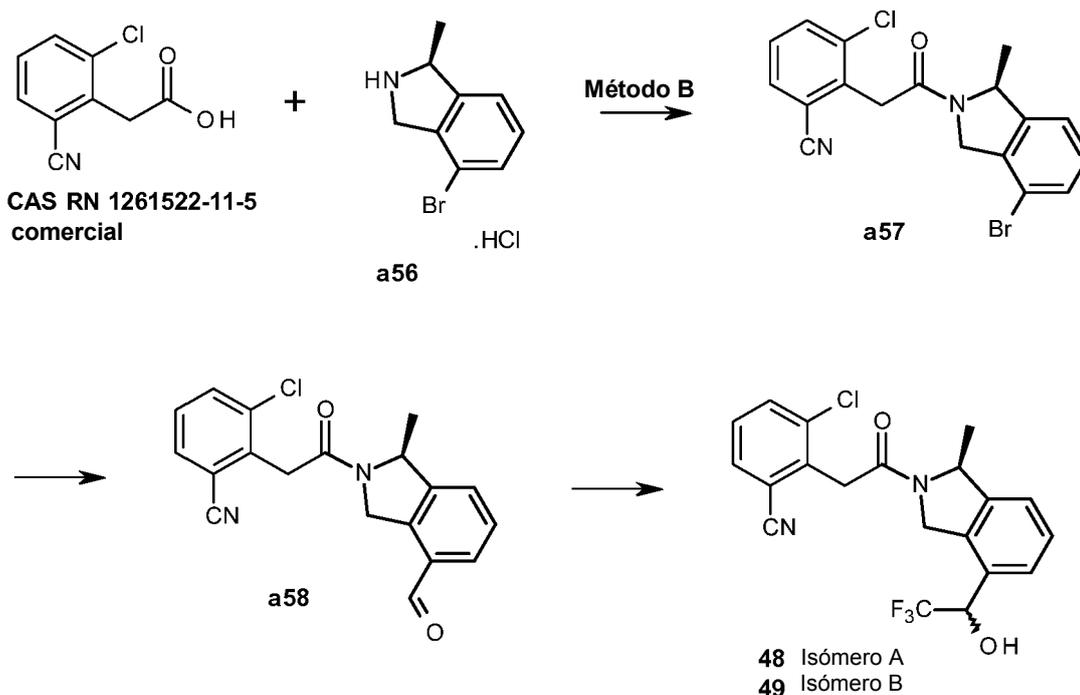


El compuesto 47 puede sintetizarse según un método análogo al método B usando ácido 2-(5-cloro-1*H*-indol-4-il)acético a54 y clorhidrato de (1*S*)-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol a22 como materiales de partida. Condiciones: DCM, Et<sub>3</sub>N (3 eq), Ta, durante la noche. Purificación: cromatografía de fase inversa (modo básico, CL-EM preparativa).

5 Rendimiento: 10 %.

CL-EM (ES<sup>+</sup>): 325/327 (M+H)<sup>+</sup>, 95 % de pureza.

D.28. Síntesis de 3-cloro-2-[2-[(1*S*)-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]isoindolin-2-il]-2-oxoetil]benzonitrilo, isómero A 48 e isómero B 49.



10 D.28.1 Síntesis de 2-[2-[(1*S*)-4-bromo-1-metilisoindolin-2-il]-2-oxoetil]-3-clorobenzonitrilo a57.

El compuesto a57 puede sintetizarse según un método análogo al método B usando ácido 2-(2-cloro-6-cianofenil)acético y clorhidrato de (1*S*)-4-bromo-1-metilisoindolina a56 como materiales de partida. Condiciones: DMAC, DIPEA (3 eq), Ta, durante la noche. Purificación: cromatografía en columna usando MeOH del 0 al 1 % en DCM como eluyente.

15 Rendimiento: 98 %

HPLC (modo básico): tR 5,82 min, 100 % de pureza.

D.28.2. Síntesis de 3-cloro-2-[2-[(1*S*)-4-formil-1-metilisoindolin-2-il]-2-oxoetil]benzonitrilo a58.

A una suspensión de 2-[2-[(1*S*)-4-bromo-1-metilisoindolin-2-il]-2-oxoetil]-3-clorobenzonitrilo a57 (427 mg, 1,09 mmol) en tolueno (15 ml) en un autoclave se le añadieron *N,N,N',N'*-tetrametilendiamina (340  $\mu$ l, 2,21 mmol), butildi-1-adamantifosfina (62 mg, 0,17 mmol) y acetato de paladio(II) (12 mg, 0,05 mmol). El reactor se purgó con nitrógeno y se puso a 5.000 hPa (5 bar) de Syngas (CO/H<sub>2</sub> 1:1). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 6 h y después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, CL estándar) para dar 189 mg de 3-cloro-2-[2-[(1*S*)-4-formil-1-metilisoindolin-2-il]-2-oxoetil]benzonitrilo a58 que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

25 Rendimiento: 51 % (crudo).

CL-EM (ES<sup>+</sup>): 339/341 (M+H)<sup>+</sup>.

D.28.3. Síntesis de 3-cloro-2-[2-[(1*S*)-1-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]isoindolin-2-il]-2-oxoetil]benzonitrilo, isómero A 48 e isómero B 49.

A una disolución de 3-cloro-2-[2-[(1S)-4-formil-1-metilisoindolin-2-il]-2-oxoetil]benzonitrilo a58 (189 mg, 0,56 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron fluoruro de cesio (173 mg, 1,12 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (165  $\mu$ l, 1,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C y después se inactivó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, CL estándar) para dar el racemato 3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]isoindolin-2-il]-2-oxoetil]benzonitrilo.

La resolución quiral (CFS, Lux-Cell-2, 50 x 257 mm, 360 ml/min, 220 nm, 25 °C, eluyente: MeOH del 20 al 40 %) dio:

10 - 38 mg de 3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]isoindolin-2-il]-2-oxoetil]benzonitrilo, isómero A 48, como un aceite amarillo.

Rendimiento: 17 %.

CL-EM (ES+): 409/411 (M+H)<sup>+</sup>, 91 % de pureza.

15 Análisis quiral (CL, Lux-Cell-2, 250 x 4,6, 1 ml/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: *i*PrOH/*n*-heptano/DEA: 50/50/0,1): tR 4,97 min, 100 % ee.

- 55 mg de 3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]isoindolin-2-il]-2-oxoetil]benzonitrilo, isómero B 49, como un sólido marrón.

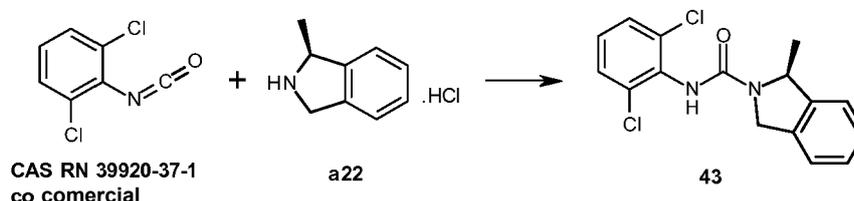
Rendimiento: 33 %.

CL-EM (ES+): 409/411 (M+H)<sup>+</sup>, 93 % de pureza.

20 Análisis quiral (CL, Lux-Cell-2, 250 x 4,6, 1 ml/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: *i*PrOH/*n*-heptano/DEA: 50/50/0,1): tR 7,71 min, 100 % ee.

Ejemplo E. Síntesis de compuestos de la fórmula I-B.

E.1. Síntesis de (1S)-*N*-(2,6-dichlorofenil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxamida 43.



25 Se mezclaron clorhidrato de (1S)-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol a22 (848 mg, 5 mmol), 1,3-dicloro-2-isocianatobenceno (comercial, 959 mg, 5 mmol) y TEA (2,1 ml, 15 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a Ta durante 60 h y después se diluyó con DCM (500 ml) y se lavó sucesivamente con agua (250 ml), una disolución acuosa 1 N de HCl (250 ml) y una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (250 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, CL estándar). La resolución quiral (CL, Chiralcel OJ, 50 x 450 mm, 80 ml/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: *i*PrOH/*n*-heptano: 30/70) produjo 900 mg de (1S)-*N*-(2,6-dichlorofenil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxamida 43 como un sólido blanco.

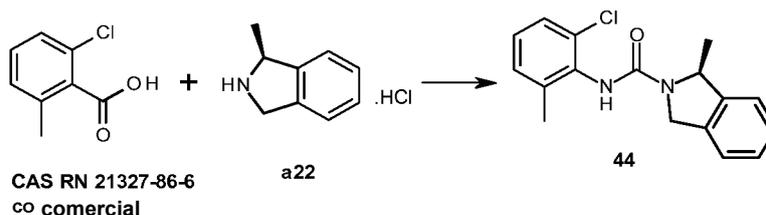
Rendimiento: 56 %.

CL-EM (ES+): 321/323/325 (M+H)<sup>+</sup>, 95,2 % de pureza.

35 Análisis quiral (CL, Chiralcel OJ-H, 250 x 4,6, 1 ml/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: *i*PrOH/*n*-heptano/DEA: 30/70/0,1): tR 6,80 min (el otro enantiómero a 9,86 min), 100 % ee.

RMN (400 Mz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,31 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,33 (m, 5H), 5,19 (m, 1H), 4,76 (m, 2H), 1,48 (m, 3H).

E.2. Síntesis de (1S)-*N*-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxamida 44.



Se mezclaron clorhidrato de (1S)-1-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol a22 (96 mg, 0,57 mmol), ácido 2-cloro-6-metilbenzoico (comercial, 100 mg, 0,57 mmol), TEA (238  $\mu$ l, 1,71 mmol) y azida de difenilfosforilo (176 mg, 0,63 mmol) en tolueno (3 ml). La mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó después con Et<sub>2</sub>O (50 ml) y se lavó sucesivamente con agua (20 ml), una disolución acuosa 1 N de HCl (20 ml), una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cristalización en Et<sub>2</sub>O para producir 30 mg de (1S)-N-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxamida 44 como un sólido blanco.

Rendimiento: 18 %.

10 CL-EM (ES+): 301/303/305 (M+H)<sup>+</sup>, 94,7 % de pureza.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,00 (s, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,21 (m, 2H), 5,20 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,77 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

E. Ensayo HTRF para AMPc

15 Los compuestos según la presente invención no activan directamente el receptor de dopamina D1, sino que potencian el efecto de agonistas de D1 o del ligando endógeno de los receptores D1, dopamina, a través de un mecanismo alostérico y, por tanto, son moduladores alostéricos positivos de D1 (MAP D1).

La dopamina y otros agonistas de D1 activan directamente el receptor de dopamina D1 por sí mismos.

20 El presente ensayo permite medir respectivamente los efectos de los compuestos de los ejemplos en ausencia de dopamina ("ensayo de activación") y los efectos de los compuestos de los ejemplos en presencia de dopamina ("ensayo de potenciación").

25 El ensayo de activación mide la estimulación de la producción de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) en el ensayo HTRF, con el máximo aumento de AMPc al aumentar las concentraciones del agonista endógeno, la dopamina, definido como el 100 % de activación. Al ensayarlos, los compuestos de los ejemplos carecen de efectos directos significativos similares a los del agonista al producir menos del 20 % de activación (en comparación con la respuesta máxima de la dopamina) cuando están presentes en una concentración de 10  $\mu$ M.

30 El ensayo de potenciación mide la capacidad de los compuestos para aumentar los niveles de AMPc producidos por una concentración umbral baja de dopamina. La concentración de dopamina usada ([CE<sub>20</sub>]) está diseñada para producir una estimulación del 20 % en comparación con la respuesta máxima (100 %) observada con el aumento de la concentración de dopamina. Para medir esta potenciación, se incubaron concentraciones crecientes del compuesto con la [CE<sub>20</sub>] de dopamina y la potenciación se midió como aumentos en la producción de AMPc. La pCE<sub>50</sub> de un compuesto es el -log<sub>10</sub> de la concentración del compuesto que produce el 50 % de la potenciación de los niveles de AMPc y la Erel es la eficacia relativa, definida como el máximo % de potenciación producido por el compuesto en comparación con la máxima respuesta producida por concentraciones crecientes de dopamina (Erel de 1 = respuesta máxima a la dopamina).

35 Las condiciones particulares en las que se probaron los compuestos se describen aquí a continuación.

Métodos: Cultivo celular para D1

40 Las células se cultivaron a 37 °C en una atmósfera humidificada con el 5 % de CO<sub>2</sub>. Las células se incubaron en el medio DMEM-F12+GlutaMAX™-I (GIBCO®, Invitrogen, Merelbeke, Bélgica) que contenía el 10 % de suero bovino fetal (BioWhitaker®, Lonza, Verviers, Bélgica), 400  $\mu$ g/ml de geneticina (GIBCO®), 100 UI/ml de penicilina y 100 UI/ml de estreptomycin (disolución Pen-Strep, BioWhitaker®). Se usaron células de fibroblastos de ratón LMtk (Ltk-) que expresaban el receptor de dopamina D1 (BioSignal Inc., Montreal, Canadá, ahora Perkin Elmer), ya que han demostrado un acoplamiento eficiente y proporcionan respuestas funcionales robustas (Watts *et al.*, 1995).

45 Ensayo de AMPc

La medición de cambios en el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) intracelular se realizó usando el kit para el ensayo dinámico de AMPc mediante HTRF de CisBio (Codolet, Francia). El ensayo, que usa la tecnología de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo, se basa en la competición entre el AMPc nativo producido por las células y el AMPc marcado con el colorante d2. La unión del marcador se determina mediante un anticuerpo dirigido contra AMPc marcado con criptato. Los efectos del compuesto solo (agonismo) se determinaron llevando a cabo el ensayo en ausencia de dopamina, mientras que el efecto del compuesto como modulador alostérico positivo (MAP) se determinó en presencia de una concentración de dopamina  $CE_{20}$ . Las células (20.000 por pocillo) se incuban en placas de 384 pocillos durante 1 h a temperatura ambiente en un volumen final de 20  $\mu$ l de HBBS (Lonza, con calcio, magnesio y tampón HEPES 20 mM, pH 7,4) que contiene: isobutimetilxantina (Sigma, 0,1 mM final) y concentraciones variables del compuesto de prueba (típicamente de  $10^{-9,5}$  M a  $10^{-4,5}$  M) en presencia y en ausencia de dopamina (1,1 nM final). La reacción se termina y las células se lisan mediante la adición del reactivo de detección de d2 en tampón de lisis (10  $\mu$ l) y el reactivo de criptato en tampón de lisis (10  $\mu$ l) según las instrucciones del fabricante. Lo anterior se incubó durante otros 60 min a temperatura ambiente y se determinan cambios en la relación de emisión de fluorescencia HTRF según las instrucciones del fabricante, usando un lector de placas Envision (Perkin Elmer, Zaventem, Bélgica) con excitación por láser. Todas las incubaciones se realizaron por duplicado y los resultados se compararon con una curva de concentración-efecto para dopamina ( $10^{-11}$  M a  $10^{-6}$  M).

#### Análisis de datos

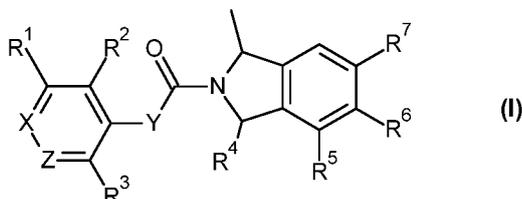
Los datos se analizaron usando Excel y PRISM (software GraphPad) para obtener  $pCE_{50}$  y Erel mediante la ecuación logística de 4 parámetros (DeLean *et al.*, 1978), donde Erel es la respuesta máxima ajustada del compuesto de prueba menos el valor basal, expresada como porcentaje relativo a la obtenida con dopamina, que se definió como el 100 %.

Al probarlos en el ensayo HTRF para AMPc, los compuestos de los ejemplos mostraron valores de  $pCE_{50}$  mayores o iguales que 5,5; idealmente mayores o iguales que 6,5; preferentemente mayores o iguales que 7,0.

25

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

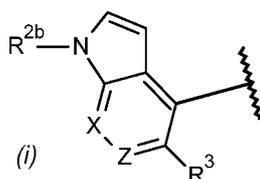


en donde

5 R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o hidroxilo; alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfanilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfinilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, (alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonil)amino o (alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonil)amino(alquilo C<sub>1-6</sub>), en que cualquiera de estos grupos puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, amino, acilo, aciloxi, acilamino, amido, alcocarbonilo, ureido, carbamato, arilo, heterociclo, heteroarilo, heterocicloalquilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, sulfanilo, sulfoximas, halógeno, trihalometilo, ciano e hidroxilo;

15 R<sup>2</sup> es hidrógeno, ciano, halógeno; o alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfanilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfinilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, (alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonil)amino, (alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonil)amino(alquilo C<sub>1-6</sub>), alquil(C<sub>1-6</sub>)amido, (alquil(C<sub>1-6</sub>)acil)amino, (alquil(C<sub>1-6</sub>)acil)amino(alquilo C<sub>1-6</sub>) o heteroarilo, en que cualquiera de estos grupos puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, amino, acilo, aciloxi, acilamino, amido, alcocarbonilo, ureido, carbamato, arilo, heterociclo, heteroarilo, heterocicloalquilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, sulfanilo, sulfoximas, halógeno, trihalometilo, ciano e hidroxilo; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están enlazados entre sí para formar con el grupo aromático adyacente un biciclo de la fórmula (i):



20 en donde R<sup>2b</sup> es hidrógeno o alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo;

R<sup>3</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o ciano;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, alcoxi(C<sub>1-6</sub>)carbonilo o alquil(C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo;

25 R<sup>5</sup> es hidrógeno, ciano, hidroxilo o nitro; o alquilo C<sub>1-6</sub>; o alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilamino; alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilamino(alquilo C<sub>1-6</sub>), heterociclo, alquil(C<sub>1-6</sub>)acilamino, alquil(C<sub>1-6</sub>)acilamino(alquilo C<sub>1-6</sub>); alquil(C<sub>1-6</sub>)ureido(alquilo C<sub>1-6</sub>); alquil(C<sub>1-6</sub>)carbamato(alquilo C<sub>1-6</sub>); amido; alcoxi(C<sub>1-6</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1-6</sub>)carbonilo(alquilo C<sub>1-6</sub>); grupo amino; N-ciano-S-(alquil(C<sub>1-6</sub>))sulfonimidoilo, N,S-(dialquil(C<sub>1-6</sub>))sulfonimidoilo, aminosulfinilo; alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfinilo; aminosulfonilo; (dialquil(C<sub>1-6</sub>))(oxido)-λ<sup>6</sup>-sulfanilidenamino; amino(alquilo C<sub>1-6</sub>); amido(alquilo C<sub>1-6</sub>) o amido(alcoxi C<sub>1-6</sub>); en que cualquiera de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, tetrahidropirano y trifluorometilo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o ciano;

R<sup>7</sup> es hidrógeno o (alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonil)amino;

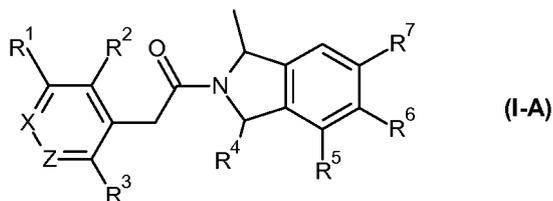
X es CR<sup>9</sup> o N; en donde R<sup>9</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo;

35 Z es CH o N; e

Y es CH<sub>2</sub> o NH.

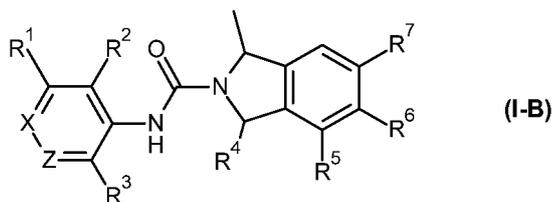
2. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes representado por

la fórmula I-A, o una sal farmacéuticamente aceptable mismo,



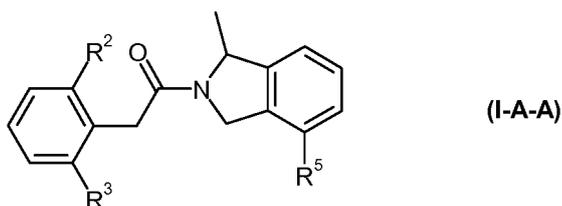
en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X y Z son como se definen en la reivindicación 1.

- 5 3. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1 representado por la fórmula I-B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X y Z son como se definen en la reivindicación 1.

- 10 4. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o hidroxilo; o alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o (alquil(C<sub>1-6</sub>))sulfonil)amino(alquilo C<sub>1-6</sub>), en que cualquiera de estos grupos puede estar sustituido con hidroxilo.
5. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno.
- 15 6. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>2</sup> es ciano o halógeno; o alquilo C<sub>1-6</sub>, en que este grupo puede estar sustituido con hidroxilo.
7. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>4</sup> es hidrógeno.
- 20 8. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>6</sup> es hidrógeno.
9. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>7</sup> es hidrógeno.
10. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es CH.
- 25 11. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es CH.
12. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 2 representado por la fórmula (I-A-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la reivindicación 1.

13. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>2</sup> es halógeno o ciano.
- 5 14. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>3</sup> es halógeno o ciano.
15. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>2</sup> es cloro o ciano.
16. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>3</sup> es cloro o ciano.
- 10 17. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroxilo o nitro; o alquilo C<sub>1-6</sub>; alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilamino; alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilamino(alquilo C<sub>1-6</sub>), heterociclo, alquil(C<sub>1-6</sub>)acilamino, amido; alcoxi(C<sub>1-6</sub>)carbonilo, grupo amino; aminosulfonilo; (dialquil(C<sub>1-6</sub>))(óxido)-λ<sup>6</sup>-sulfanilidenamino o amido(alcoxi C<sub>1-6</sub>); en que cualquiera de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, hidroxilo, oxo, metilo, isopropilo, tetrahidropirano y trifluorometilo.
- 15 18. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroxilo, nitro; (trifluoro)(hidroxilo)etilo, (hidroxilo)metilo, metoxi, metilsulfonilo, metilsulfonilamino, metilsulfonilaminometilo, pirazolilo, metilcarbonilamino, carbamilo, metoxicarbonilo, amino; metilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, (trifluorometil)metilaminosulfonilo, triazolilaminosulfonilo, (metil)pirazolilaminosulfonilo, (tetrahidropirano)metilsulfonilo, pirrolidinilaminosulfonilo, piperidinilaminosulfonilo, azetidilaminosulfonilo, (dimetil)(óxido)-λ<sup>6</sup>-sulfanilidenamino, metilaminocarbonilmetoxi o dimetilaminocarbonilmetoxi.
- 20 19. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, seleccionado del grupo compuesto por
- 25 2-(2,6-diclorofenil)-1-(1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona;  
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*R*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
 2-(2-cloro-6-yodofenil)-1-(1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona;  
 2-(2,4-dicloropiridin-3-il)-1-(1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona;
- 30 2-(2,6-diclorofenil)-1-(1-metil-4-nitro-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona;  
 3-cloro-2-[2-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]-2-oxoetil]benzonitrilo;  
 2-(3,5-dicloro-2-metilpiridin-4-il)-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
 2-(3-bromo-5-cloropiridin-4-il)-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
 2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;
- 35 2-(3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
*N*-[(1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]metanosulfonamida;  
 1-[(1*S*)-4-amino-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona;  
 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxilato de metilo;
- 40 2-[2,6-dicloro-3-(hidroximetil)fenil]-1-(1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona;  
 2-[2,6-dicloro-3-(hidroximetil)fenil]-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
 2-(2,6-diclorofenil)-1-(4-hidroxil-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona;  
 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxamida;  
*N*-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il}acetamida;

- 2-({2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il}oxi)-*N*-metilacetamida;  
 2-({2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il}oxi)-*N,N*-dimetilacetamida;  
 2-(2,6-diclorofenil)-1-(4-metoxi-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanona;  
 (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-*N*,1-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida;
- 5 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-carbonitrilo;  
 2-[2-cloro-6-(hidroximetil)fenil]-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*R*)-4-(hidroximetil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*S*)-4-(hidroximetil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
 3,5-dicloro-4-{2-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]-2-oxoetil}piridin-2(1*H*)-ona;
- 10 2-(2,6-diclorofenil)-1-[1-metil-4-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*S*)-1-metil-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*S*)-1-metil-4-(piperidin-1-ilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
 1-[(1*S*)-4-(azetidín-1-ilsulfonil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona;  
 (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-*N*-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida;
- 15 (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-*N*-etil-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida;  
 (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida;  
 (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida;  
 (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-*N*-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida;  
 (1*S*)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida;
- 20 *N*-({2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il}metil)metanosulfonamida;  
*N*-(2,4-dicloro-3-{2-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]-2-oxoetil}encil)metanosulfonamida;  
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*S*)-1-metil-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)sulfonil]-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
 (1*S*)-*N*-(2,6-diclorofenil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxamida;
- 25 (1*S*)-*N*-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxamida;  
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*S*)-4-[[dimetil(oxido)-λ<sup>6</sup>-sulfaniliden]amino]-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*S*)-1-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona;  
 2-(5-cloro-1*H*-indol-4-il)-1-[(1*S*)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]etanona; y  
 3-cloro-2-(2-[(1*S*)-1-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]-2-oxoetil)benzonitrilo.
- 30 20. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso terapéutico.
21. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y/o trastornos en los que intervienen receptores D1.
- 35 22. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como se define en las reivindicaciones 20 y 21 en el tratamiento y/o la prevención de síntomas cognitivos y negativos en la esquizofrenia, deterioro cognitivo relacionado con el tratamiento antipsicótico clásico, impulsividad, trastorno de la atención con hiperactividad (TDAH), enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento relacionados, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo leve (DCL), drogodependencia, trastornos del sueño o apatía.
- 40

23. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como se define en la reivindicación 22 en el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de Parkinson.
- 5 24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
25. Uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y/o trastornos en los que intervienen receptores D1.
- 10 26. Uso según la reivindicación 25 de un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento y/o la prevención de síntomas cognitivos y negativos en la esquizofrenia, deterioro cognitivo relacionado con el tratamiento antipsicótico clásico, impulsividad, trastorno de la atención con hiperactividad (TDAH), enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento relacionados, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo leve (DCL), drogodependencia, trastornos del sueño o apatía.
- 15 27. Uso según la reivindicación 26 de un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de Parkinson.

20