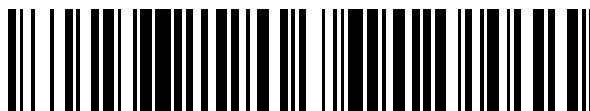


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 751**

51 Int. Cl.:

C07D 209/46 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2010 PCT/EP2010/059607**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.01.2011 WO11006794**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2010 E 10728251 (9)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 2454236**

54 Título: **3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamidas**

30 Prioridad:

14.07.2009 EP 09165443
13.04.2010 EP 10159776

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.05.2020

73 Titular/es:

NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
Viale Pasteur, 10 P.O. Box 11
20014 Nerviano (MI), IT

72 Inventor/es:

PAPEO, GIANLUCA MARIANO ENRICO;
ANATOLIEVNA BUSEL, ALINA;
KHVAT, ALEXANDER;
KRASAVIN, MIKHAIL YURIEVITCH;
FORTE, BARBARA y
ZUCCOTTO, FABIO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 759 751 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

3-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-CARBOXAMIDAS

5 La presente invención proporciona derivados sustituidos de 3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida que inhiben selectivamente la actividad de la poli(ADP-ribosa) polimerasa PARP-1 con respecto a la poli(ADP-ribosa) polimerasa PARP-2. Los compuestos de la presente invención, por tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación. La presente invención también proporciona métodos de preparación de estos compuestos,
 10 composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y desvela métodos de tratamiento de enfermedades utilizando las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. Las poli(ADP-ribosa) polimerasas pertenecen a una familia de 18 miembros que catalizan la adición de unidades de ADP-ribosa a ADN o diferentes proteínas aceptoras, que afectan procesos celulares tan diversos como la replicación, transcripción, diferenciación, regulación génica, degradación de proteínas y el mantenimiento del huso. PARP-1 y PARP-2 son las
 15 únicas enzimas entre las PARPs que se activan por daño de ADN y participan en la reparación de ADN.

PARP-1 es una proteína nuclear que consiste en tres dominios: el dominio de unión a ADN del extremo N que contiene dos dedos de cinc, el dominio de auto-modificación, y el dominio catalítico del extremo C. PARP-1 se une mediante el dominio de dedo de cinc a roturas de cadena sencilla (SSB) de ADN, escinde NAD⁺, y une múltiples
 20 unidades de ADP-ribosa a proteínas diana tales como histonas y diversas enzimas de reparación de ADN. Esto da como resultado una diana altamente negativamente cargada, que a su vez conduce a la desnaturalización y la reparación del ADN dañado mediante la vía de reparación por escisión de bases. En modelos de ratón inactivados, la delección de PARP-1 altera la reparación del ADN, pero no es letal para el embrión. Los ratones doblemente inactivados en PARP-1 y PARP-2 mueren, por el contrario, durante la embriogénesis temprana, sugiriendo que las
 25 dos enzimas no muestran funciones completamente superpuestas. Se ha mostrado la potenciada expresión y/o actividad de PARP-1 en diferentes líneas de células tumorales, que incluyen linfomas malignos, carcinoma hepatocelular, carcinoma cervical, carcinoma colorrectal, leucemia. Esto puede permitir que las células tumorales resistan el estrés genotóxico y aumenten su resistencia a agentes que dañan el ADN. Como consecuencia, se ha mostrado que la inhibición de PARP-1 mediante moléculas pequeñas sensibiliza las células tumorales a la terapia
 30 citotóxica (por ejemplo, temozolomida, platinos, inhibidores de la topoisomerasa y radiación). Parece existir una ventana significativa entre la capacidad de un inhibidor de PARP para potenciar los beneficios terapéuticos y los efectos secundarios no deseables. Aunque no es novedoso el uso terapéutico de inhibidores de PARP en combinación con agentes que dañan el ADN, el uso de estos agentes como monoterapia, en acervos genéticos tumorales particulares deficientes en la reparación de ADN de recombinación homóloga, representa un nuevo
 35 enfoque. Los individuos con mutaciones de la línea germinal heterocigótica en cualquiera de los genes de reparación de recombinación homóloga BRCA-1 o BRCA-2 presentan altos riesgos durante su vida de desarrollar cánceres de mama y otros cánceres. Los tumores que surgen en portadores de mutaciones han perdido el alelo natural y no expresan las proteínas BRCA-1 y BRCA-2 funcionales.

40 Por tanto, la pérdida de estas dos proteínas conduce a una disfunción específica de tumor en la reparación de roturas de cadena doble por recombinación homóloga. Se conoce que cuando se inhibe PARP-1, se reduce la reparación por escisión de bases y persisten las roturas de cadena sencilla que se generan durante el ciclo celular normal. También se ha establecido que los tenedores de replicación que encierran una rotura no reparada pueden formar roturas de cadena doble que normalmente son alteradas por recombinación homóloga. Las células tumorales
 45 que son deficientes en reparación por recombinación homóloga, tales como los mutantes de BRCA-1 y BRCA-2, son, por tanto, altamente sensibles a la inhibición de PARP en comparación con células naturales. Esto está en línea con el concepto de letalidad sintética, en la que los defectos de dos vías solo son inocuos, pero combinados llegar a ser letales: los inhibidores de PARP pueden ser más eficaces en pacientes con tumores con defectos específicos de reparación de ADN sin afectar los tejidos heterocigóticos normales. La supuesta población de pacientes incluye, además de mutantes de BRCA que representan la mayor parte del cáncer hereditario de mama y ovario, también una fracción sustancial de cánceres esporádicos con defectos en la reparación por recombinación homóloga, un fenómeno denominado "alteración de los genes BRCA". Por ejemplo, la metilación de los promotores de los genes BRCA-1 o FANCF y la amplificación del gen EMSY, que codifica una proteína que interacciona con BRCA-2. Extendiendo la lógica de la letalidad sintética de PARP y BRCA-1 y BRCA-2, es probable que deficiencias en
 55 cualquier gen que no es redundante en la reparación de roturas de cadena doble deba ser sensible a la inhibición de PARP. Por ejemplo, también se ha mostrado que la deficiencia de ATM, encontrada en pacientes con leucemia prolinfocítica de linfocitos T y leucemia linfocítica crónica de linfocito B, y cáncer de mama y mutaciones de la línea germinal CHK2 identificadas en sarcoma, cáncer de mama, cáncer de ovario y tumores cerebrales, es sintéticamente letal en combinación con deficiencia de PARP, así como deficiencias en otras proteínas conocidas de
 60 la vía de HR (incluyendo RAD51, DSS1, RAD54, RPA1, NBS1, ATR, CHK1, CHK2, FANCD2, FANCA y FANCC).

Se han mostrado mutaciones en FANCC y FANCG en cáncer pancreático. La metilación del promotor de FANCF se ha encontrado en carcinomas de ovario, mama, cervical, pulmón. La primera evidencia clínica de que el cáncer mutado en BRCA puede ser sensible a monoterapia de inhibidor de PARP procede de los datos preliminares para el
 65 ensayo de fase I del inhibidor de PARP oral de molécula pequeña, AZD2281. En una población de fase I enriquecida para portadores de la mutación BRCA, se observaron respuestas parciales en 4 de los 10 pacientes con cáncer de

ovario con mutaciones de BRCA-1 confirmadas. Se sabe que otros inhibidores de PARP, tales como AG014699, BSI-201, están actualmente en ensayos clínicos de fase II tanto en combinación con agentes que dañan el ADN como un único agente en tumores deficientes en BRCA. Las indicaciones tempranas son que estas terapias muestran baja toxicidad. De cualquier forma, se espera que los compuestos con alta selectividad por PARP-1 muestren incluso menos toxicidad en vista de un programa de tratamiento crónico.

PARP-1 también participa en la angiogénesis. En particular, parece que la inhibición de PARP-1 da como resultado la disminución de la acumulación de factor 1α de la transcripción inducible por hipoxia, un regulador importante de la adaptación tumoral celular a hipoxia.

Los estímulos proinflamatorios desencadenan la liberación de mediadores proinflamatorios, que inducen la producción de radicales peroxinitrato e hidroxilo, que a su vez ceden a la rotura de cadena sencilla de ADN con la consecuente activación de PARP-1. La activación en exceso de PARP-1 da como resultado el agotamiento de NAD^+ y las reservas de energía, culminando en disfunción celular y necrosis. Este mecanismo suicida celular participa en el patomecanismo del accidente cerebrovascular, isquemia miocárdica, diabetes, disfunción cardiovascular asociada a diabetes, choque, lesión traumática del sistema nervioso central, artritis, colitis, encefalomiелitis alérgica y diversas otras formas de inflamación. Es de especial interés la potenciación por PARP-1 de la transcripción mediada por el factor nuclear κB , que desempeña una función fundamental en la expresión de citocinas inflamatorias, quimiocinas y mediadores inflamatorios.

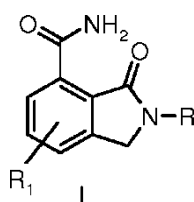
El documento de patente WO2007047646 a nombre de Janssen Pharmaceutica describe dihidroisindolonas sustituidas útiles para tratar trastornos de cinasas; Wender et al. reivindican en el documento de patente US 7.232.842 análogos de isindolona como inhibidores de cinasas. La publicación de solicitud de patente US 2008/0108659 de Gandhi et al. describe 3-oxo-2,3-dihidro-1H-isindoles como inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa, también informado en: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 1023-1026.

El compuesto 1H-isindol-4-carboxamida, 2,3-dihidro-2-(3-metoxipropil)-3-oxo está comercialmente disponible.

La presente invención proporciona novedosos derivados sustituidos de 3-oxo-2,3-dihidro-1H-isindol-4-carboxamida que inhiben selectivamente la actividad de poli(ADP-ribosa) polimerasa PARP-1 con respecto a poli(ADP-ribosa) polimerasa PARP-2. Por tanto, los compuestos descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como cáncer y en enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso e inflamación.

La presente invención también proporciona un método de preparación de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y métodos de tratamiento de enfermedades utilizando las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

Por consiguiente, un primer objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de la fórmula (I):



en donde

R es:

o bien un grupo alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado,

sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de NR_3R_4 , O-alquilo C_1 - C_6 y CO_2 -alquilo C_1 - C_6 ; o sustituido con piperidinilo, que se sustituye además con un grupo R_9 -alquilo C_1 - C_6 ;

o bien un grupo piperidinilo,

adicionalmente sustituido con un grupo cicloalquilo C_5 - C_6 ,

adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de átomo de halógeno, NR_3R_4 , oxo (=O), OR_5 , y un grupo alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido; cuando están presentes simultáneamente, dos sustituyentes tales como NR_3R_4 y OR_5 pueden formar, tomados conjuntamente, un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R₁ es un átomo de hidrógeno o halógeno;

R₃ y R₄ son independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente adicionalmente sustituido;

5

R₅ es un átomo de hidrógeno, o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente adicionalmente sustituido;

R₉ es un grupo arilo o heteroarilo, adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

10

con la condición de que se excluya el compuesto 1H-isoindol-4-carboxamida, 2,3-dihidro-2-(3-metoxipropil)-3-oxo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Los compuestos de la fórmula (I) como se han definido anteriormente son inhibidores de PARP-1 potentes y selectivos con respecto a PARP-2 y así son útiles en cáncer, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso y terapia para inflamación.

20 La presente invención también proporciona métodos de síntesis de derivados de 3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida de la fórmula (I) como se han definido anteriormente, preparados mediante un proceso que consiste en transformaciones sintéticas convencionales.

La presente solicitud también desvela métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por la proteína PARP-1.

25 Un método preferido desvelado por la presente solicitud es para tratar una enfermedad mediada por proteína PARP-1 seleccionada del grupo que consiste en cáncer, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso e inflamación.

30 Otro método preferido desvelado por la presente solicitud es para tratar tipos específicos de cáncer que incluyen, pero no se limitan a: carcinoma tal como vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, que incluye cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, que incluye carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide que incluyen leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de linaje

35

mieloide, que incluyen leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimatoso, que incluyen fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, que incluyen astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratixantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

40 Otro método preferido desvelado por la presente solicitud es para tratar tipos específicos de enfermedades cardiovasculares que incluyen, pero no se limitan a: lesión por reperfusión miocárdica, cardiomiopatía, disfunción cardiovascular diabética. Otro método preferido desvelado por la presente solicitud es para tratar tipos específicos de lesión del sistema nervioso central que incluyen, pero no se limitan a, accidente cerebrovascular, lesión cerebral y

45

trastornos neurodegenerativos.

La presente solicitud desvela adicionalmente un método de tratamiento que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente en combinación con ciclo de radioterapia o quimioterapia para el uso simultáneo, separado o secuencial en terapia contra el cáncer.

50 Además, la invención proporciona un método para inhibir selectivamente la actividad de la proteína PARP-1 que comprende poner en contacto dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente.

55 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la fórmula (I) como se han definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

60 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos conocidos, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo, inhibidores de COX-2), inhibidores de la metaloproteasa de matriz, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de tirosina cinasas, agentes anti-receptor de factor de crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (por ejemplo, inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la vía de transducción de señales ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros

65

inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa

II, y similares.

Además, la invención proporciona un producto o kit que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, o composiciones farmacéuticas del mismo y uno o más agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia contra el cáncer.

En otro aspecto más, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, para su uso como un medicamento.

Finalmente, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, para su uso en el tratamiento de cáncer.

La presente invención también proporciona métodos de síntesis de los derivados sustituidos de la fórmula (I) preparados mediante un proceso que consiste en transformaciones sintéticas convencionales.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener uno o más centros asimétricos, y pueden existir, por tanto, como isómeros ópticos individuales o mezclas racémicas o diaestereoisómeros. Por consiguiente, todos los posibles isómeros ópticos, y las mezclas de los compuestos de la fórmula (I), están dentro del alcance de la presente invención. Como se ha establecido anteriormente, también están dentro del alcance de la presente invención sales de los compuestos de la fórmula (I).

A menos que se especifique de otro modo, cuando se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en sí, así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos o a cualquier tratamiento terapéutico que los comprenda, la presente invención incluye todos de los isómeros ópticos, tautómeros, hidratos, solvatos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención.

Los compuestos que contienen un centro quiral se pueden usar como una mezcla racémica, un mezcla enantioméricamente enriquecida, o la mezcla racémica se puede separar usando técnicas bien conocidas y se puede usar solo un enantiómero individual. En casos en los que los compuestos tengan dobles enlaces carbono-carbono insaturados, tanto los isómeros *cis* (Z) como *trans* (E) están dentro del alcance de la presente invención.

En casos en los que los compuestos puedan existir en formas tautómeras, tales como tautómeros ceto-enol, se contempla que cada forma tautómera está incluida dentro de la presente invención tanto si existe en equilibrio como predominantemente en una forma. Con el término átomo de halógeno los presentes inventores piensan en flúor, cloro, bromo o átomo de yodo.

Con el término ciano, los presentes inventores piensan en un residuo -CN.

Con el término nitro, los presentes inventores piensan en un grupo -NO₂.

Con el término "alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado", los presentes inventores piensan en cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares.

Con el término "alqueno C₂-C₆", los presentes inventores piensan en una cadena de hidrocarburo C₂-C₆ alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1- o 2-butenilo, y similares.

Con el término "alquino C₂-C₆", los presentes inventores piensan en una cadena de hidrocarburo C₂-C₆ alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1- o 2-butinilo, y similares.

Con el término "alquilo C₁-C₆ sustituido", los presentes inventores piensan en un hidrocarburo C₁-C₆ alifático de cadena lineal o ramificada que contiene al menos uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, NHCOR₂, COR₂, NR₃R₄, NR₃COR₂, OR₅, SR₅, SOR₈, SO₂R₈, NHSOR₈, NHSO₂R₈.

Con el término "cicloalquilo C₃-C₇", los presentes inventores piensan, a menos que se proporcione de otro modo, en un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros todos de carbono, que puede contener uno o más dobles enlaces pero no tiene un sistema de electrones π completamente conjugados. Los ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno y ciclohexadieno.

Con el término "heterociclilo", los presentes inventores piensan en un anillo de 3 a 8 miembros carbocíclico saturado o parcialmente insaturado, donde uno o más átomos de carbono están sustituidos por heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo son, por ejemplo, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, 1,3-

dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina y similares.

El término "arilo" se refiere a un hidrocarburo mono-, bi- o poli-carbocíclico con desde 1 hasta 4 sistemas de anillos, opcionalmente adicionalmente condensados o unidos entre sí por enlaces sencillos, en donde al menos uno de los anillos carbocíclicos es "aromático", en donde el término "aromático" se refiere a sistema de electrones π completamente conjugado. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos arilo son grupos fenilo, α - o β -naftilo o bifenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a anillos heterocíclicos aromáticos, normalmente heterociclos de 5 a 8 miembros, con desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; el anillo heteroarilo puede estar opcionalmente adicionalmente condensado o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos y no aromáticos. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos heteroarilo son, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, benzofuranilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, benzotienilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3-triazolilo, 1-fenil-1,2,3-triazolilo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, cicloalquilo C_3-C_7 , hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociclioxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterocicliilcarboniloxi, alquilidenaminooxi, carboxi, alcocixarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heterocicliilalquiloxicarbonilamino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicliilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicliilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicliilaminocarbonilo, alcocixarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoximino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicliilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicliilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicliilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquilsulfonato. A su vez, siempre que sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores se puede sustituir adicionalmente con uno o más de los grupos anteriormente mencionados.

Según la presente invención y a menos que se proporcione de otro modo, cuando cualquiera de los grupos anteriores se sustituye opcionalmente, se puede sustituir en cualquiera de sus posiciones libres, por uno o más grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, independientemente seleccionados de: grupos halógeno, nitro, oxo (=O), ciano, alquilo C_1-C_6 , alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo, heterocicliilalquilo, cicloalquilo C_3-C_7 , hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterocicliiloxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterocicliilcarboniloxi, alquilidenaminooxi, carboxi, alcocixarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heterocicliilalquiloxicarbonilamino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicliilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicliilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicliilaminocarbonilo, alcocixarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoximino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicliilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicliilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicliilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquilsulfonato. A su vez, siempre que sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores se puede sustituir adicionalmente con uno o más de los grupos anteriormente mencionados.

Con el término alquilo polifluorado o alcoxi polifluorado, los presentes inventores piensan en cualquiera de los grupos alquilo C_1-C_6 o grupos alcoxi lineales o ramificados anteriores que están sustituidos por más de un átomo de flúor tal como, por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo, trifluorometoxi y similares.

Con el término hidroxialquilo, los presentes inventores piensan en cualquiera del alquilo C_1-C_6 anterior, que lleva un grupo hidroxilo tal como, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo y similares.

A partir de todo lo anterior, es evidente para el experto que cualquier grupo cuyo nombre sea un nombre compuesto tal como, por ejemplo, arilamino tiene la finalidad de interpretarse convencionalmente por las partes de las que deriva, por ejemplo, por un grupo amino que se sustituye además con arilo, en donde arilo es como se define anteriormente.

Asimismo, cualquiera de los términos tales como, por ejemplo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcocixarbonilo, alcocixarbonilamino, heterocicliilcarbonilo, heterocicliilcarbonilamino, cicloalquiloxicarbonilo y similares, incluyen grupos en donde los restos alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo C_3-C_7 y heterocicliilo son como se definen anteriormente.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" de los compuestos de la fórmula (I) se refiere a las sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades del compuesto parental, por tanto, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, ácido nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, (D) o (L) láctico, oxálico, ascórbico, fumárico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, isetiónico, succínico y salicílico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) también incluyen las sales con bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo, metales alcalinos o alcalinotérreos, especialmente hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de sodio, potasio, calcio, amonio o magnesio, aminas acíclicas o cíclicas, preferentemente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, piperidina y similares.

En una primera realización preferida, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I), caracterizados por que R es un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de cualquiera de NR_3R_4 o piperidinilo, adicionalmente sustituido con un grupo R_9 -alquilo C_1-C_6 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización más preferida, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I) caracterizados por que R es un grupo piperidinilo, adicionalmente sustituido con

5 un grupo cicloalquilo C₅-C₆,

adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de átomo de halógeno, NR₃R₄, oxo (=O), OR₅ y un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido; cuando están simultáneamente presentes, dos sustituyentes tales como NR₃R₄ y OR₅ pueden formar, tomados conjuntamente, un grupo heterociclilo opcionalmente

10 sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Incluso más preferentemente, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) como se han definido anteriormente, caracterizados por que R es o bien un grupo metilo, etilo o propilo, sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de NR₃R₄, OCH₃, CO₂CH₃ y un grupo piperidinilo, adicionalmente sustituido con un grupo bencilo sustituido, en donde el sustituyente es uno o más independientemente seleccionados de cloro, átomo de flúor y grupo metilo;

20 o bien un grupo piperidinilo,

adicionalmente sustituido con ciclohexilo, adicionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de átomo de flúor, oxo (=O), metoxi o, cuando están simultáneamente presentes, dos sustituyentes forman, tomados juntos, un anillo de dioxolano, y un grupo metilo opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente,

25 si está presente, es un grupo hidroxilo o metoxi;

R₁ es un átomo de hidrógeno o flúor;

R₃ y R₄ son independientemente un *i*-butilo o metilo opcionalmente adicionalmente sustituido;

30

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos específicos de la fórmula general (I) de la presente invención se enumeran a continuación:

35 (comp 1) 2-[1-(cis-4-metoxiciclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

(comp 2) 2-[1-(trans-4-metoxiciclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

(comp 3) 2-[1-[cis-4-(hidroximetil)ciclohexil]piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

40

(comp 4) 2-[1-[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

(comp 5) 2-[1-[cis-4-(metoximetil)ciclohexil]piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

45 (comp 6) 2-[1-[trans-4-(metoximetil)ciclohexil]piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

(comp 7) 2-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

(comp 8) 2-[1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

50

(comp 9) 2-(2-metoxietil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

(comp 47) 2-[[1-(4-metilbencil)piperidin-4-il]metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

55 (comp 48) 2-[3-[bis(2-metil propil)amino]propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

(comp 49) 2-[[1-(3-metilbencil)piperidin-4-il]metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

(comp 51) 2-[[1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il]metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

60

(comp 52) 2-[1-(cis-4-hidroxiciclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

(comp 53) 2-[1-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

65 (comp 54) 2-[1-[cis-4-(acetilamino)ciclohexil]piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

- (comp 55) 2-{1-[trans-4-(acetilamino)ciclohexil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 56) 3-oxo-2-{1-[cis-4-(trifluorometil)ciclohexil]piperidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 5 (comp 57) 3-oxo-2-{1-[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]piperidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 58) 2-{1-[cis-4-(dimetilamino)ciclohexil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 59) 2-{1-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 10 (comp 60) 2-[1-(cis-4-carbamoilciclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 61) 2-[1-(trans-4-carbamoilciclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 15 (comp 62) 2-{1-[cis-4-(3-clorofenil)ciclohexil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 63) 2-{1-[trans-4-(3-clorofenil)ciclohexil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 64) 2-[1-(cis-4-cianociclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 20 (comp 65) 2-[1-(trans-4-cianociclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 80) 6-fluoro-2-[1-(cis-4-metoxiciclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 25 (comp 81) 6-fluoro-2-[1-(trans-4-metoxiciclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 82) 6-fluoro-2-[1-(cis-4-hidroxiciclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 83) 6-fluoro-2-[1-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 30 (comp 84) 6-fluoro-2-{1-[cis-4-(metoximetil)ciclohexil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 85) 6-fluoro-2-{1-[trans-4-(metoximetil)ciclohexil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 35 (comp 86) 6-fluoro-2-{1-[cis-4-(hidroximetil)ciclohexil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 87) 6-fluoro-2-{1-[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 89) 2-[1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)piperidin-4-il]-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 40 (comp 97) 6-fluoro-2-{1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il]metil}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 98) 2-({1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]piperidin-4-il}metil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 45 (comp 99) 2-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 100) 2-[1-(4,4-difluorociclohexil)-piperidin-4-il]-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 101) 2-[1-(4,4-difluorociclohexil)-piperidin-4-il]-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 50 (comp 102) 2-[1-(4,4-difluorociclohexil)-piperidin-4-il]-5-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 103) 6-fluoro-3-oxo-2-[1-(4-oxociclohexil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 55 (comp 104) 5-fluoro-3-oxo-2-[1-(4-oxociclohexil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida; y
- (comp 105) 2-[1-(4,4-diclorociclohexil)piperidin-4-il]-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 60 Los compuestos adicionales específicos de la presente invención se enumeran a continuación:
- (comp 10) 2-{1-[4-(dimetilamino)bencil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 11) 2-[1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 65 (comp 12) 2-[1-(2-fluorobencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

- (comp 13) 2-[1-(3-fluorobencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 14) 2-{1-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 5 (comp 15) 3-oxo-2-{1-[4-(trifluorometil)bencil]piperidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 16) 3-oxo-2-{1-(quinolin-2-ilmetil)piperidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 10 (comp 17) 2-[1-(2,4-difluorobencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 18) 2-[1-(3,4-dimetilbencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 19) 2-[1-(2-metilbencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 15 (comp 20) 2-[1-(2-bromobencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 21) 2-[1-(3-bromobencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 20 (comp 22) 2-[1-(4-bromobencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 23) 3-oxo-2-{1-[3-(trifluorometil)bencil]piperidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 24) 3-oxo-2-{1-[2-(trifluorometil)bencil]piperidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 25 (comp 25) 2-[1-(3-metilbencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 26) 2-{1-[(4-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 30 (comp 27) 2-{1-[(1-bencilpiperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 28) 2-[1-(1H-indol-4-ilmetil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 29) 2-[1-(1H-indol-5-ilmetil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 35 (comp 30) 2-[1-(1H-indol-6-ilmetil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 31) 2-[1-(4-metilbencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 40 (comp 32) 3-oxo-2-{1-[[1-(propan-2-il)-1H-indol-3-il]metil]piperidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 33) 2-{1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 34) 2-{1-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 45 (comp 35) 2-[1-(3-metoxibencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 36) 2-{1-[(3-metiltiofen-2-il)metil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 50 (comp 37) 3-oxo-2-{1-(4-propoxibencil)piperidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 38) 3-oxo-2-{1-[4-(propan-2-il)bencil]piperidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 39) 2-[1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 55 (comp 40) 2-[1-(3-etoxibencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 41) 3-oxo-2-{1-[2-(propan-2-iloxi)bencil]piperidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 60 (comp 42) 2-[1-(3-clorobencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 43) 2-[1-(4-etilbencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 44) 3-oxo-2-{1-[4-(propan-2-iloxi)bencil]piperidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 65 (comp 45) 2-{1-[(5-metiltiofen-2-il)metil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

(comp 46) 2-{3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]propil}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida; y

(comp 106) 2-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención también proporciona procesos para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) como se han definido anteriormente o la lista anterior.

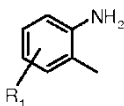
10

Por consiguiente, un proceso de la presente invención comprende una de las siguientes secuencias de etapas:

SECUENCIA A):

15 **o bien**

Etap a) halogenar un compuesto de la fórmula (IX):

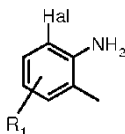


IX

20

en donde R₁ es como se ha definido anteriormente;

Etap b) ciano-desaminar el compuesto resultante de la fórmula (VIII):



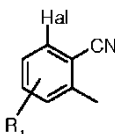
VIII

25

en donde Hal es halógeno tal como Cl, Br, I y R₁ es como se ha definido anteriormente;

Etap c) hidrolizar el compuesto resultante de la fórmula (VII):

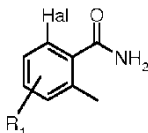
30



VII

en donde Hal y R₁ son como se han definido anteriormente y

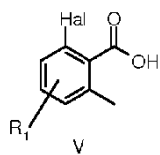
35 **Etap d)** hidrolizar el compuesto resultante de la fórmula (VI):



VI

en donde Hal y R₁ son como se han definido anteriormente, dando un compuesto de la fórmula (V):

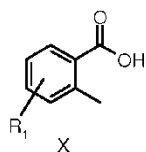
40



en donde Hal y R₁ son como se han definido anteriormente;

5 **o bien**

Etapa i) halogenar un compuesto de la fórmula (X):

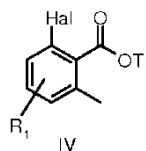


10

en donde R₁ es como se ha definido anteriormente;

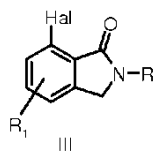
Etapa e) esterificar el compuesto resultante de la fórmula (V) como se ha definido anteriormente y **o bien**

15 **Etapa f)** ciclar el compuesto resultante de la fórmula (IV):



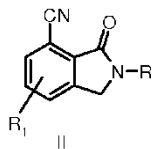
20 en donde T es un grupo alquilo C₁-C₆ o arilalquilo C₁-C₆; Hal y R₁ son como se han definido anteriormente, por reacción con una amina R-NH₂ adecuada de la fórmula (XII), en donde R es como se ha definido anteriormente y

Etapa g) ciano-deshalogenar el compuesto resultante de la fórmula (III):



25

en donde Hal, R y R₁ son como se han definido anteriormente, dando un compuesto de la fórmula (II):



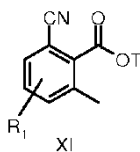
30 en donde R y R₁ son como se han definido anteriormente,

o bien

Etapa g') ciano-deshalogenar un compuesto de la fórmula (IV) como se ha definido anteriormente, y

35

Etapa f') ciclar el compuesto resultante de la fórmula (XI):



en donde T y R₁ son como se han definido anteriormente haciendo reaccionar con una amina adecuada de la fórmula (XII) como se ha definido anteriormente y

5

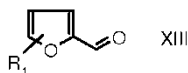
Etapa h) hidrolizar el compuesto resultante de la fórmula (II) como se ha definido anteriormente dando un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente;

o bien

10

SECUENCIA B):

Etapa l) una etapa de aminación reductora realizada en un compuesto de la fórmula (XIII):

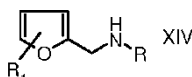


15

en donde R₁ es como se ha definido anteriormente;

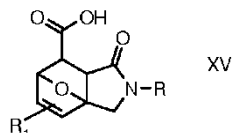
Etapa m) una etapa de reacción de Diels-Alder realizada en el compuesto resultante de la fórmula (XIV):

20



en donde R y R₁ son como se han definido anteriormente;

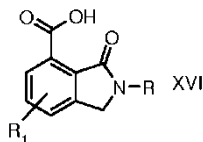
25 **Etapa n)** aromatizar el compuesto resultante de la fórmula (XV):



en donde R y R₁ son como se han definido anteriormente;

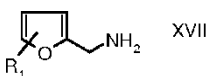
30

Etapa o) amidar el compuesto resultante de la fórmula (XVI):



35 en donde R y R₁ son como se han definido anteriormente obteniéndose un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o, alternativamente

Etapa p) realizar una etapa de aminación reductora en un compuesto de la fórmula (XVII):



40

en donde R₁ es como se ha definido anteriormente, obteniéndose un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente, que entonces se somete a las secuencias de reacción m), n) y o) anteriormente descritas obteniéndose un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente.

45

Si fuera necesario o se desea, los procesos anteriormente descritos comprenden convertir un compuesto de la

fórmula (I) en un compuesto diferente de la fórmula (I) por reacciones químicas conocidas; y/o, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convertir una sal en un compuesto libre de la fórmula (I). Cualquiera de los productos intermedios anteriores o precursores cercanos de un compuesto deseado de (I) se puede convertir en un producto intermedio diferente o precursor cercano de un compuesto de la fórmula (I), como, por ejemplo, un producto intermedio de la fórmula (XVI) como se define en el presente documento se puede convertir en un compuesto diferente de la fórmula (XVI), por reacciones químicas conocidas.

Dichas reacciones químicas conocidas para posibles conversiones de compuestos en diferentes compuestos son, por ejemplo:

1Cv) una protección de un compuesto;

2Cv) una desprotección de un compuesto;

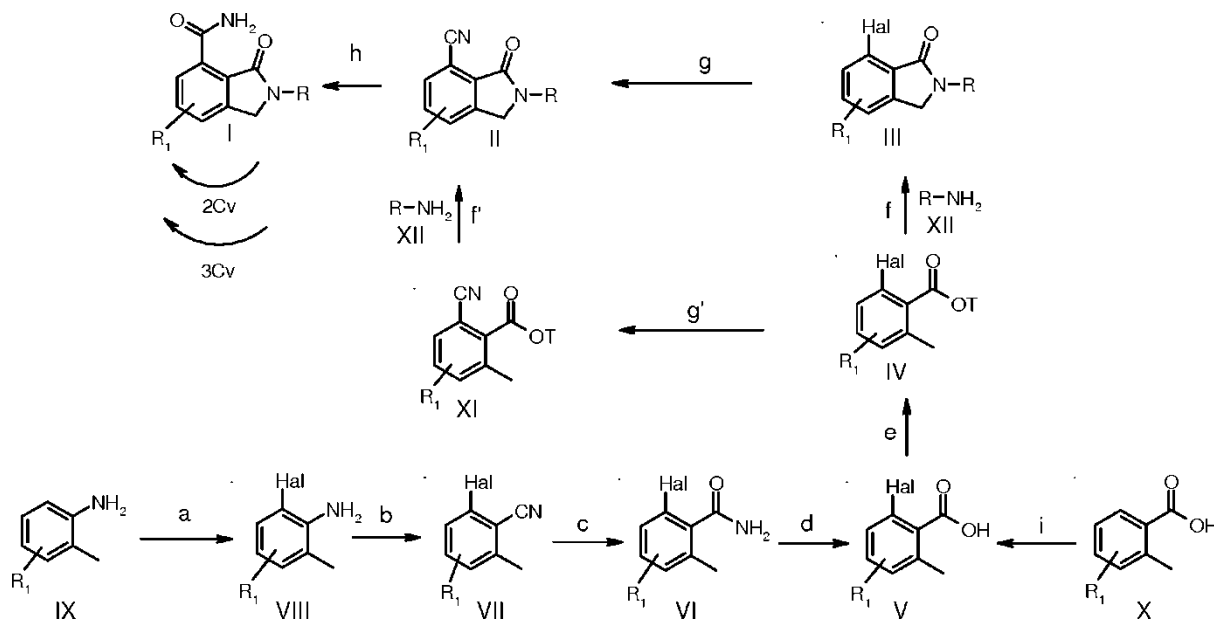
3Cv) una aminación reductora.

Todos los procesos anteriores son procesos de analogía que se pueden llevar a cabo según métodos bien conocidos y en condiciones adecuadas conocidas en la técnica.

La síntesis de un compuesto de la fórmula (I) o de la lista anterior, según el proceso sintético descrito anteriormente, se puede llevar a cabo en un modo escalonado, por el cual cada producto intermedio se aísla y purifica por técnicas convencionales de purificación como, por ejemplo, cromatografía en columna, antes de llevar a cabo la posterior reacción. Alternativamente, se pueden llevar a cabo dos o más etapas de la secuencia sintética en un denominado procedimiento en "un único recipiente", como se conoce en la técnica, por el cual solo el compuesto resultante de las dos o más etapas se aísla y purifica.

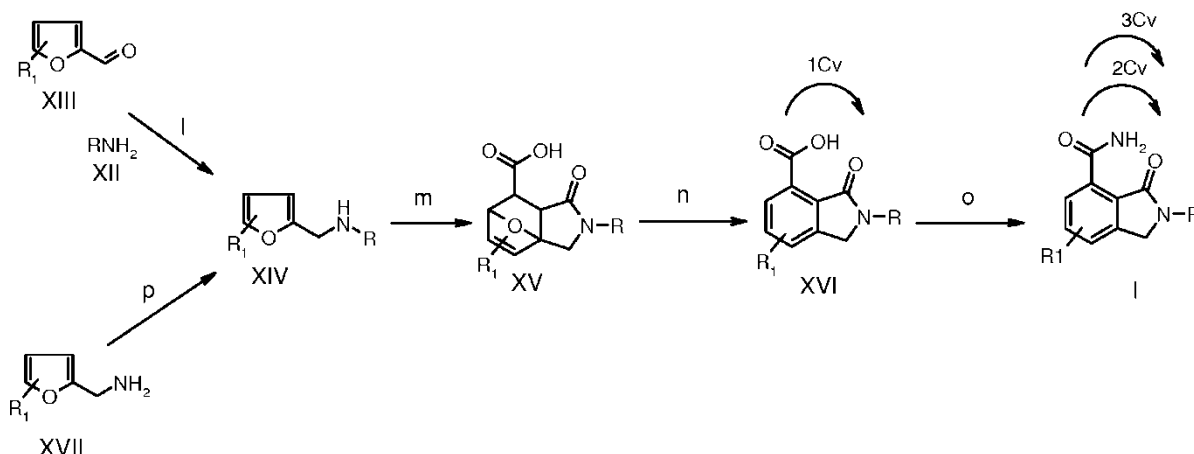
Los Esquemas 1-2 a continuación muestran la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente o de la lista anterior.

ESQUEMA 1



35

ESQUEMA 2



Según la **etapa a)**, se puede obtener un compuesto de la fórmula (VIII) halogenando un compuesto de la fórmula (IX) en una variedad de formas y condiciones experimentales conocidas en la técnica. Preferentemente, esta reacción se realiza en presencia de N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, N-clorosuccinimida, bromo, yodo, ácido bromhídrico/peróxido de hidrógeno, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, sulfóxido de dimetilo, ácido acético, agua, a una temperatura que varía desde aproximadamente temperatura ambiente hasta reflujo y durante un periodo de tiempo que varía desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 96 horas.

10

Según la **etapa b)**, se puede obtener un compuesto de la fórmula (VII) por una secuencia de reacción de dos etapas a partir de un compuesto de la fórmula (VIII) en una variedad de formas y condiciones experimentales conocidas en la técnica. La primera etapa se realiza preferentemente en presencia de nitrito de sodio/ácido clorhídrico o *tert*-butilnitrito en un disolvente adecuado, tal como tetrahydrofurano, dimetoxietano, sulfóxido de dimetilo, ácido acético, agua, a una temperatura que varía desde aproximadamente $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta temperatura ambiente y durante un periodo de tiempo que varía desde 10 minutos hasta aproximadamente 24 horas. La segunda etapa se lleva a cabo preferentemente en presencia de cianuro de sodio, cobre o potasio, frecuentemente en presencia de un aditivo tal como cloruro de cobre o potasio, en un disolvente adecuado tal como tetrahydrofurano, dimetoxietano, sulfóxido de dimetilo, ácido acético, tolueno, agua, a una temperatura que varía desde aproximadamente $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta reflujo y durante un periodo de tiempo que varía desde aproximadamente 10 minutos hasta aproximadamente 96 horas.

Según la **etapa c)**, se puede llevar a cabo la hidrólisis de un compuesto de la fórmula (VII) en un compuesto de la fórmula (VI) en una variedad de formas, según métodos convencionales para transformar un grupo ciano en amida. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol, etanol, butanol, 1,4-dioxano, agua, o una mezcla de los mismos, en presencia de un ácido adecuado o base, tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, hidróxido sódico, carbonato sódico, o un reactivo adecuado tal como peróxido de hidrógeno o perborato de sodio. Normalmente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 96 horas.

Según la **etapa d)**, se puede transformar un compuesto de la fórmula (VI) en un compuesto de la fórmula (V) según métodos convencionales. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de agua mediante tratamiento con una base tal como carbonato de potasio o sódico, hidróxido de potasio o sódico, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol, etanol, a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta reflujo, durante un tiempo que varía desde aproximadamente 30 min hasta aproximadamente 96 horas. Alternativamente, esta reacción se puede realizar en presencia de nitrito de sodio/ácido acético, ácido sulfúrico, ácido fosfórico a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta reflujo, y durante un tiempo que varía desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 96 horas.

Según la **etapa e)**, se puede transformar un compuesto de la fórmula (V) en un compuesto de la fórmula (IV) según métodos convencionales. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, usando como disolvente metanol, etanol, agua, o una mezcla de los mismos, a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 96 horas. Alternativamente, esta reacción se puede realizar con yoduro o bromuro de alquilo en presencia de una base adecuada tal como carbonato sódico o de potasio, hidróxido sódico, de litio o potásico, a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 96 horas.

Según la **etapa f)**, se puede obtener un compuesto de la fórmula (III) por una secuencia de reacción de dos etapas a partir de un compuesto de la fórmula (IV) en presencia de un compuesto de la fórmula (XII) en una variedad de formas y condiciones experimentales conocidas en la técnica. La primera etapa se realiza preferentemente en

50

- presencia de N-bromosuccinimida con un iniciador de radicales tal como peróxido de benzoílo o azobisisobutironitrilo en un disolvente adecuado, tal como tetracloruro de carbono, cloroformo, diclorometano o pivalato de metilo, a una temperatura que varía desde aproximadamente temperatura ambiente hasta reflujo y durante un periodo de tiempo que varía desde 10 minutos hasta aproximadamente 24 horas. La segunda etapa se puede realizar tanto en
- 5 condiciones básicas como ácidas, tales como en presencia de carbonato sódico o de potasio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina o ácido acético, ácido clorhídrico en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta reflujo y durante un periodo de tiempo que varía desde 1 hora hasta aproximadamente 96 horas.
- 10 Según la **etapa g)**, se puede llevar a cabo la transformación de un compuesto de la fórmula (III) en un compuesto de la fórmula (II) en una variedad de formas, según métodos convencionales para las reacciones de cianación. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en presencia de cianuro de cobre(I) o hexacianoferrato (II) de potasio como fuente de ciano en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-
- 15 dioxano, tolueno, xileno, N-metil-2-pirrolidona, o una mezcla de los mismos, a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 96 horas. Si se requiere un catalizador, es normalmente un metal, casi siempre un derivado de paladio, tal como, por ejemplo, cloruro de paladio (II) o acetato de paladio (II) en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato sódico, de potasio o de cesio, fluoruro de cesio.
- 20 Según la **etapa h)**, se puede llevar a cabo la transformación de un compuesto de la fórmula (II) en un compuesto de la fórmula (I) en una variedad de formas y condiciones experimentales. Preferentemente, se lleva a cabo en una forma análoga a la informada para la etapa c).
- 25 Según la **etapa i)**, se puede llevar a cabo la halogenación de un compuesto de la fórmula (X) en un compuesto de la fórmula (V) en una variedad de formas, según métodos convencionales para las reacciones de halogenación. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo con bromuro de tetrabutilamonio y/o yodo en presencia de bis(trifluoroacetato) de fenilyodo (III) o diacetato de fenilyodo (III) como fuente de halógeno en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o dicloroetano, a una temperatura que varía desde temperatura
- 30 ambiente hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 48 horas. El catalizador es normalmente un metal, casi siempre un derivado de paladio, tal como, por ejemplo, cloruro de paladio (II) o acetato de paladio (II).
- Según la **etapa g')**, se puede llevar a cabo la cianación de un compuesto de la fórmula (IV) para dar un compuesto de la fórmula (XI) en una variedad de formas y condiciones experimentales. Preferentemente, se lleva a cabo en una forma análoga a la informada para la etapa g).
- 35 Según la **etapa f')**, se puede llevar a cabo la transformación de un compuesto de la fórmula (XI) en un compuesto de la fórmula (II) en presencia de un compuesto de la fórmula (XII) en una variedad de formas y condiciones experimentales. Preferentemente, se lleva a cabo en una forma análoga a la informada para la etapa f).
- 40 Según la **etapa l)**, se puede realizar la aminación reductora de un compuesto de la fórmula (XIII) para dar un compuesto de la fórmula (XIV) por reacción con una amina adecuada de la fórmula (XII), en una variedad de formas, según métodos convencionales para llevar a cabo la aminación reductora. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol, N,N-dimetilformamida, diclorometano, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, o una mezcla de los mismos, en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, borohidruro de sodio, borohidruro de tetraalquilamonio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio, y en presencia de un catalizador ácido o básico, tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, cloruro de cinc, cinc bromuro, cloruro de estaño
- 45 (IV), cloruro de titanio(IV), trifluoruro de boro o trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, a una temperatura que varía desde aproximadamente 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 96 horas.
- Según la **etapa m)**, se puede realizar la reacción de Diels-Alder de un compuesto de la fórmula (XIV) para dar un compuesto de la fórmula (XV) en una variedad de formas, según métodos convencionales para llevar a cabo estas reacciones. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, o-xileno, en presencia de anhídrido maleico a una temperatura que varía desde aproximadamente temperatura ambiente hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 96 horas.
- 55 Según la **etapa n)**, se puede llevar a cabo la conversión de un compuesto de la fórmula (XV) en un compuesto de la fórmula (XVI) en una variedad de formas, según métodos convencionales. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, tolueno, agua, en presencia de ácido clorhídrico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido fosfórico, a una temperatura que varía desde aproximadamente temperatura ambiente hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente 1 hora hasta
- 60 aproximadamente 24 horas.
- 65

Según la **etapa o**), se puede obtener un compuesto de la fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XVI) en una variedad de formas y condiciones experimentales, que son ampliamente conocidas en la técnica de las reacciones de condensación. Preferentemente, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (XVI) con amoníaco o fuente de amoníaco, tal como sales de amonio, en presencia de un agente de activación tal como carbonildiimidazol, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), hexafluorofosfato de (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio, dicitclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, sal de ácido clorhídrico de 1-etil-3-(3'-dimetilamino)carbodiimida, opcionalmente en presencia de hidroxibenzotriazol. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,M-dimetilacetamida, tetrahidrofurano, diclorometano, 1,4-dioxano, y en presencia de un secuestrante de protones tal como, por ejemplo, piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta reflujo, durante un tiempo que varía desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas.

15 Según la **etapa p**), se puede llevar a cabo la transformación de un compuesto de la fórmula (XVII) en un compuesto de la fórmula (XIV) en una variedad de formas y condiciones experimentales. Preferentemente, se lleva a cabo en una forma análoga a la informada para la etapa I).

Según la **conversión 1 (1Cv)**, se puede llevar a cabo la protección del compuesto de la fórmula (XVI) para dar un compuesto de la fórmula (XVI) en una variedad de formas y condiciones experimentales. Preferentemente, cuando el grupo protector es *terc*-butoxicarbonilo, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de dicarbonato de di-*terc*-butilo en una variedad de disolventes tales como metanol, etanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano, en presencia de una base tal como piridina, N,N-dimetilaminopiridina, trietilamina, carbonato sódico o de potasio, a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 96 horas.

Según la **conversión 2 (2Cv)**, se puede llevar a cabo la desprotección de un compuesto de la fórmula (I) o un producto intermedio o precursor en una variedad de formas y condiciones experimentales. Preferentemente, cuando el grupo protector es *terc*-butoxicarbonilo, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, diclorometano, tetrahidrofurano, a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 24 horas.

Incluso más preferentemente, cuando el grupo protector es bencilo, la reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el material de partida en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como, por ejemplo, paladio sobre carbono, hidróxido de paladio, negro de paladio, Ni Raney y similares, con un agente reductor adecuado, tal como hidrógeno molecular, ciclohexeno, ciclohexadieno, ácido fórmico, formiato de amonio y similares, en un disolvente adecuado, tal como metanol, etanol, 1,4-dioxano y similares, a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta reflujo. Alternativamente, esta conversión se podría llevar a cabo con metales, tales como estaño, hierro, cinc y similares, en presencia de ácido prótico, tal como ácido clorhídrico, ácido acético y similares, opcionalmente en un disolvente adecuado, tal como metanol, etanol, a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta reflujo durante un tiempo que varía desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 24 horas.

45 Según la **conversión 3 (Cv3)**, se puede llevar a cabo la aminación reductora de un compuesto de la fórmula (I) en una variedad de formas y condiciones experimentales. Preferentemente, se lleva a cabo en una forma análoga a la informada para la etapa I).

Se pueden preparar derivados sustituidos de isoindolinona usando procedimientos convencionales en la síntesis orgánica como se informan, por ejemplo, en Smith, Michael - March's Advanced Organic Chemistry: reactions mechanisms and structure - 6ª edición, Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons Inc., New York (NY), 2007. Se conoce por el experto que la transformación de una función química en otra puede requerir que se protejan uno o más centros reactivos en el compuesto que contienen esta función para evitar reacciones secundarias no deseadas. La protección de dichos centros reactivos, y la posterior desprotección al final de las transformaciones sintéticas, se pueden llevar a cabo siguiendo procedimientos convencionales descritos, por ejemplo, en: Green, Theodora W. and Wuts, Peter G.M. - Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, John Wiley & Sons Inc., New York (NY), 1999.

En casos en los que un compuesto de la fórmula (I) contiene uno o más centros asimétricos, dicho compuesto se puede separar en los isómeros individuales mediante procedimientos conocidos para los expertos en la técnica. Dichos procedimientos comprenden técnicas cromatográficas convencionales, que incluye cromatografía usando una fase estacionaria quiral, o cristalización. Los métodos generales para la separación de compuestos que contienen uno o más centros asimétricos se informan, por ejemplo, en Jacques, Jean; Collet, Andre; Wilen, Samuel H., - Enantiomers, Racemates, and Resolutions, John Wiley & Sons Inc., New York (NY), 1981.

65 Un compuesto de la fórmula (I) también se puede transformar en una sal farmacéuticamente aceptable según

procedimientos convencionales que son conocidos por los expertos en la técnica. Alternativamente, un compuesto de la fórmula (I) que se obtiene como una sal se puede transformar en la base libre o el ácido libre según procedimientos convencionales que son conocidos por el experto.

- 5 Los materiales de partida del proceso de la presente invención, es decir, los compuestos de la fórmula (IX), (X), (XII), (XIII) y (XVII), están o bien comercialmente disponibles, o se pueden preparar usando métodos bien conocidos.

Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (XVII) se puede obtener fácilmente según procedimientos convencionales, que son ampliamente conocidos en la técnica para las reacciones de aminación reductora (véase, por ejemplo,

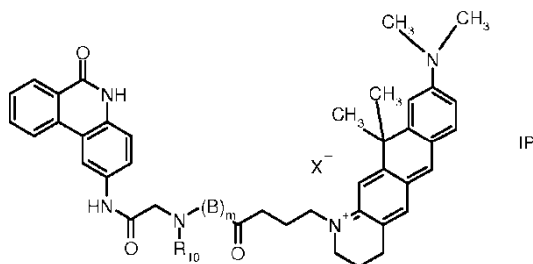
- 10 Lehmann, F.; Scobie, M. *Synthesis*, **2008**,1679-1681.

Ensayo bioquímico

- Se evaluó en un ensayo de desplazamiento la evaluación de afinidad de los compuestos probados y su selectividad con respecto a las diferentes isoformas de interés de PARP.

La identificación de compuestos capaces de unirse a varias proteínas PARP se lleva a cabo mediante un método de cribado que incluye las etapas de

- 20 a) proporcionar una mezcla de reacción que contiene: la isoforma de proteína PARP en investigación, un compuesto de la fórmula (IP):



- 25 en donde R₁₀ es hidrógeno o metilo, B es el grupo (CH₂)_nNH, n es 2 a 6; m es 0 o 1 y X⁻ es un contraión, y diluciones sucesivas del compuesto de prueba;

b) comparar la señal de polarización generada en ausencia del compuesto de prueba con la generada en presencia de diferentes concentraciones del compuesto de prueba, y

30

c) evaluar la capacidad del compuesto de prueba para desplazar el compuesto de la fórmula (IP) como se ha definido anteriormente, indicado a partir de una disminución del nivel de polarización fluorescente.

Preferentemente, para el método de cribado anteriormente citado, o bien se premezclan la proteína PARP y la sonda derivada de 5H-fenantridin-6-ona de la fórmula (IP), o bien se premezclan la proteína PARP y el compuesto de prueba. En un método de cribado preferido adicional, las proteínas PARP son PARP-1, PARP-2 y PARP-3. El término "proteína PARP" engloba proteínas nativas de longitud completa, así como fragmento de las mismas.

Más preferentemente, R₁₀ es hidrógeno o metilo, m es 0 o 1; cuando m es 1, n es 3 o 6, X⁻ es trifluoroacetato.

40

La sonda derivada de 5H-fenantridin-6-ona de la fórmula (IP), como se ha descrito anteriormente, se seleccionó para su capacidad de unión a proteínas PARP, que engloban tanto proteínas nativas de longitud completa como fragmento de las mismas.

- 45 La señal de polarización se puede medir, por ejemplo, por un lector de placas tal como Sapphire2 (Tecan). La capacidad de desplazamiento del compuesto de prueba está en correlación con la afinidad de compuesto por el sitio de NAD de la enzima. La constante de unión de afinidad (KD) y CD₅₀s del compuesto de prueba se pueden determinar como se explica en la sección de Ejemplos.

- 50 El ensayo de la invención se basa en el uso de inhibidores de PARP conocidos químicamente conjugados a un resto que proporciona la señal fluorescente. Los compuestos específicos usados en la presente invención son:

P1. Trifluoroacetato de 9-dimetilamino-11,11-dimetil-1-(3-{metil-[(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoil)-metil]-carbamoil}-propil)-2,3,4,11-tetrahidro-nafto[2,3-g]quinolinio;

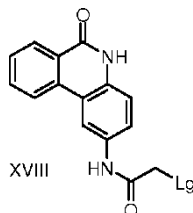
55

P2. trifluoroacetato de 9-dimetilamino-11,11-dimetil-1-[3-(3-[(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoil)-metil]-amino)-propilcarbamoil]-propil]-2,3,4,11-tetrahidro-nafto[2,3-g]quinolinio;

P3. trifluoroacetato de 9-dimetilamino-11,11-dimetil-1-[3-(6-[[[(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoil)-metil]-amino]-hexilcarbamoil)-propil]-2,3,4,11-tetrahidro-nafto[2,3-g]quinolinio.

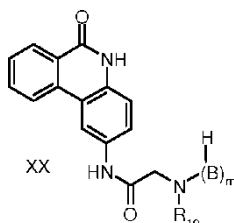
La preparación de un compuesto de la fórmula (IP) anteriormente descrita se puede llevar a cabo con un proceso que incluyen:

etapa i₀) o bien hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XVIII):



10

en donde Lg es un grupo saliente, preferentemente un átomo de cloro, con un compuesto de la fórmula (XIX): R₁₀-NH₂ en donde R₁₀ es como se ha definido anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula (XX):

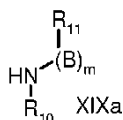


15

en donde R₁₀ es como se ha definido anteriormente y m es 0;

o bien la **etapa i_a**) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XVIII) como se ha definido anteriormente con un compuesto de la fórmula XIXa:

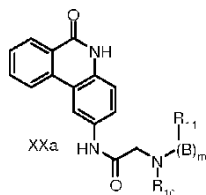
20



en donde R₁₀ y B son como se han definido anteriormente, m es 1 y R₁₁ es un átomo de hidrógeno, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo o similares; y

25

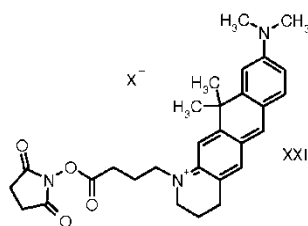
etapa i_b) convertir, si fuera necesario, el compuesto resultante de la fórmula (XXa):



30 en donde R₁₀ y B son como se han definido anteriormente, m es 1 y R₁₁ es un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo o similares, en un compuesto de la fórmula (XX) como se ha definido anteriormente;

etapa ii) acoplar el compuesto resultante de la fórmula (XX) como se ha definido anteriormente con un compuesto de la fórmula (XXI):

35



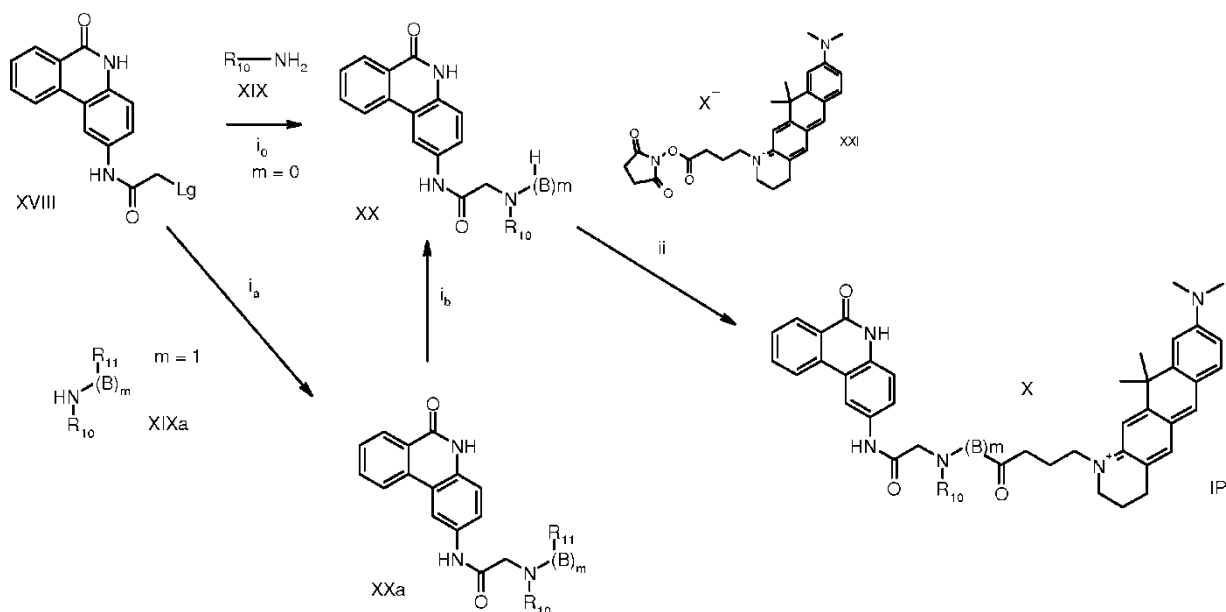
en donde X⁻ es como se ha definido anteriormente para obtener el compuesto final de la fórmula (IP) como se ha definido anteriormente; y, si fuera necesario o se desea, convertir un compuesto de la fórmula (IP) en otro compuesto de la fórmula (IP) en donde X⁻ es diferente.

El compuesto de partida de la fórmula (XVIII) se puede preparar como se ha descrito ampliamente, por ejemplo, en el documento de patente WO 2001042219; los compuestos de la fórmula (XXI) se describen en Cha, J. H. et al., *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 7513-7516 y el resto fluorescente ATTO 610 activado como su éster de NHS está comercialmente disponible (Nafto[2,3-g]quinolinio, 9-(dimetilamino)-1-[4-[(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)oxi]-4-oxobutil]-2,3,4,11-tetrahidro-11,11-dimetil-perclorato (1:1), ATTO-TEC GmbH, Siegen, Alemania).

El Esquema 3 a continuación muestra la preparación del compuesto de la fórmula (IP), en donde R₁₀, R₁₁, B y m tienen los significados definidos anteriormente.

15

ESQUEMA 3



20 Según las **etapas i₀ y i_a** del proceso, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (XVIII) como se ha definido anteriormente con un compuesto de la fórmula (XIX) o (XIXa) como se han definido anteriormente, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico, carbonato sódico, potásico o de cesio, hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina y similares, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, 1,4-dioxano, metanol, etanol o N,N-dimetilformamida, a una temperatura que varía desde 0 °C hasta reflujo dando, a partir del compuesto (XIX), como se ha definido anteriormente, un compuesto de la fórmula (XX), como se ha definido anteriormente, o, a partir del compuesto (XIXa), como se ha definido anteriormente, un compuesto de la fórmula (XXa), como se ha definido anteriormente;

Según la **etapa i_b** del proceso, se convierte un compuesto de la fórmula (XXa), en donde m = 1, R₁₁ es un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo o similares, en un compuesto de la fórmula (XX), como se ha definido anteriormente, retirando el grupo protector de nitrógeno correspondiente. En particular, grupos protectores tales como *tert*-butoxicarbonilo y similares se pueden retirar en condiciones ácidas, preferentemente en presencia de un ácido inorgánico u orgánico tal como ácido clorhídrico, trifluoroacético o metanosulfónico, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, dicloroetano, 1,4-dioxano, un alcohol inferior, tal como metanol o etanol, a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta reflujo. Los grupos protectores tales como benciloxicarbonilo y similares se pueden retirar con un agente reductor adecuado, tal como hidrógeno molecular, ciclohexeno, ciclohexadieno, ácido fórmico, formiato de amonio y similares, en

presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como, por ejemplo, paladio sobre carbono, hidróxido de paladio, negro de paladio, Ni Raney y similares, en un disolvente adecuado, tal como metanol, etanol, 1,4-dioxano y similares, a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta reflujo.

5 Los grupos protectores, tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo y similares, se podrían retirar en condiciones básicas, tales como, por ejemplo, carbonato sódico, potásico o de cesio, hidróxido sódico, potásico o de bario, hidracina, piperidina, morfolina y similares, en un disolvente adecuado, tal como metanol, etanol, agua, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta reflujo.

10

Según la **etapa ii** del proceso, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (XX), como se ha definido anteriormente, con un compuesto de la fórmula (XXI) en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, N,N-diisopropilamina, piridina y similares, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, a una temperatura que varía desde 0 °C hasta temperatura ambiente para obtener los compuestos

15 deseados de la fórmula (IP). El ensayo se basa en el uso de una sonda de la fórmula (IP) que se une al sitio de unión de NAD y se aprovecha del cambio significativo en la señal de polarización observada tras la unión de la sonda a PARP-1, -2 y -3. Se probó la sonda de la fórmula (IP) para su capacidad para unir a FL PARP-1, -2 y -3 en un experimento de valoración. Entonces se evaluaron los rendimientos del ensayo (factor Z'), así como el desplazamiento de la sonda por su armazón e inhibidores de PARP comercialmente disponibles conocidos. En todos

20 los experimentos, la señal de polarización se midió usando un lector de placas Sapphire2 (Tecan). El análisis de datos se realizó usando el software Dynafit. En particular, se ajustaron los datos de valoración al siguiente equilibrio: Enzima + sonda \rightleftharpoons Complejo enzima-sonda, mientras que los datos de desplazamiento se ajustaron a los siguientes equilibrios: Enzima + sonda \rightleftharpoons Complejo enzima-sonda, Enzima + Compuesto \rightleftharpoons Complejo enzima-

25 competitivo puro). Los datos de desplazamiento también se ajustaron usando una hoja de cálculo de Excel (Microsoft Inc. Seattle, EE.UU.) a un modelo logístico de cuatro parámetros (4PL), o modelo de pendiente de Hill para calcular CD_{50} s donde el valor CD_{50} representa la concentración de compuesto a la que la señal de polarización se reduce en 50% en comparación con controles no tratados. El experimento de valoración se realizó del siguiente modo: sonda 50 nM (compuesto P1), FL PARP-1, -2 y -3 a concentraciones de 5 μ M a 0, con etapas de dilución

30 1:1,5 en Tris-HCl 50 mM, pH 7,8, cloruro sódico 150 mM, cloruro de magnesio 10 mM, 0,001 % de Triton X100, 1 % de DMSO (tampón 1). Se usó un procedimiento similar para la valoración del compuesto P3.

Los resultados obtenidos, mostrados en la Tabla 1 a continuación, indicaron que la sonda (compuesto P1) es capaz de unirse a todas las isoformas probadas de PARP. Para el compuesto P3, solo se informa KD de PARP-1. Se determinó el factor Z' ($Z' = 1 - (3 * (DE_{sonda} + prote\acute{a}na + DE_{sonda}) / (Mediasonda + prote\acute{a}na - Mediasonda))$) del siguiente modo: sonda 50 nM (compuesto P1), 250 nM de PARP-1 y -2, 200 nM de PARP-3. La concentración de PARP-1 fue igual a 100 nM cuando se usó el compuesto P3 como sonda. En todos los casos, Z' fueron superiores a 0,7, que indica que los ensayos fueron robustos (Tabla 1).

40 Tabla 1

	KD (μ M)	STD (μ M)	Z'
PARP-1 FL (compuesto P3)	0,4	0,07	0,75
PARP-1 FL (compuesto P1)	1,04	0,14	0,73
PARP-2 FL (compuesto P1)	1,05	0,2	0,78
PARP-3 FL (compuesto P1)	0,18	0,016	0,9

El ensayo se validó usando 3-aminobenzamida (3-AB) y PJ-34 (N-(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-il)-N,N-dimetilacetamida) en un ensayo de desplazamiento realizado del siguiente modo: se prepararon en primer lugar diluciones sucesivas de los compuestos de prueba en 100 % de DMSO y se diluyeron adicionalmente en tampón de ensayo 1 para tener una concentración de DMSO final de 1 %. Se probaron 3-AB a 100 μ M como la mayor concentración, mientras que 10 μ M fue la mayor concentración de PJ-34. Las enzimas estuvieron presentes a una concentración final de 250 nM para PARP-1 (100 nM cuando el compuesto P3 se usó como sonda) y PARP-2, mientras que se usó 200 nM para PARP-3. La concentración final de la sonda (compuesto P1 o compuesto P3) fue 50 nM. Se añadió la mezcla de enzima y sonda (compuesto P1 o compuesto P3) a los compuestos previamente diluidos. Los resultados (Tabla 2) indican que las sondas (compuesto P1 o compuesto P3) podrían ser completamente desplazadas por 3-AB y PJ-34 de todas de las isoformas de PARP probadas, que indica que la unión de las sondas (compuesto P1 o compuesto P3) es específica. En conformidad, se determinaron constantes de unión de afinidad (KD) ajustando con un mecanismo competitivo puro. Los valores KD son el promedio de tres

experimentos independientes.

3-AB, como era de esperar, no era selectiva entre las isoformas de PARP y mostró una menor afinidad con respecto a PJ-34.

5

Tabla 2

	KD de PJ34 (µM)	STD (µM)	KD de 3-AB (µM)	STD (µM)
PARP-1 FL (compuesto P3)	<0,01*		5,56	0,55
PARP-1 FL (compuesto P1)	<0,03*		6,68	1,2
PARP-2 FL (compuesto P1)	<0,03*		7,4	1,04
PARP-3 FL (compuesto P1)	0,15	0,026	17,7	4,25

* límites de sensibilidad del ensayo basados en un error de ajuste <50 %

Tomados conjuntamente, estos resultados muestran que el ensayo de desplazamiento es específico. Además, permite la evaluación de potencia cuantitativa de inhibidores de PARP patrón probados y, por tanto, la evaluación de selectividad entre ensayos.

10

Se usó el mismo ensayo, usando cualquiera de la sonda P1 o P3, para evaluar los compuestos de la fórmula (I) informados en la Tabla 3.

15

Tabla 3

Compuesto	PARP-1		PARP-2 (CD ₅₀ µM)	PARP-3 (CD ₅₀ µM)	CI ₅₀ de ensayo de PAR (µM)
	(CD ₅₀ µM)	(Kd µM)			
1	<0,25	0,06*	>10	3,7	0,39
2	<0,25	0,025*	>10	6	0,16
3	<0,25	0,013**	>10	2,3	0,14
4	<0,25	0,02*	>10	4,9	0,09
5	<0,25	0,04	>10	-	4,60
6	<0,25	<0,03	>10	-	2,30
7	<0,25	<0,01*	3	3,54	0,33
8	0,28	0,13	>10	>10	0,53
10	<0,25	0,04	>10	-	6,60
11	<0,25	0,04	>10	-	3,95
12	<0,25	<0,03	>10	-	-
13	<0,25	<0,03	>10	-	-
14	<0,25	0,066	>10	-	1,56
15	<0,25	0,05	>10	-	-
16	<0,25	<0,03	3,20	-	-
17	<0,25	<0,03	>10	-	5,77
18	<0,25	<0,03	>10	-	7,10
19	<0,25	0,04	>10	-	1,10
21	<0,25	0,05	3,84	-	4,42
22	<0,25	<0,03	5,5	-	5,99
23	<0,25	0,05	>10	-	3,00
25	<0,25	<0,03	>10	-	9,89
26	<0,25	<0,03	6,5	-	0,20
27	0,26	<0,03	>10	-	0,32
28	<0,25	0,034	6,76	-	0,19

Compuesto	PARP-1		PARP-2 (CD ₅₀ μM)	PARP-3 (CD ₅₀ μM)	CI ₅₀ de ensayo de PAR (μM)
	(CD ₅₀ μM)	(Kd μM)			
29	<0,25	<0,03	4,65	-	0,10
30	<0,25	-	5,97	-	0,30
31	<0,25	<0,03	>10	-	0,11
32	<0,25	0,04*	>10	0,27	0,38
33	<0,25	-	>10	-	1,10
34	0,34	0,13	>10	-	0,90
35	<0,25	<0,03	>10	-	0,30
36	<0,25	<0,03	9,4	-	0,23
37	<0,25	<0,03	>10	-	0,26
38	<0,25	<0,03	>10	-	0,26
39	<0,25	<0,03	>10	-	0,33
40	<0,25	0,11	>10	-	0,62
41	0,47		>10	-	-
42	<0,25	0,033	4,15	-	5,31
43	<0,25	<0,03	>10	-	2,66
44	<0,25	-	>10	-	0,50
45	<0,25	<0,03	>10	-	0,36
46	<0,25		1,46	-	0,40
47	<0,25	<0,03	3,13	-	0,08
49	<0,25		2,35	-	0,04
51	<0,25	<0,03	5,68	-	0,16
99	<0,25	<0,01*	2,54	1,58	0,01
100	<0,25	<0,01*	>10	0,79	0,50
101	<0,25	0,08*	>10	>10	1,9
103	<0,25	<0,01*	3,77	4,67	0,08
105	<0,25	<0,01*	>10	1,08	0,08
106	0,28	0,11	>10	2,55	0,41

*Ensayo realizado con el compuesto P3 como sonda. En todos los otros casos se usó el compuesto P1 como sonda.

A partir de los datos anteriores es evidente que los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención son altamente potentes como inhibidores de PARP-1 y extremadamente selectivos frente a PARP-2 y PARP-3 (véanse los valores de Kd de PARP-1, CD₅₀ de PARP-2 y CD₅₀ de PARP-3 en la Tabla 3 anterior).

FARMACOLOGÍA

Se calcularon las potencias de los compuestos midiendo la inhibición de la formación de cadenas de poli(ADP-ribose) (PAR) como un marcador para la inhibición de PARP-1.

PARP-1 es una polimerasa inducida por daño de ADN que cataliza la escisión de NAD⁺ en nicotinamida y ADP-ribose y entonces usa esta última para sintetizar polímeros poli(ADP-ribose) de tipo ácido nucleico ramificado. *In vivo*, la proteína más abundantemente poli(ADP-ribosilada) es la propia PARP-1, seguido por histonas. PARP-1 es responsable del 90 % de esta actividad inducida por daño de ADN, mientras que el 10 % restante es debido a PARP-2.

Ensayo celular

Se evaluó la actividad celular de inhibidores de PARP-1 midiendo la inhibición de la formación de PAR inducida por peróxido de hidrógeno en células HeLa (ECACC). Se midieron los niveles de PAR celular por inmunocitoquímica, y se cuantificaron usando un instrumento ArrayScan vTi (Cellomics Thermo Scientific).

Se realizaron estudios del siguiente modo: se sembraron 6000 células/pocillo en placas de 96 pocillos (Perkin Elmer)

en MEM/10 % de FCS y se incubaron durante 24 horas a 37 °C, 5 % de dióxido de carbono. Entonces se añadieron los compuestos de prueba a la concentración requerida durante 30 min. Entonces se indujo el daño de ADN añadiendo peróxido de hidrógeno a la concentración de 0,1 mM durante 15 min. Se prepararon curvas de concentración en MEM/10 % de FCS a partir de las reservas de compuesto en DMSO, y la concentración de DMSO final fue 0,002 % (v/v). Se prepararon pocillos duplicados para cada punto de concentración con una concentración típica de compuesto más alta de 20 µM y dilución sucesiva 1:3. Se secaron las placas y se fijaron añadiendo disolución fría de metanol-acetona (70:30) durante 15 min a temperatura ambiente, se aspiró la disolución de fijación y se secaron al aire los pocillos durante 5 min y luego se deshidrataron en PBS. Se bloquearon los sitios de unión no específica incubando los pocillos durante 30 min en PBS que contenía 5 % (p/v) de FBS 0,05 % de Tween20. Entonces se incubaron los pocillos durante 1 hora a temperatura ambiente en PBS que contenía anticuerpo monoclonal de ratón anti-PAR (Anti-PAR, mAb de ratón 10H, Cat de Tulip N° 1020) diluido 1:200 en disolución de bloqueo. Después de 3 lavados en PBS, se incuban los pocillos en PBS (p/v), 5 % de FBS, 0,05 % de Tween20 que contenía 2 µg/mL de anticuerpo secundario de cabra anti-ratón conjugado con Cy2 (Amersham Pharmacia Biotech cat. N° PA 42002) (máximo de absorción 489 nm, máximo de fluorescencia 506 nm) y 1 µg/mL de DAPI (máximo de absorción 359 nm, máximo de fluorescencia 461 nm) (dilactato de 4',6-diamidino-2-fenilindol) (Sigma cat. N° D9564), un colorante de alta sensibilidad para tinción de ácidos nucleicos. Después de lavar adicionalmente 3 veces en PBS, se evaluó la inmunorreactividad de PAR celular usando el instrumento ArrayScan vTi, con un objetivo Zeiss 10X 0,5 N.A., y aplicando el algoritmo Cytotoxicity. V3 (Cellomics/Thermo Fisher) con un filtro XF100. Se leyeron al menos 10 campos, correspondientes a al menos 900 células, para cada pocillo. Los valores de Cl₅₀ representan la concentración de compuesto a la que la señal de PAR celular disminuye 50 % en comparación con los controles no tratados.

Se usa la siguiente fórmula:

25 $Cl_{50} = Pie + (Cima - Pie) / (1 + 10^{((\text{Log}CE_{50} - X)))}$; X es el logaritmo de la concentración. Cl₅₀ es la respuesta; Cl₅₀ empieza en el Pie y va hasta la Cima con una forma sigmoide.

Dados los ensayos anteriores, los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención inhibieron la formación de PAR con valores de Cl₅₀ inferiores a 10 µM, como se muestra en la columna derecha de la Tabla 3 anterior.

30

Farmacocinética

Se han investigado el perfil farmacocinético y la biodisponibilidad oral de los compuestos en el ratón (Balb, Nu/Nu, Harlan, Italia) en estudios farmacocinéticos para ese fin. Los compuestos se formularon en 10 % de Tween 80/dextrosa para administración por bolo intravenoso mientras que las administraciones por vía oral se realizaron usando los compuestos formulados en 0,5 % de metilcelulosa. Se administró una administración única a la dosis de 10 mg/kg y se usaron tres animales macho para cada vía. Se tomaron todas las muestras de sangre de la vena safena 5 min, 30 min, 1 hora, 6 horas, 24 horas después de la administración intravenosa y 15 min, 30 min, 1 hora, 6 horas, 24 horas después de la administración por vía oral. Se prepararon muestras de plasma por precipitación de proteínas plasmáticas añadiendo 200 µL de metanol a 10 µL de plasma en una placa de 96 pocillos. Después de tapar y mezclar con vórtex, se centrifugó la placa durante 15 min a 3700 rpm a 6 °C. Se consideró el sobrenadante como el extracto final y se inyectó en el sistema de CL-EM-EM (sistema de HPLC: Hewlett Packard serie 1100 usando columna analítica de 50*2,1 mm de sílice Atlantis HILIC 5,0 µm; instrumento de EM: Perkin Elmer SCIEX API 2000 y la ionización se realizó con pulverización turbolónica en modo de ión positivo). El límite inferior de cuantificación es 5,0 ng/mL, el límite superior de cuantificación es 10000 ng/mL. El análisis se realizó usando el paquete Watson (versión 6.4.0.04) y hoja de cálculo de Excel (Microsoft Inc. Seattle, EE.UU.). Se usó un método no compartimental (regla del trapecio lineal y análisis de regresión lineal de concentraciones plasmáticas transformadas por logaritmo natural frente a datos de tiempo). Después de la administración intravenosa, C₀ se estableció igual a C_{0,083}. Se calculó la biodisponibilidad absoluto (F) a partir de la relación entre los valores promedios plasmáticos de ABC (área bajo la curva) normalizados a la dosis oral e IV (intravenosa).

Algunos compuestos representativos de la fórmula (I) se evaluaron para sus parámetros farmacocinéticos como se informa en la Tabla 4 como valor medio.

55 Tabla 4

Compuestos	CL (bolo IV) mL/min/kg	Vdss (bolo IV) L/Kg	ABC (oral) 0-24h µM.horas	C-máx (oral) µM	T1/2 (oral) horas	F en ABC %
3	103,6	4,75	2,39	1,17	1,75	82,5
4	134,7	5,95	1,3	0,4	1,42	55

7	17	3,4	20,9	3,62	2,9	80
29	110	4,86	3,45	1	1,67	85
32	59,5	2,78	1,48	0,43	1,84	24
99	19	3,9	19,6	5,24	3,1	95

A partir de los anterior es evidente por el experto en la técnica que los compuestos de la fórmula (I) poseen perfiles farmacocinéticos y biodisponibilidad oral de buenos a excelentes.

5

Estudios de eficacia *in vivo*

Se mantuvieron ratones macho Balb, Nu/Nu atímicos, de Harlan (Italia), en conformidad con la Directiva del Consejo de las Comunidades Europeas N° 86/609/CEE referente a la protección de animales usados para fines experimentales u otros fines científicos, en jaulas con cubierta de filtro de papel, comida y lecho esterilizado y agua acidificada. Se implantaron por vía subcutánea fragmentos de tumores de cáncer pancreático humano Capan-1. Se seleccionaron ratones portadores de un tumor palpable (100-200 mm³) y se aleatorizaron en grupos de control y tratados. Cada grupo incluyó siete animales. El tratamiento empezó un día después de la aleatorización. Se administró el compuesto de la fórmula (I) por vía oral como una suspensión de Methocel a las dosis y tiempos indicados. La dimensión del tumor se midió regularmente por calibradores durante los experimentos y se calculó la masa tumoral como se describe en Simeoni M. et al., Cancer Res 64, 1094-1101 (2004). La inhibición del crecimiento tumoral (TGI, %) se calculó según la ecuación: % de TGI=100-(peso medio del tumor de grupo tratado/peso medio del tumor de grupo de control)*100.

20 Se evaluaron algunos compuestos representativos de la fórmula (I) para su actividad antitumoral como agente individual en el modelo de ratón mutado de BRCA-2 Capan-1 y los resultados se informan en la Tabla 5. Se evaluó la toxicidad basándose en la reducción de peso corporal (no se observó reducción de peso corporal en los 7 ratones tratados).

25

Tabla 5

Compuestos	Dosis	Programa	TGI máx (%)	Toxicidad
7	80 mg/kg	1-8 al día	47 %	0/7
29	100 mg/kg	1-14 al día	38 %	0/7
32	100 mg/kg	1-6 dos veces al día	32 %	0/7
99	100 mg/kg	1-15 al día	55 %	0/7

30 Por tanto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) útiles en terapia.

Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención, adecuados para administración a un mamífero, por ejemplo, a seres humanos, se pueden administrar por las vías usuales y el nivel de dosificación depende de la edad, peso, afecciones del paciente y vía de administración.

35

Por ejemplo, una dosificación adecuada adoptada para administración por vía oral de un compuesto de la fórmula (I) puede variar desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1000 mg por dosis, desde 1 hasta 5 veces al día. Los compuestos de la invención se pueden administrar en una variedad de formas farmacéuticas, por ejemplo, por vía oral, en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos de azúcar o de película, disoluciones o suspensiones líquidas; por vía rectal en forma de supositorios; por vía parenteral, por ejemplo, por vía intramuscular, o por inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

40

Como se ha establecido anteriormente, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que puede ser un vehículo o un diluyente.

45

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan normalmente siguiendo métodos convencionales y se administran en una forma farmacéutica adecuada. Por ejemplo, las formas

- orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa sacarosa, sucrosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicoles; aglutinantes, por ejemplo, almidones, goma arábica, gelatina metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, por ejemplo, almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato sódico de almidón; mezclas efervescentes; tintas; edulcorantes; agentes humectantes tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas se pueden fabricar en modo conocido, por ejemplo, por medio de procesos de mezcla, granulación, formación de comprimidos, recubrimiento de azúcar o recubrimiento de película.
- 10 Las dispersiones líquidas para administración por vía oral pueden ser, por ejemplo, jarabes, emulsiones y suspensiones. Como un ejemplo, los jarabes pueden contener, como vehículo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.
- 15 Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de vehículos, goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o poli(alcohol vinílico). La suspensión o disoluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo, propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.
- 20 Las disoluciones para inyecciones intravenosas o infusiones pueden contener, como vehículo, agua estéril o preferentemente pueden estar en forma de soluciones salinas estériles, acuosas, isotónicas, o pueden contener propilenglicol como vehículo.
- 25 Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, un tensioactivo de éster de ácido graso de polioxietilensorbitano, o lecitina.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

- 30 Para una referencia a cualquier compuesto específico de la fórmula (I) de la invención, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, véanse la sección experimental y reivindicaciones. Con referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de la presente invención se sintetizaron usando los métodos descritos en el presente documento, u otros métodos, que se conocen bien en la técnica.
- 35 Las formas cortas y abreviaturas usadas en el presente documento tienen el siguiente significado:
- μM (micromolar)
- 40 μL (microlitro)
- μm (micrómetro)
- mol (moles)
- 45 mM (milimolar)
- mmol (milimoles)
- 50 g (gramos)
- mg (miligramos)
- CD₅₀ (la concentración de desplazamiento al 50 %)
- 55 CI₅₀ (la concentración inhibitoria al 50 %)
- STD (desviación estándar)
- 60 PAR (poli(ADP-ribosa))
- MEM (medio esencial mínimo)
- FCS (suero de ternero fetal)
- 65 FBS (suero bovino fetal)

PBS (solución salina tamponada con fosfato)

CL-EM (cromatografía de líquidos-espectrometría de masas)

5

HPLC (cromatografía líquida de alta resolución)

ABC (área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo hasta la última concentración detectable)

10 CI (eliminación de plasma)

C_{máx} (máxima concentración plasmática)

T_{1/2} (semivida terminal)

15

V_{dss} (volumen de distribución en el estado estacionario)

TGI (inhibición del crecimiento tumoral)

20 MHz (megahercio)

Hz (hercio)

DMSO (sulfóxido de dimetilo)

25

ESI (ionización por electropulverización)

Con el objetivo de ilustrar mejor la presente invención, sin plantear ninguna limitación a ella, se dan los siguientes ejemplos. Los ejemplos que no están en el alcance de las reivindicaciones se describen para fines de referencia.

30

Como se usa en el presente documento, los símbolos y convenios usados en los procesos, esquemas y ejemplos están de acuerdo con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, *Journal of the American Chemical Society* o *Journal of Biological Chemistry*.

35 A menos que se indique lo contrario, todos los materiales se obtuvieron de proveedores comerciales, de la mejor calidad, y se usaron sin más purificación. Los disolventes anhidros, tales como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano y tolueno, se obtuvieron de Aldrich Chemical Company. Todas las reacciones que implican compuestos sensibles al aire o a la humedad se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno o argón.

40 Métodos generales de purificación y analíticos

Se realizó cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (calidad de Merck 9395, 60A). Se realizó HPLC en la columna Waters X Terra RP 18 (4,6 x 50 mm, 3,5 μm) usando un sistema de HPLC Waters 2790 equipado con un detector PDA 996 Waters y espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo Micromass mod. ZQ, equipado con una fuente de ión de electropulverización (ESI). La fase móvil A fue tampón acetato de amonio 5 mM (pH 5,5 con ácido acético-acetonitrilo 95:5) y la fase móvil B fue agua-acetonitrilo (5:95). Gradiente desde 10 hasta 90 % de B en 8 minutos, mantener 90 % de B 2 minutos. Detección UV a 220 nm y 254 nm. Caudal 1 mL/min. Volumen de inyección 10 μL. Barrido completo, intervalo de masa desde 100 hasta 800 uma. El voltaje capilar fue 2,5 kV; la temperatura de la fuente fue 120 °C; el cono fue 10 V. Los tiempos de retención (r.t. de HPLC) se dan en minutos a 220 nm o a 254 nm. La masa se da como la relación m/z.

55 Cuando fuera necesario, los compuestos se purificaron por HPLC preparativa/EM usando Waters FractionLynx System LC, equipado con detector de UV-VIS Waters 2996 PDA y detector de EM Waters ZQ™ (cuadrupolo simple), equipado con una fuente de ión de electropulverización (ESI +/-). La columna fue Waters X Terra RP 18 (30 x 150 mm, 5 μm, 19 x 100 mm). La fase móvil A fue agua-0,01 % de ácido trifluoroacético, y la fase móvil B fue acetonitrilo. Gradiente desde 10 hasta 90 % de B en 8 min, mantener 90 % de B 2 min. Caudal 20 mL/min. Alternativamente, la fase móvil A fue 0,05 % de hidróxido de amonio pH 10/acetoneitrilo 95/5 y la fase móvil B fue acetonitrilo. Gradiente: desde 0 % hasta 50 % de B en 20 minutos, luego hasta 100 % de B en 0,1 minutos. Caudal 20 mL/min. La masa se da como la relación m/z. Barrido completo, intervalo de masa desde 100 hasta 1200 uma. El voltaje capilar fue 60 3,25 kV (ES+) y 2,75 kV (ES-). La fuente de la temperatura fue 120 °C. La tensión del cono fue 18 V (ES+) y 18 V(ES-)

Se realizó espectrometría de RMN ¹H en un Mercury VX 400 que operaba a 400,45 MHz equipado con una sonda de resonancia doble de 5 mm [1H (15N-31P) ID_PFG Varian].

65

Ejemplo 1

Etapa l**Éster *terc*-butílico de ácido 4-[(furan-2-ilmetil)-amino]-piperidin-1-carboxílico**

5

A una disolución equimolar de furano-2-carbaldehído (250 mg, 2,6 mmoles) y éster *terc*-butílico de ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico (473 mg, 2,6 mmoles) en diclorometano (14 mL) se añadieron cloruro de titanio (IV) 1 M en diclorometano (1,3 mL, 1,3 mmoles) y trietilamina (0,32 mL, 2,6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 días. Entonces se añadió gota a gota con agitación cianoborohidruro de sodio (493 mg, 7,8 mmoles) en metanol (7 mL) y la disolución se dejó con agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió 35 % de hidróxido sódico y se extrajo el producto con acetato de etilo. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 95:5) dando el compuesto del título como un aceite rojo (406 mg, 56 %).

15 ESI(+) EM: *m/z* 281 (MH⁺).

Operando en una forma análoga, pero empleando material de partida adecuadamente sustituido, se obtuvieron los siguientes compuestos:

20 **Furan-2-ilmetil-(2-metoxi-etil)-amina**ESI(+) EM: *m/z* 156 (MH⁺).**{3-[4-(3-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-furan-2-ilmetil-amina**

25

ESI(+) EM: *m/z* 334 (MH⁺).**Éster *terc*-butílico de ácido 4-[(furan-2-ilmetil)-amino]-metil}-piperidin-1-carboxílico**30 ESI(+) EM: *m/z* 295 (MH⁺).**Éster *terc*-butílico de ácido {3-[(furan-2-ilmetil)-amino]-propil}-carbámico**ESI(+) EM: *m/z* 255 (MH⁺).

35

***N*-(Furan-2-ilmetil)glicinato de etilo**ESI(+) EM: *m/z* 184 (MH⁺).40 Etapa m**Ácido 3-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-4-oxo-10-oxa-3-aza triciclo[5.2.1.0*1,5*]dec-8-eno-6-carboxílico**

A una disolución de éster *terc*-butílico de ácido 4-[(furan-2-ilmetil)-amino]-piperidin-1-carboxílico (5,6 g, 21 mmoles) en tolueno (300 mL) se añadió anhídrido maleico (2,1 g, 21 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 horas y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró el precipitado sólido obtenido, se lavó con dietil éter y se secó dando el compuesto deseado (6,5 g, 82 %) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40 (s, 9 H) 1,57 - 1,67 (m, 1H) 2,45 (d, J=9,28 Hz, 1H) 2,76 (s a, 2H) 2,76 (d, J=9,28 Hz, 1H) 3,59 (d, J=11,47 Hz, 1H) 3,90 (tt, J=7,60, 4,30 Hz, 0 H) 3,88 (d, J=11,60 Hz, 1H) 4,01 (d, J=12,33 Hz, 2H) 4,95 (d, J=1,59 Hz, 1H) 6,42 (dd, J=5,61, 1,71 Hz, 1H) 6,55 (d, J=5,74 Hz, 1H) 12,03 (s a, 1H).

Operando en una forma análoga, pero empleando material de partida adecuadamente sustituido, se obtuvieron los siguientes compuestos:

55

Ácido 3-(2-metoxi-etil)-4-oxo-10-oxa-3-aza-triciclo[5.2.1.0*1,5*]dec-8-eno-6-carboxílicoESI(+) EM: *m/z* 254 (MH⁺).60 **Ácido 3-{3-[4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-4-oxo-10-oxa-3-aza-triciclo[5.2.1.0*1,5*]dec-8-eno-6-carboxílico**ESI(+) EM: *m/z* 432 (MH⁺).65 **Ácido 3-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-ilmetil)-4-oxo-10-oxa-3-aza-triciclo[5.2.1.0*1,5*]dec-8-eno-6-carboxílico**

ESI(+) EM: m/z 393 (MH⁺).

Ácido 3-(3-*terc*-butoxicarbonilamino-propil)-4-oxo-10-oxa-3-aza-triciclo[5.2.1.0*1,5*]dec-8-eno-6-carboxílico

5

ESI(+) EM: m/z 353 (MH⁺).

Ácido 2-(2-etoxi-2-oxoetil)-1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahidro-3a,6-epoxiisoindol-7-carboxílico

10 ESI(+) EM: m/z 282 (MH⁺).

Etapa n

Ácido 3-Oxo-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxílico

15

Se disolvió ácido 3-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-4-oxo-10-oxa-3-aza-tricyclo[5.2.1.0*1,5*]dec-8-eno-6-carboxílico (6,35 g, 16,8 mmoles) en 31 % de ácido clorhídrico (80 mL) y se sometió a reflujo la disolución resultante durante 3 horas. Se retiró a presión reducida el disolvente y se diluyó el residuo con metanol y se decantó obteniéndose el producto deseado como un sólido blanco (4,06 g, 82 %).

20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,95 - 2,12 (m, 4H) 3,01 - 3,18 (m, 2H) 3,41 (d, J=12,57 Hz, 2H) 4,42 (dt, J=15,62, 8,06 Hz, 1H) 4,72 (s, 2H) 7,85 (t, J=7,70 Hz, 1H) 7,95 (dd, J=7,63, 0,79 Hz, 1H) 8,17 (dd, J=7,75, 0,79 Hz, 1H) 8,38 - 8,66 (m, 1H) 8,79 (d, J=10,38 Hz, 1H) 15,86 (s, 1H).

25 Operando en una forma análoga, pero empleando material de partida adecuadamente sustituido, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ácido 2-(2-metoxi-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxílico

30 ESI(+) EM: m/z 236 (MH⁺).

Ácido 2-{3-[4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxílico

ESI(+) EM: m/z 414 (MH⁺).

35

Ácido 3-oxo-2-piperidin-4-ilmetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxílico

ESI(+) EM: m/z 275 (MH⁺).

Ácido 2-(3-amino-propil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxílico

ESI(+) EM: m/z 235 (MH⁺).

Ácido 2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxílico

45

ESI(+) EM: m/z 264 (MH⁺).

Conversión 1

Ácido 2-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxílico

A una disolución de ácido 3-oxo-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxílico (3,9 g, 13,2 mmoles) en piridina (15 mL) se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (3,6 g, 26,5 moles) y metanol (40 mL). Entonces se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,16 g, 14,5 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas hasta que el análisis de HPLC reveló la desaparición del material de partida. Se retiró el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en diclorometano. Se lavó dos veces la disolución con 5 % de hidrogenosulfato de potasio y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se diluyó el bruto obtenido con dietil éter y se decantó obteniéndose el compuesto del título (3,7 g, 78 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,42 (s, 9H) 1,69 (qd, J=12,35, 4,58 Hz, 2H) 1,85 (dq, J=12,77, 2,40 Hz, 2H) 2,89 (s a, 2H) 4,08 (d, J=12,69 Hz, 2H) 4,28 (tt, J=11,86, 3,95 Hz, 1H) 4,73 (s, 2H) 7,79 - 7,86 (m, 1H) 7,88 - 7,93 (m, 1H) 8,17 (dd, J=7,69, 0,85 Hz, 1H) 16,03 (s a, 1H).

Operando en una forma análoga, pero empleando material de partida adecuadamente sustituido, se obtuvieron los siguientes compuestos:

65

Ácido 2-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-ilmetil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxílico

ESI(+) EM: m/z 375 (MH⁺).

Ácido 2-(3-*tert*-butoxicarbonilamino-propil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxílico

5

ESI(+) EM: m/z 335 (MH⁺).

Etapa o

10 Éster *tert*-butílico de ácido 4-(7-carbamoil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-carboxílico

A una disolución de ácido 2-(1-*tert*-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxílico (3,7 g, 10,3 mmoles) en N,N-dimetilformamida (60 mL) se añadieron sal de amonio de hidroxibenzotriazol (3,15 g, 20,7 mmoles), sal de ácido clorhídrico de 1-etil-3-(3'-dimetilamino)carbodiimida (3,34 g, 20,7 mmoles) y diisopropiletilamina (5,3 mL, 30,9 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se retiró el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se lavó dos veces la disolución con disolución acuosa saturada de carbonato sódico, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el bruto por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 97:3) proporcionando el compuesto del título (2,74 g, 74 %) como un sólido blanco.

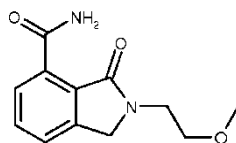
20

ESI(+) EM: m/z 360 (MH⁺).

Operando en una forma análoga, pero empleando material de partida adecuadamente sustituido, se obtuvieron los siguientes compuestos:

25

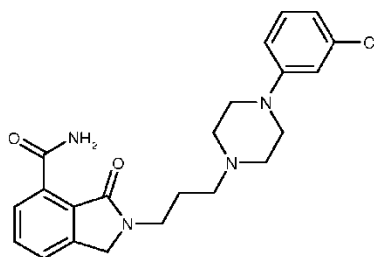
Amida de ácido 2-(2-metoxi-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxílico, comp 9



30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,28 (s, 3H) 3,60 (t, J=5,37 Hz, 2H) 3,75 (t, J=5,30 Hz, 2H) 4,61 (s, 2H) 7,67 (s a, 1H) 7,72 (t, J=7,56 Hz, 1H) 7,77 (dd, J=7,56, 1,30 Hz, 1H) 8,20 (dd, J=7,56, 1,34 Hz, 1H) 10,68 (s a, 1H).

Amida de ácido 2-{3-[4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxílico, comp 46

35



40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,09 (tt, J=7,70, 7,00 Hz, 2H) 3,68 (t, J=6,59 Hz, 2H) 4,60 (s, 2H) 6,87 (dd, J=7,81, 1,34 Hz, 1H) 6,96 (d, J=8,42 Hz, 1H) 7,05 (t, J=2,14 Hz, 1H) 7,26 (t, J=8,18 Hz, 1H) 7,68 (d, J=1,22 Hz, 1H) 7,71 (s a, 1H) 7,75 (t, J=7,57 Hz, 1H) 7,81 (dd, J=7,45, 1,10 Hz, 1H) 8,21 (dd, J=7,63, 1,16 Hz, 1H) 9,05 (s, 1H) 10,59 (s a, 1H).

Éster *tert*-butílico de ácido 4-(7-carbamoil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-piperidin-1-carboxílico

45

ESI(+) EM: m/z 374 (MH⁺).

Éster *tert*-butílico de ácido 3-(7-carbamoil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propil]-carbámico

ESI(+) EM: m/z 334 (MH⁺).

50

(7-Carbamoil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)acetato de etilo

ESI(+) EM: m/z 263 (MH⁺).

Conversión 2**Amida de ácido 3-oxo-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxílico**

5

Se agitó una disolución de *tert*-butil-4-(4-carbamoil-1-metil-3-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)piperidin-1-carboxilato (2,7 g, 7,5 mmoles) en ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (18 mL, 75 mmoles) a 50 °C durante 2 horas hasta que el análisis de HPLC reveló la desaparición del material de partida. Se retiró el disolvente a presión reducida y se disolvió el producto en dietil éter y se filtró obteniéndose el compuesto del título (2,09 g, 95 %) como su clorhidrato.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,93 - 2,09 (m, 4H) 3,03 - 3,17 (m, 2H) 3,43 (s a, 2H) 4,32 - 4,45 (m, 1H) 4,56 (s, 2H) 7,71 (s a, 1H) 7,75 (t, J=7,56 Hz, 1H) 7,80 - 7,83 (m, 1H) 8,21 (dd, J=7,62, 1,16 Hz, 1H) 8,52 - 8,68 (m, 1H) 8,82 (d, J=9,51 Hz, 1H) 10,58 (s a, 1H).

Operando en una forma análoga, pero empleando material de partida adecuadamente sustituido, se obtuvieron los
15 siguientes compuestos:

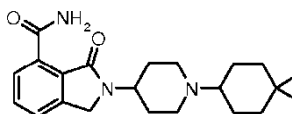
Amida de ácido 3-oxo-2-piperidin-4-ilmetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxílico

ESI(+) EM: *m/z* 274 (MH⁺).

20

Amida de ácido 2-(3-amino-propil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxílico

ESI(+) EM: *m/z* 234 (MH⁺).

25 Conversión 3**Amida de ácido 2-[1-(4,4-difluorociclohexil)-piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxílico, comp 7**

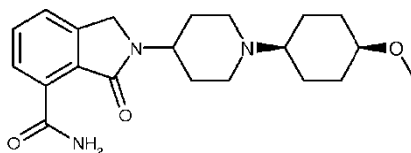
30

A una suspensión de amida de ácido 3-oxo-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxílico (56 mg, 0,19 mmoles) en diclorometano (2 mL) se añadieron 4,4-difluorociclohexanona (37,5 mg, 0,28 mmoles), acetato sódico (32 mg, 0,38 mmoles) y metanol (0,3 mL). Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 5 horas. Entonces se añadió cianoborohidruro de sodio y se agitó la mezcla durante la noche. Se retiraron los
35 disolventes a presión reducida y se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó dos veces con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol: 95:5) dando el compuesto del título.

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,56 (s a, 2H) 2,22 - 2,36 (m, 2H) 2,46 - 2,54 (m, 1H) 2,94 (s a, 2H) 4,03 (s a, 1H) 4,55 (s, 2H) 7,66 (s a, 1H) 7,69 - 7,74 (m, 1H) 7,74 - 7,78 (m, 1H) 8,20 (dd, J=7,45,1,46 Hz, 1H) 10,73 (s a, 1H).

Ejemplo 2

Operando en una forma análoga a la descrita en el ejemplo previo, pero empleando material de partida
45 adecuadamente sustituido, se obtuvieron los siguientes compuestos:

2-[1-(Cis-4-metoxiciclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 1

50

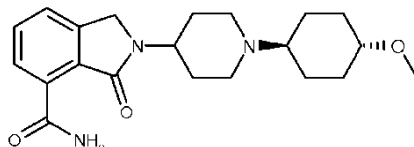
Se ha obtenido el estereoisómero *cis* por HPLC preparativa/EM usando Waters FractionLynx System LC, equipado con detector de UV-VIS Waters 2996 PDA y detector de EM Waters ZQTM (cuadrupolo simple), equipado con una fuente de ión de electropulverización (ESI +/-) y con Waters Xterra Prep RP18, 5 μm, 19 x 250 mm como sistema de columna sistema y 0,05 % de hidróxido de amonio pH 10/acetronitrilo 95/5 como fase móvil A y acetronitrilo como fase
55 móvil B. Condiciones de CL: gradiente desde 0 % hasta 50 % de B en 20 minutos, luego hasta 100 % de B en 0,1 minutos. Caudal 20 mL/min.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,29 - 1,42 (m, 10 H) 1,81 -1,99 (m, 2H) 2,15 - 2,43 (m, 3H) 2,78 - 3,01 (m, 2H)

3,16 - 3,23 (m, 3H) 4,00 (t, J=5,43 Hz, 1H) 4,55 (s, 2H) 7,66 (s a, 1H) 7,68 - 7,74 (m, 1H) 7,74 - 7,78 (m, 1H) 8,20 (dd, J=7,45,1,46 Hz, 1H) 10,74 (s a, 1H).

2-[1-(Trans-4-metoxiciclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 2

5

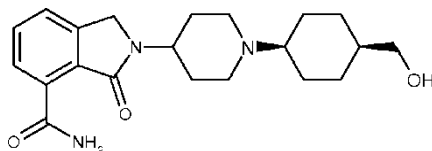


Se ha obtenido el estereoisómero trans por HPLC preparativa/EM usando Waters FractionLynx System LC, equipado con detector de UV-VIS Waters 2996 PDA y detector de EM Waters ZQ™ (cuadrupolo simple), equipado con una fuente de ión de electropulverización (ESI +/-) y con Waters Xterra Prep RP18, 5 μm, 19 x 250 mm como sistema de columna sistema y 0,05 % de hidróxido de amonio pH 10/acetoneitrilo 95/5 como fase móvil A y acetoneitrilo como fase móvil B. Condiciones de CL: gradiente desde 0 % hasta 50 % de B en 20 minutos, luego hasta 100 % de B en 0,1 minutos. Caudal 20 mL/min.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,01 -1,18 (m, 2H) 1,89 - 2,12 (m, 2H) 2,17 - 2,42 (m, 3H) 2,82 - 2,98 (m, 2H) 2,98 - 3,12 (m, 1H) 3,22 (s, 3H) 3,85 - 4,13 (m, 1H) 4,54 (s, 2H) 7,66 (s a, 1H) 7,68 - 7,74 (m, 1H) 7,74 - 7,78 (m, 1H) 8,20 (dd, J=7,51,1,40 Hz, 1H) 10,74 (s a, 1H).

2-[1-[Cis-4-(hidroximetil)ciclohexil]piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 3

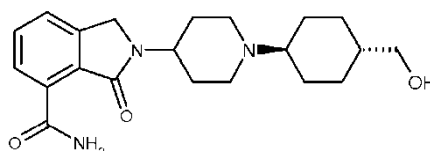
20



El compuesto 3 se obtuvo operando en una forma análoga como para el comp 1.

25 ESI(+) EM: *m/z* 372 (MH⁺).

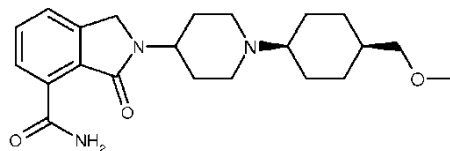
2-[1-[Trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 4



30

El compuesto 4 se obtuvo operando en una forma análoga como para el comp 2. ESI(+) EM: *m/z* 372 (MH⁺).

2-[1-[Cis-4-(metoximetil)ciclohexil]piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 5



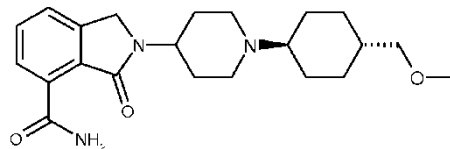
35

El compuesto 5 se obtuvo operando en una forma análoga como para el comp 1.

ESI(+) EM: *m/z* 386 (MH⁺).

40

2-[1-[trans-4-(metoximetil)ciclohexil]piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 6

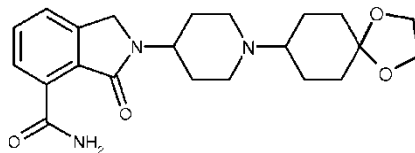


El compuesto 6 se obtuvo operando en una forma análoga como para el comp 2.

ESI(+) EM: m/z 386 (MH⁺).

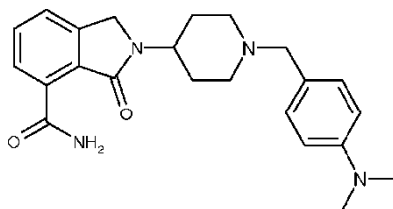
5

2-[1-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-il)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 8



10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,93 (d, J=11,47 Hz, 2H) 3,93 - 4,08 (m, 1H) 4,55 (s, 2H) 7,66 (s a, 1H) 7,71 (t, J=7,51 Hz, 1H) 7,76 (dd, J=7,51,1,20 Hz, 1H) 8,20 (dd, J=7,45,1,46 Hz, 1H) 10,74 (s a, 1H).

2-[1-[4-(Dimetilamino)bencil]piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 10

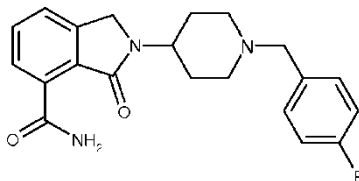


15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,77 (s a, 4H) 2,02 (t, J=11,04 Hz, 2H) 2,82 (s, 6 H) 2,91 (d, J=12,40 Hz, 2H) 3,36 (s a, 2H) 4,04 (s a, 1H) 4,55 (s, 2H) 6,69 (d, J=8,41 Hz, 2H) 7,11 (d, J=7,80 Hz, 2H) 7,66 (s a, 1H) 7,71 (t, J=7,50 Hz, 1H) 7,76 (dd, J=7,56,1,20 Hz, 1H) 8,19 (dd, J=7,50,1,40 Hz, 1H) 10,72 (s a, 1H).

20

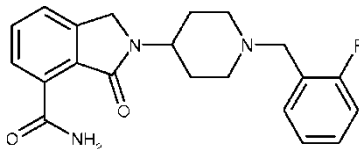
2-[1-(4-Fluorobencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 11



25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,68 - 1,89 (m, 4H) 2,09 (t, J=11,16 Hz, 2H) 2,91 (d, J=10,49 Hz, 2H) 3,49 (s, 2H) 4,06 (s a, J=11,00,11,00, 4,50, 4,50 Hz, 1H) 4,56 (s, 2H) 7,15 (t, J=8,78 Hz, 2H) 7,36 (dd, J=7,80, 5,98 Hz, 2H) 7,66 (s a, 1H) 7,71 (t, J=7,50 Hz, 1H) 7,76 (dd, J=7,56, 1,30 Hz, 1H) 8,20 (dd, J=7,44, 1,46 Hz, 1H) 10,71 (s a, 1H).

2-[1-(2-Fluorobencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 12

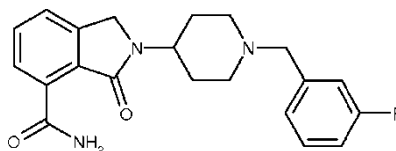
30



35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,77 (d, J=11,80 Hz, 2H) 1,82 (qd, J=11,80, 3,20 Hz, 2H) 2,15 (td, J=11,25, 2,74 Hz, 2H) 2,95 (d, J=11,34 Hz, 2H) 3,58 (s, 2H) 4,05 (tt, J=11,50, 4,50 Hz, 1H) 4,57 (s, 2H) 7,17 (d, J=8,00 Hz, 1H) 7,20 (t, J=7,56 Hz, 1H) 7,34 (qd, J=7,00, 1,80 Hz, 1H) 7,45 (td, J=7,50, 1,59 Hz, 1H) 7,67 (s a, 1H) 7,72 (t, J=7,56 Hz, 1H) 7,77 (dd, J=7,56,1,22 Hz, 1H) 8,20 (dd, J=7,44,1,46 Hz, 1H) 10,72 (s a, 1H).

2-[1-(3-Fluorobencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 13

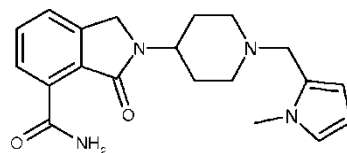
40



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,76 (d, J=11,80 Hz, 2H) 1,84 (qd, J=11,80, 3,30 Hz, 2H) 2,12 (td, J=11,71,2,68 Hz, 2H) 2,92 (d, J=11,34 Hz, 2H) 3,54 (s, 2H) 4,06 (tt, J=11,70, 4,00 Hz, 1H) 4,57 (s, 2H) 7,08 (td, J=8,57, 2,50 Hz, 1H) 7,15 (d, J=9,00 Hz, 1H) 7,17 (d, J=7,56 Hz, 1H) 7,38 (q, J=7,30 Hz, 1H) 7,66 (s a, 1H) 7,72 (t, J=7,56 Hz, 1H) 7,76 (dd, J=7,56,1,30 Hz, 1H) 8,20 (dd, J=7,50,1,40 Hz, 1H) 10,72 (s a, 1H).

5

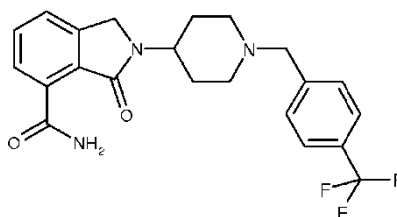
2-[1-[(1-Metil-1H-pirrol-2-il)metil]piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 14



10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,66 - 1,85 (m, 4H) 2,02 (s a, 2H) 2,94 (d, J=11,10 Hz, 2H) 3,41 (s, 2H) 3,61 (s, 3H) 4,05 (quin, J=7,80 Hz, 1H) 4,55 (s, 2H) 5,88 (s a, 2H) 6,66 (t, J=2,07 Hz, 1H) 7,66 (s a, 1H) 7,71 (t, J=7,50 Hz, 1H) 7,75 (dd, J=7,50,1,22 Hz, 1H) 8,19 (dd, J=7,32,1,46 Hz, 1H) 10,72 (s a, 1H).

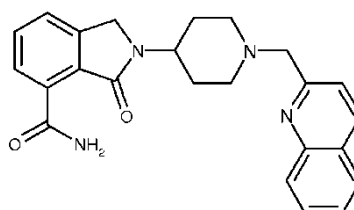
3-Oxo-2-[1-4-(trifluorometil)bencil]piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 15

15



20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,71 -1,84 (m, 2H) 1,84 (qd, J=12,10, 3,10 Hz, 2H) 2,14 (td, J=11,77, 2,80 Hz, 2H) 2,92 (d, J=11,46 Hz, 2H) 3,40 - 3,40 (m, 1H) 3,61 (s, 2H) 4,07 (tt, J=11,60, 4,50 Hz, 1H) 4,57 (s, 2H) 7,57 (d, J=7,93 Hz, 2H) 7,67 (s a, 1H) 7,70 (d, J=8,05 Hz, 2H) 7,72 (t, J=7,56 Hz, 2H) 7,76 (dd, J=7,56, 1,22 Hz, 1H) 8,20 (dd, J=7,44,1,34 Hz, 1H) 10,71 (s a, 1H).

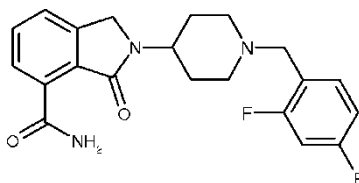
3-Oxo-2-[1-(quinolin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 16



25

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,78 (d, J=11,70 Hz, 2H) 1,88 (qd, J=11,70, 3,30 Hz, 2H) 2,26 (t, J=11,34 Hz, 2H) 2,97 (d, J=11,58 Hz, 2H) 3,82 (s, 2H) 4,09 (tt, J=11,70, 4,30 Hz, 1H) 4,58 (s, 2H) 7,58 (t, J=7,44 Hz, 1H) 7,67 (d, J=8,54 Hz, 1H) 7,67 (s a, 1H) 7,72 (t, J=7,60 Hz, 1H) 7,74 (t, J=7,68 Hz, 1H) 7,76 (dd, J=7,60,1,30 Hz, 1H) 7,96 (d, J=8,90 Hz, 1H) 7,98 (d, J=8,90 Hz, 1H) 8,20 (dd, J=7,44, 1,34 Hz, 1H) 8,35 (d, J=8,41 Hz, 1H) 10,72 (s a, 1H).

2-[1-(2,4-Difluorobencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 17

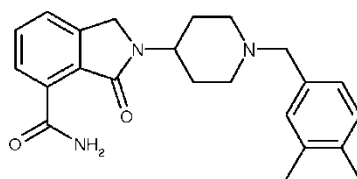


35

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,76 (d, J=11,50 Hz, 2H) 1,81 (qd, J=11,50, 3,70 Hz, 2H) 2,14 (td, J=11,34, 2,93 Hz, 1H) 2,92 (d, J=11,58 Hz, 2H) 3,54 (s, 2H) 4,04 (tt, J=11,50, 4,50 Hz, 1H) 4,55 (s, 2H) 7,08 (td, J=8,57, 2,74 Hz, 1H) 7,20 (td, J=9,94, 2,44 Hz, 1H) 7,47 (q, J=8,00 Hz, 1H) 7,66 (s a, 1H) 7,71 (t, J=7,50 Hz, 1H) 7,75 (dd, J=7,56,1,30 Hz, 1H) 8,19 (dd, J=7,38,1,40 Hz, 1H) 10,71 (s a, 1H).

40

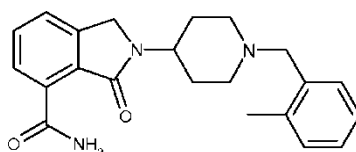
2-[1-(3,4-Dimetilbencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 18



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,74 (d, J=11,50 Hz, 2H) 1,80 (qd, J=11,50, 3,50 Hz, 2H) 2,05 (td, J=11,80, 3,35 Hz, 2H) 2,19 (s, 3H) 2,21 (s, 3H) 2,91 (d, J=11,22 Hz, 2H) 3,42 (s, 2H) 4,04 (tt, J=11,50, 4,50 Hz, 1H) 4,56 (s, 2H) 7,01 (d, J=7,50 Hz, 1H) 7,08 (d, J=7,50 Hz, 1H) 7,07 (s a, 1H) 7,66 (s a, 1H) 7,71 (t, J=7,50 Hz, 1H) 7,76 (dd, J=7,56, 1,30 Hz, 1H) 8,20 (dd, J=7,44, 1,34 Hz, 1H) 10,72 (s a, 1H).

2-[1-(2-Metilbencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 19

10



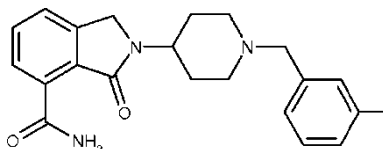
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,70 - 1,88 (m, 4H) 2,09 - 2,21 (m, 2H) 2,35 (s, 3H) 2,87 - 2,97 (m, 2H) 3,47 (s, 2H) 4,02 - 4,14 (m, 1H) 4,57 (s, 2H) 7,12 - 7,28 (m, 4H) 7,67 (s a, 1H) 7,70 - 7,75 (m, 1H) 7,75 - 7,78 (m, 1H) 8,20 (dd, J=7,32, 1,59 Hz, 1H) 10,73 (s a, 1H).

2-[1-(2-Bromobencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,75 - 1,92 (m, 4H) 2,18 - 2,29 (m, 2H) 2,94 - 2,99 (m, 2H) 3,60 (s, 2H) 4,05- 4,16 (m, 1H) 4,58 (s, 2H) 7,19-7,25 (m, 1H) 7,40 (td, J=7,47, 1,04 Hz, 1H) 7,52 (dd, J=7,68, 1,34 Hz, 1H) 7,62 (dd, J=7,99, 0,91 Hz, 1H) 7,68 (s a, 1H) 7,73 (t, J=7,50 Hz, 1H) 7,76 - 7,78 (m, 1H) 8,21 (dd, J=7,50, 1,52 Hz, 1H) 10,73 (s a, 1H).

2-[1-(3-Bromobencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 21

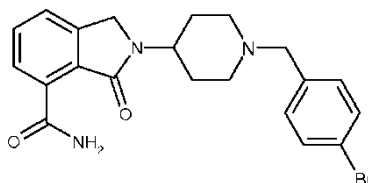
25



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,74 - 1,91 (m, 4H) 2,08 - 2,17 (m, 2H) 2,87 - 2,97 (m, 2H) 3,53 (s, 2H) 4,01 - 4,12 (m, 1H) 4,58 (s, 2H) 7,27 - 7,38 (m, 2H) 7,47 (d, J=7,44 Hz, 1H) 7,54 (s, 1H) 7,67 (s a, 1H) 7,73 (t, J=7,50 Hz, 1H) 7,75 - 7,78 (m, 1H) 8,21 (dd, J=7,32, 1,46 Hz, 1H) 10,72 (s a, 1H).

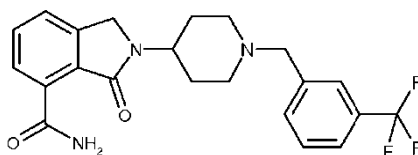
2-[1-(4-Bromobencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 22

35



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,69 - 1,90 (m, 4H) 2,07 - 2,16 (m, 2H) 2,86 - 2,96 (m, 2H) 3,49 (s, 2H) 4,02 - 4,10 (m, 1H) 4,57 (s, 2H) 7,30 (d, J=8,17 Hz, 2H) 7,53 (d, J=8,29 Hz, 2H) 7,67 (s a, 1H) 7,72 (t, J=7,50 Hz, 1H) 7,75- 7,78 (m, 1H) 8,21 (dd, J=7,44, 1,34 Hz, 1H) 10,72 (s a, 1H).

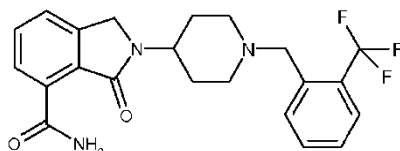
3-Oxo-2-[1-[3-(trifluorometil)bencil]piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 23



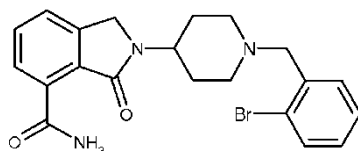
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,70 - 1,94 (m, 4H) 2,10 - 2,21 (m, 2H) 2,87 - 2,98 (m, 2H) 3,63 (s, 2H) 3,99 - 4,13 (m, 1H) 4,59 (s, 2H) 7,56 - 7,69 (m, 5 H) 7,73 (t, J=7,50 Hz, 1H) 7,75 - 7,78 (m, 1H) 8,21 (dd, J=7,44, 1,46 Hz, 1H) 10,72 (s a, 1H).

5

3-Oxo-2-{1-[2-(trifluorometil)bencil]piperidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 24

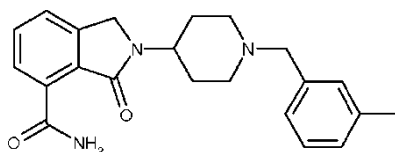


10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,75 - 1,92 (m, 4H) 2,15 - 2,25 (m, 2H) 2,88 - 2,95 (m, 2H) 3,68 (s, 2H) 4,06 - 4,16 (m, 1H) 4,59 (s, 2H) 7,45 - 7,51 (m, 1H) 7,65 - 7,71 (m, 3H) 7,73 (t, J=7,50 Hz, 1H) 7,76 - 7,80 (m, 1H) 7,83 (d, J=7,56 Hz, 1H) 8,21 (dd, J=7,50,1,40 Hz, 1H) 10,73 (s a, 1H).



15

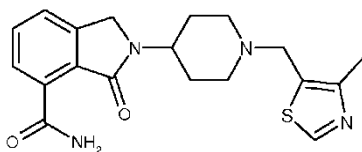
2-[1-(3-Metilbencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 25



20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,71 - 1,91 (m, 4H) 2,03 - 2,13 (m, 2H) 2,32 (s, 3H) 2,87 - 2,99 (m, 2H) 3,47 (s, 2H) 3,99 - 4,13 (m, 1H) 4,58 (s, 2H) 7,05 - 7,16 (m, 3H) 7,22 (t, J=7,50 Hz, 1H) 7,67 (s a, 1H) 7,72 (t, J=7,50 Hz, 1H) 7,75 - 7,79 (m, 1H) 8,21 (dd, J=7,50,1,40 Hz, 1H) 10,73 (s a, 1H).

2-{1-[(4-Metil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 26

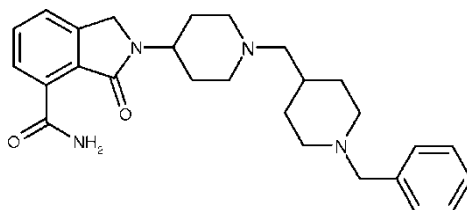
25



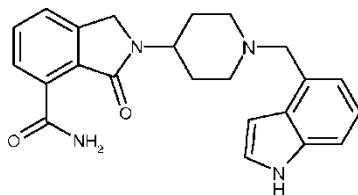
30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,71 - 1,88 (m, 4H) 2,11 - 2,22 (m, 2H) 2,36 (s, 3H) 2,91 - 2,99 (m, 2H) 3,69 (s, 2H) 4,00 - 4,14 (m, 1H) 4,57 (s, 2H) 7,67 (s a, 1H) 7,72 (t, J=7,44 Hz, 1H) 7,75 - 7,78 (m, 1H) 8,21 (dd, J=7,44,1,46 Hz, 1H) 8,91 (s, 1H) 10,72 (s a, 1H).

2-{1-[(1-Bencilpiperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 27

35

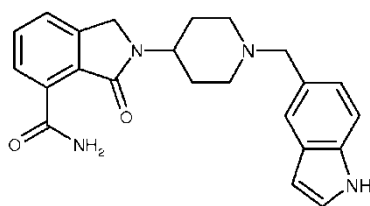


40 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,00 - 1,20 (m, 2H) 2,16 (d, J=6,71 Hz, 2H) 2,79 (d, J=10,24 Hz, 2H) 2,94 (d, J=11,22 Hz, 2H) 3,44 (s a, 4H) 4,04 (dt, J=10,82, 5,50 Hz, 1H) 4,56 (s, 2H) 7,20 - 7,36 (m, 5 H) 7,67 (s a, 1H) 7,72 (t, J=7,50 Hz, 1H) 7,75 - 7,78 (m, 1H) 8,21 (dd, J=7,44,1,46 Hz, 1H) 10,73 (s a, 1H).

2-[1-(1H-Indol-4-ilmetil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 28

5

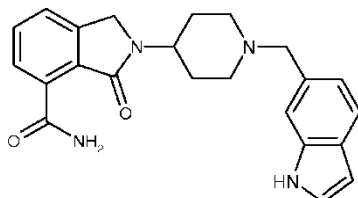
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,14 (td, J=10,85,1,83 Hz, 2H) 3,00 (d, J=11,34 Hz, 2H) 3,75 (s, 2H) 3,90 - 4,22 (m, 1H) 4,57 (s, 2H) 6,61 (s a, 1H) 6,97 (d, J=6,95 Hz, 1H) 7,05 (t, J=7,44 Hz, 1H) 7,25 - 7,35 (m, 2H) 7,67 (s a, 1H) 7,72 (t, J=7,50 Hz, 1H) 7,75 (d, J=1,22 Hz, 2H) 8,20 (dd, J=7,44, 1,46 Hz, 1H) 10,74 (s a, 1H) 11,06 (s a, 1H).

10 2-[1-(1H-Indol-5-ilmetil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 29

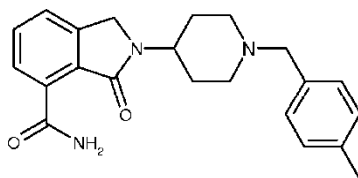
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,68 - 1,89 (m, 4H) 2,01 - 2,17 (m, 2H) 2,91 - 3,01 (m, 2H) 3,56 (s a, 2H) 3,99 - 4,13 (m, 1H) 4,57 (s, 2H) 6,39 (s a, 1H) 7,07 (d, J=8,17 Hz, 1H) 7,28 - 7,33 (m, 1H) 7,35 (d, J=8,17 Hz, 1H) 7,46 (s, 1H) 7,67 (s a, 1H) 7,72 (t, J=7,50 Hz, 1H) 7,75 - 7,78 (m, 1H) 8,20 (dd, J=7,44,1,34 Hz, 1H) 10,73 (s a, 1H) 11,01 (s a, 1H).

2-[1-(1H-Indol-6-ilmetil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 30

20



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,71 - 1,90 (m, 4H) 2,03 - 2,14 (m, 2H) 2,91 - 3,03 (m, 2H) 3,58 (s, 2H) 3,96 - 4,17 (m, 1H) 4,57 (s, 2H) 6,39 (ddd, J=2,93,1,95, 0,85 Hz, 1H) 6,98 (dd, J=8,17,1,34 Hz, 1H) 7,30 (dd, J=3,05, 2,56 Hz, 1H) 7,33 (s, 1H) 7,48 (d, J=8,05 Hz, 1H) 7,67 (s a, 1H) 7,72 (t, J=7,56 Hz, 1H) 7,75 - 7,79 (m, 1H) 8,20 (dd, J=7,44,1,46 Hz, 1H) 10,74 (s a, 1H) 10,98 (s a, 1H).

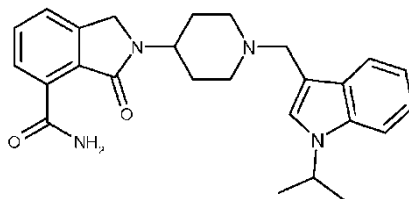
2-[1-(4-Metilbencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 31

30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,67 - 1,90 (m, 4H) 2,00 - 2,15 (m, 2H) 2,30 (s, 3H) 2,87 - 2,99 (m, 2H) 3,46 (s, 2H) 4,06 (dt, J=11,71,5,85 Hz, 1H) 4,57 (s, 2H) 7,10 - 7,17 (m, 2H) 7,17 - 7,25 (m, 2H) 7,67 (s a, 1H) 7,70 - 7,75 (m, 1H) 7,76 (dd, 1H) 8,20 (dd, J=7,38,1,40 Hz, 1H) 10,73 (s a, 1H).

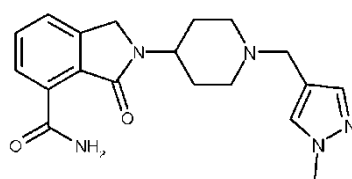
35

3-Oxo-2-(1-[[1-(propan-2-il)-1H-indol-3-il]metil]piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida cpd,32



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 (d, J=6,58 Hz, 6 H) 1,71 -1,85 (m, 4H) 2,01 - 2,13 (m, 2H) 2,99 - 3,06 (m, 2H) 3,67 (s a, 2H) 3,99 - 4,09 (m, 1H) 4,55 (s, 2H) 4,68 - 4,79 (m, 1H) 7,03 (t, J=7,38 Hz, 1H) 7,13 (t, J=7,44 Hz, 1H) 7,39 (s, 1H) 7,47 (d, J=8,17 Hz, 1H) 7,64 - 7,68 (m, 2H) 7,71 (t, J=7,50 Hz, 1H) 7,74 - 7,78 (m, 1H) 8,20 (dd, J=7,32, 1,34 Hz, 1H) 10,73 (s a, 1H).

2-[1-[(1-Metil-1H-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 33

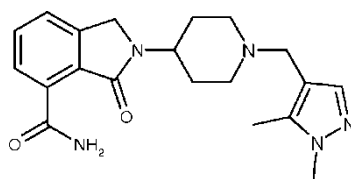


10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,65 - 1,88 (m, 4H) 1,92 - 2,07 (m, 2H) 2,87 - 3,06 (m, 2H) 3,37 (s a, 2H) 3,81 (s, 3H) 3,94 - 4,12 (m, 1H) 4,55 (s, 2H) 7,31 (s, 1H) 7,56 - 7,59 (m, 1H) 7,67 (s a, 1H) 7,72 (t, J=7,56 Hz, 1H) 7,75-7,78 (m, 1H) 8,20 (dd, J=7,50,1,40 Hz, 1H) 10,72 (s a, 1H).

15

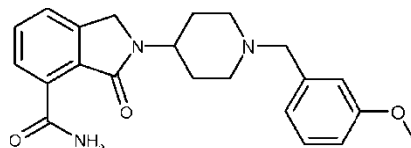
2-[1-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 34



20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,67 - 1,87 (m, 4H) 1,93 - 2,06 (m, 1H) 2,21 (s, 3H) 2,85 - 3,01 (m, 2H) 3,71 (s, 3H) 3,91 - 4,15 (m, 1H) 4,55 (s, 2H) 7,22 (s, 1H) 7,67 (s a, 1H) 7,72 (t, J=7,50 Hz, 1H) 7,75 - 7,78 (m, 1H) 8,20 (dd, J=7,44,1,46 Hz, 1H) 10,73 (s a, 1H).

2-[1-(3-Metoxibencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 35

25

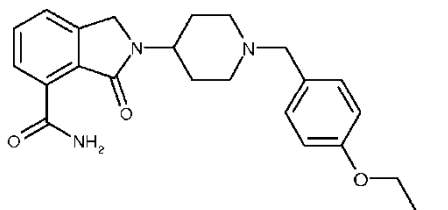


30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,71 -1,89 (m, 4H) 2,04 - 2,14 (m, 2H) 2,89 - 2,98 (m, 2H) 3,49 (s, 2H) 3,76 (s, 3H) 4,01 - 4,11 (m, 1H) 4,58 (s, 2H) 6,81 - 6,85 (m, 1H) 6,92 (s, 1H) 6,90 (d, J=1,59 Hz, 1H) 7,25 (t, J=7,87 Hz, 1H) 7,67 (s a, 1H) 7,72 (t, J=7,51 Hz, 1H) 7,75- 7,79 (m, 1H) 8,21 (dd, J=7,45,1,46 Hz, 1H) 10,73 (s a, 1H).

2-[1-[(3-Metiltiofen-2-il)metil]piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 36

35

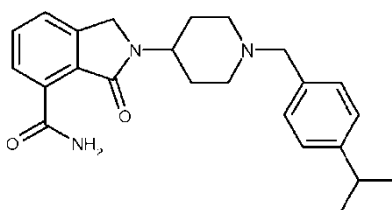
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,73 - 1,89 (m, 4H) 2,08 - 2,16 (m, 2H) 2,17 - 2,18 (m, 3H) 2,96 - 3,03 (m, 2H) 3,62 (s, 2H) 4,07 (dt, J=10,68, 5,40 Hz, 1H) 4,58 (s, 2H) 6,84 (d, J=5,13 Hz, 1H) 7,32 (d, J=5,13 Hz, 1H) 7,67 (s a, 1H) 7,70 - 7,75 (m, 1H) 7,75 - 7,78 (m, 1H) 8,21 (dd, J=7,38,1,40 Hz, 1H) 10,73 (s a, 1H).

3-Oxo-2-[1-(4-propoxibencil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 37

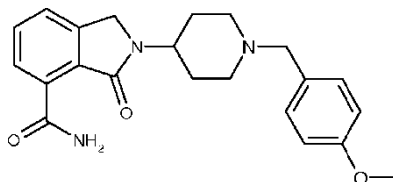
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, J=7,38 Hz, 3H) 1,68 - 1,85 (m, 6 H) 2,00 - 2,10 (m, 2H) 2,87 - 2,96 (m, 2H) 3,43 (s, 2H) 3,91 (t, J=6,53 Hz, 2H) 3,99 - 4,10 (m, 1H) 4,57 (s, 2H) 6,89 (d, J=8,54 Hz, 2H) 7,22 (d, J=8,67 Hz, 2H) 7,67 (s a, 1H) 7,69 - 7,75 (m, 1H) 7,75 - 7,78 (m, 1H) 8,20 (dd, J=7,45,1,34 Hz, 1H) 10,73 (s a, 1H).

3-Oxo-2-[1-(4-(propan-2-il)bencil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 38

10

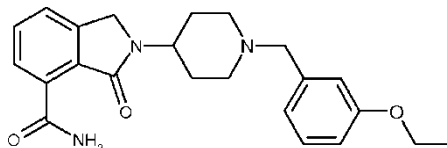


15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (d, J=6,96 Hz, 6 H) 1,67 - 1,90 (m, 4H) 1,99 - 2,15 (m, 2H) 2,83 - 2,89 (m, 1H) 2,88 - 2,96 (m, 2H) 3,47 (s, 2H) 4,00 - 4,12 (m, 1H) 4,57 (s, 2H) 7,16 - 7,29 (m, 4H) 7,67 (s a, 1H) 7,72 (t, J=7,51 Hz, 1H) 7,75 - 7,79 (m, 1H) 8,20 (dd, J=7,51, 1,40 Hz, 1H) 10,73 (s a, 1H).

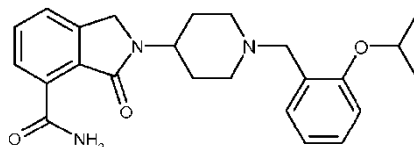
2-[1-(4-Metoxibencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 39

20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,67 - 1,87 (m, 4H) 2,05 (td, J=11,32, 2,38 Hz, 2H) 2,91 (d, J=11,47 Hz, 1H) 3,43 (s, 2H) 3,74 (s, 3H) 3,96 - 4,12 (m, 1H) 4,56 (s, 2H) 6,89 (d, J=8,42 Hz, 2H) 7,23 (d, J=8,30 Hz, 2H) 7,66 (s a, 1H) 7,71 (t, J=7,51 Hz, 1H) 7,76 (dd, J=7,51,1,20 Hz, 1H) 8,19 (dd, J=7,45, 1,46 Hz, 1H) 10,72 (s a, 1H).

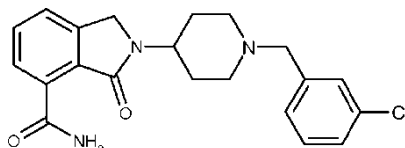
25 2-[1-(3-Etoxibencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 40

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,33 (t, J=7,02 Hz, 3H) 1,75 (dd, J=11,84, 4,00 Hz, 2H) 1,82 (qd, J=11,84, 3,66 Hz, 2H) 2,08 (td, J=11,57, 2,62 Hz, 2H) 2,92 (d, J=11,72 Hz, 2H) 3,47 (s, 2H) 4,01 (q, J=6,96 Hz, 2H) 4,05 (tt, J=11,84, 4,50 Hz, 2H) 4,57 (s, 2H) 6,80 (dd, J=7,32,1,83 Hz, 1H) 6,87 (s a, 1H) 6,88 (d, J=7,00 Hz, 1H) 7,22 (t, J=8,06 Hz, 1H) 7,66 (s a, 1H) 7,71 (t, J=7,51 Hz, 1H) 7,76 (dd, J=7,51, 1,30 Hz, 1H) 8,20 (dd, J=7,45, 1,34 Hz, 1H) 10,72 (s a, 1H).

35 3-Oxo-2-[1-[2-(*p*^rpa'i-2-iloxi)bencil]piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 41

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,28 (d, J=6,10 Hz, 6 H) 1,75 (dd, J=11,78, 4,00 Hz, 2H) 1,82 (qd, J=11,78,3,48 Hz, 2H) 2,13 (td, J=11,50, 2,38 Hz, 2H) 2,95 (d, J=11,60 Hz, 2H) 3,49 (s, 2H) 4,05 (tt, J=11,47, 4,70 Hz, 1H) 4,60 (spt, J=6,00 Hz, 1H) 4,56 (s, 2H) 6,90 (td, J=7,38, 0,98 Hz, 1H) 6,98 (d, J=7,93 Hz, 1H) 7,19 (ddd, J=8,39, 7,05,1,77 Hz, 1H) 7,34 (dd, J=7,51,1,65 Hz, 1H) 7,66 (s a, 1H) 7,71 (t, J=7,57 Hz, 1H) 7,76 (dd, J=7,57,1,30 Hz, 1H) 8,20 (dd, J=7,57,1,34 Hz, 1H) 10,73 (s a, 1H).

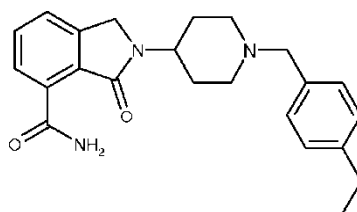
2-[1-(3-Clorobencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 42



10

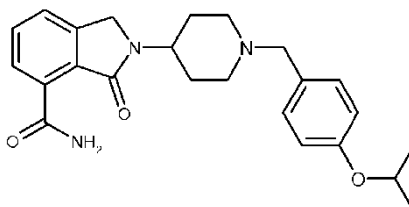
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,68 - 1,87 (m, 4H) 2,09 (td, J=11,50, 2,38 Hz, 2H) 2,89 (d, J=11,60 Hz, 2H) 3,50 (s, 2H) 3,91 - 4,16 (m, 1H) 4,55 (s, 2H) 7,24 - 7,31 (m, 2H) 7,30 - 7,35 (m, 1H) 7,35 - 7,37 (m, 1H) 7,64 (s a, 1H) 7,69 (t, J=7,51 Hz, 1H) 7,72 - 7,76 (m, 1H) 8,17 (dd, J=7,45,1,46 Hz, 1H) 10,69 (s a, 1H)

15 2-[1-(4-Etilbencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 43



20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,18 (t, J=7,57 Hz, 3H) 1,65 - 1,87 (m, 4H) 2,00 - 2,11 (m, 2H) 2,59 (q, J=7,65 Hz, 2H) 2,85 - 3,00 (m, 2H) 3,46 (s, 2H) 4,05 (q, J=10,99 Hz, 0 H) 4,56 (s, 2H) 7,14 - 7,18 (m, 2H) 7,19 - 7,26 (m, 2H) 7,66 (s a, 1H) 7,71 (t, J=7,51 Hz, 1H) 7,74 - 7,78 (m, 1H) 8,19 (dd, J=7,45,1,34 Hz, 1H) 10,72 (s a, 1H).

3-Oxo-2-[1-[4-(propan-2-iloxi)bencil]piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 44

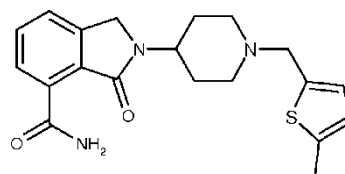


25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,25 (d, J=5,98 Hz, 5H) 1,63 - 1,88 (m, 4H) 1,99 - 2,13 (m, 2H) 2,85 - 2,98 (m, 2H) 3,42 (s, 2H) 3,94 - 4,16 (m, 1H) 4,46 - 4,67 (m, 3H) 6,78 - 6,93 (m, 2H) 7,20 (d, J=8,67 Hz, 2H) 7,66 (s a, 1H) 7,71 (t, J=7,51 Hz, 1H) 7,74 - 7,77 (m, 1H) 8,19 (dd, J=7,45,1,34 Hz, 1H) 10,72 (s a, 1H).

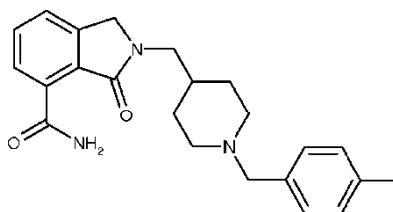
30

2-[1-[(5-Metiltiofen-2-il)metil]piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 45



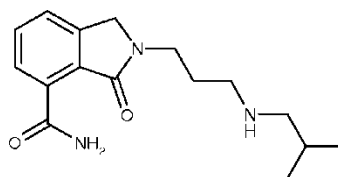
35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,71 - 1,86 (m, 4H) 2,09 (td, J=10,71,3,97 Hz, 2H) 2,40 (d, J=0,61 Hz, 2H) 2,91 - 3,03 (m, 2H) 3,62 (s, 2H) 4,04 (m, J=10,45,10,45, 5,61, 5,34 Hz, 1H) 4,56 (s, 2H) 6,63 (dd, J=3,30,1,10 Hz, 1H) 6,74 (d, J=3,30 Hz, 1H) 7,66 (s a, 1H) 7,71 (t, J=7,51 Hz, 1H) 7,74 - 7,79 (m, 1H) 8,20 (dd, J=7,51, 1,40 Hz, 1H) 10,72 (s a, 1H).

40 2-[[1-(4-Metilbencil)piperidin-4-il]metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 47



RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,23 (q, $J=11,06$ Hz, 2H) 1,58 (d, $J=12,44$ Hz, 2H) 1,76 (s a, 1H) 1,89 (t, $J=11,95$ Hz, 2H) 2,27 (s, 3H) 2,77 (d, $J=9,51$ Hz, 2H) 3,39 (s a, 2H) 3,46 (d, $J=7,19$ Hz, 2H) 4,57 (s, 2H) 7,11 (d, $J=7,00$ Hz, 2H) 7,16 (d, $J=7,00$ Hz, 2H) 7,66 (s a, 1H) 7,71 (t, $J=7,50$ Hz, 1H) 7,75 (dd, $J=7,45,1,50$ Hz, 1H) 8,20 (dd, $J=7,38,1,52$ Hz, 1H) 10,72 (s a, 1H).

2-(3-Isobutilamino-propil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxílico Amida de ácido, comp 107

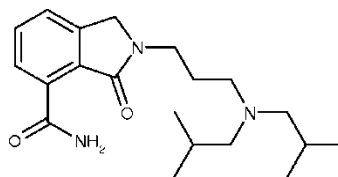


10

ESI(+) EM: m/z 290 (MH+).

2-{3-[Bis(2-metilpropil)amino]propil}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 48

15

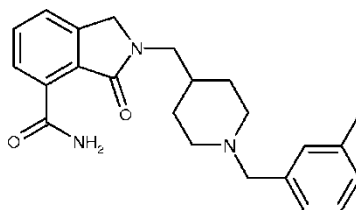


Comp 48 se obtuvo operando en una forma análoga as en Conversión 3, Ejemplo 1, empleando 2-(3-isobutilamino propil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxílico Amida de ácido as material de partida.

20

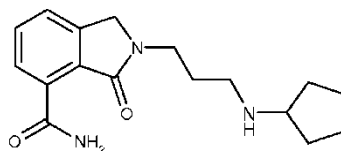
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,86 (d, $J=6,47$ Hz, 12H) 1,66 (spt, $J=6,60$ Hz, 2H) 1,75 (quin, $J=6,70$ Hz, 2H) 2,06 (d, $J=6,84$ Hz, 4H) 2,37 (t, $J=6,59$ Hz, 2H) 3,60 (t, $J=7,45$ Hz, 2H) 4,57 (s, 2H) 7,66 (s a, 1H) 7,71 (t, $J=7,57$ Hz, 1H) 7,77 (dd, $J=7,50,1,10$ Hz, 1H) 8,20 (dd, $J=7,57,1,22$ Hz, 1H) 10,76 (s a, 1H).

25 2-[[1-(3-Metilbencil)piperidin-4-il]metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 49



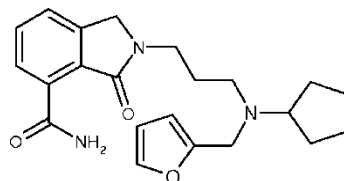
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,23 (qd, $J=11,96, 3,78$ Hz, 2H) 1,58 (dd, $J=13,18, 3,30$ Hz, 1H) 1,76 (m, $J=11,18,11,18, 7,47, 7,47, 3,75, 3,75$ Hz, 1H) 1,90 (td, $J=11,57, 2,01$ Hz, 2H) 2,28 (s, 3H) 2,77 (dt, $J=11,47, 3,36$ Hz, 2H) 3,39 (s, 2H) 3,46 (d, $J=7,32$ Hz, 2H) 4,57 (s, 2H) 7,03 (d, $J=7,69$ Hz, 1H) 7,08 (d, $J=7,81$ Hz, 1H) 7,04 (s a, 1H) 7,18 (t, $J=7,45$ Hz, 1H) 7,66 (s a, 1H) 7,71 (t, $J=7,40$ Hz, 1H) 7,75 (dd, $J=7,50,1,50$ Hz, 1H) 8,20 (dd, $J=7,38,1,53$ Hz, 1H) 10,72 (s a, 1H).

35 Amida de ácido 2-(3-ciclopentilamino-propil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxílico, comp 108



ESI(+) EM: m/z 302 (MH⁺).

2-{3-[Ciclopentil(furan-2-ilmetil)amino]propil}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 50

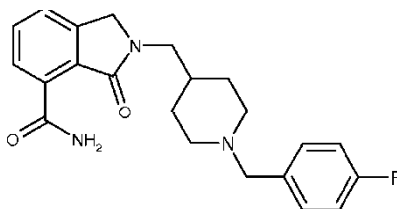


5

El comp 50 se obtuvo operando en una forma análoga como en la Conversión 3, empleando amida de ácido 2-(3-ciclopentilamino-propil)- 3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxílico como material de partida.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,55 (s a, 2H) 1,71 (s a, 4H) 2,07 (s a, 4H) 3,02 (s a, 2H) 3,53 (s a, 1H) 3,63 (t, J=6,47 Hz, 2H) 4,32 - 4,55 (m, 2H) 4,59 (s, 2H) 6,42 (dd, J=3,05,1,95 Hz, 1H) 6,69 (s a, 1H) 7,61 (d, J=1,04 Hz, 1H) 7,70 (s a, 1H) 7,76 (t, J=7,57 Hz, 1H) 7,81 (dd, J=7,50,1,00 Hz, 1H) 8,22 (dd, J=7,63, 1,04 Hz, 1H) 9,71 (s a, 1H) 10,56 (d, J=0,49 Hz, 1H).

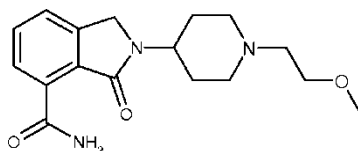
15 2-[[1-(4-Fluorobencil)piperidin-4-il]metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 51



20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,23 (q, J=11,38 Hz, 2H) 1,59 (d, J=12,19 Hz, 2H) 1,77 (s a, 1H) 1,91 (t, J=11,40 Hz, 2H) 2,77 (d, J=9,27 Hz, 2H) 3,43 (s a, 1H) 3,46 (d, J=7,32 Hz, 2H) 4,57 (s, 2H) 7,12 (t, J=8,72 Hz, 2H) 7,31 (t, J=6,89 Hz, 2H) 7,66 (s a, 1H) 7,71 (t, J=7,40 Hz, 1H) 7,75 (dd, J=7,40,1,50 Hz, 1H) 8,20 (dd, J=7,32,1,59 Hz, 1H) 10,71 (s a, 1H).

25 2-[1-(2-Metoxietil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 106

25



30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,73 (s a, 1H), 8,20 (dd, J= 1,28, 7,51 Hz, 1H), 7,76 (dd, J= 1,20, 7,57 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,57 Hz, 1H), 7,66 (s a, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,03 (tt, J = 5,00,11,14 Hz, 1H), 3,44 (t, J = 5,80 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,99 (d, J = 11,72 Hz, 2H), 2,10 (td, J = 2,93,11,72 Hz, 1H), 1,80 (qd, J = 3,66,12,08 Hz,2H), 1,68- 1,80 (m, 2H)

Preparación de 4,4-diclorociclohexanona

35 A una suspensión de tamices moleculares en polvo (1 g) en metanol seco (10 mL), se añadió hidracina hidratada (2,92 mL, 60 mmoles), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Entonces se añadió una disolución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (0,47 g, 3 mmoles) en metanol seco (6 mL) a la suspensión y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas. Entonces se filtró la suspensión en una almohadilla de Celite, que se lavó con metanol. Se retiraron los volátiles bajo alto vacío manteniendo la temperatura del baño a 60 °C. Mientras tanto, a 40 una suspensión con agitación de cloruro de cobre (II) (2,82 g, 21 mmoles) en metanol seco (10 mL), mantenida bajo nitrógeno, se añadió lentamente trietilamina (1,5 mL, 10,8 mmoles) a temperatura ambiente, la disolución resultante se agitó durante 30 min, luego se enfrió hasta 0 °C y se dejó con agitación durante 2 horas adicionales. A esta disolución se añadió entonces gota a gota la hidrazona en bruto previamente preparada, disuelta en metanol seco (8 mL), durante 30 min, mientras que se mantenía la temperatura a 0 °C. Entonces se agitó la mezcla de reacción a 45 temperatura ambiente durante 1 hora, se extinguió con cloruro de amonio acuoso saturado, se diluyó con agua y se trató con ácido clorhídrico acuoso 2 N hasta la completa disolución de sales de cobre. Se extrajo dos veces la fase acuosa con dietil éter, se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y luego se evaporaron a sequedad. Se purificó el bruto por cromatografía en columna (n-hexano/acetato de etilo 95:5) proporcionando el 8,8-dicloro-1,4-dioxaspiro[4.5]decano deseado como un sólido blanco (0,31 g, 50 % 50 de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,69 -1,81 (m, 4H), 2,37 - 2,45 (m, 4H), 3,89 (s, 4H)

5 A una disolución de 8,8-dicloro-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (0,27 g, 1,28 mmoles) en acetona (3,5 mL), se añadió ácido clorhídrico acuoso 2 N (5 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con dietil éter. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. Se usó la 4,4-diclorociclohexanona en bruto resultante, obtenida como un sólido blanco, en las siguientes etapas sin más purificación (0,17 g, 78 % de rendimiento).

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,44 - 2,49 (m, 4H), 2,70 - 2,77 (m, 4H)

Preparación de [1-(4,4-difluorociclohexil)-piperidin-4-il]-carbamato de *terc*-butilo

15 A una disolución con agitación de éster *terc*-butílico de ácido piperidin-4-il-carbámico (2,00 g, 10 mmoles) y 4,4-difluorociclohexanona (1,61 g, 12 mmoles) en N,N-dimetilformamida (50 mL), mantenida a temperatura ambiente, se añadieron posteriormente ácido acético (3 mL, 50 mmoles) y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (5,24 g, 20 mmoles). Se dejó con agitación la mezcla de reacción durante la noche, luego se diluyó con agua (150 mL), se extrajo con dietil éter y se desechó la fase orgánica. Se basificó la fase acuosa con amoníaco y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna, usando diclorometano/etanol/amoníaco acuoso concentrado: 97,5/2,5/0,25, como fase móvil. Se obtuvo [1-(4,4-difluorociclohexil)-piperidin-4-il]-carbamato de *terc*-butilo en rendimiento bastante bueno como un sólido blanco (2,5 g, 78 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,71 (d, *J* = 9,64 Hz, 1H), 3,07 - 3,21 (m, 1H), 2,71 - 2,83 (m, 2H), 2,35 - 2,46 (m, 1H), 2,08 - 2,17 (m, 2H), 1,93 - 2,06 (m, 2H), 1,77 - 1,90 (m, 1H), 1,59 - 1,76 (m, 5H), 1,42 - 1,57 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,26 - 1,34 (m, 2H)

30 Operando en una forma análoga, pero sustituyendo 4,4-difluorociclohexanona con 4,4-diclorociclohexanona, se obtuvo el siguiente compuesto:

[1-(4,4-Diclorociclohexil)piperidin-4-il]carbamato de *terc*-butilo

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,61 - 6,80 (m, 1H), 3,16 (s a, 1H), 2,70 - 2,82 (m, 2H), 2,35 - 2,48 (m, 3H), 2,21 - 2,31 (m, 2H), 2,06 - 2,19 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Preparación de 1-(4,4-difluorociclohexil)-piperidin-4-ilamina

40 A una disolución con agitación de éster *terc*-butílico de ácido [1-(4,4-difluorociclohexil)-piperidin-4-il]-carbámico (2,5 g, 7,86 mmoles) en 1,4-dioxano (5 mL), mantenida a temperatura ambiente, se añadieron cloruro de ácido 4 N en 1,4-dioxano (20 mL, 78,6 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se basificó con amoníaco acuoso concentrado y se extrajo con diclorometano (5 X 100 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron a sequedad a vacío. Se obtuvo el compuesto del título con rendimiento cuantitativo (1,7 g, 7,8 mmoles) como un aceite denso que viró a un sólido blanco delicuescente dejándolo estar en el frigorífico.

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,69 - 2,77 (m, 2H), 2,35 - 2,44 (m, *J* = 3,42 Hz, 1H), 2,06 - 2,16 (m, 2H), 1,92 - 2,05 (m, *J* = 14,16 Hz, 2H), 1,75 - 1,89 (m, 2H), 1,61-1,75 (m, 5H), 1,41 -1,57 (m, *J* = 12,33 Hz, 2H), 1,09 -1,24 (m,2H)

50

Operando en una forma análoga, pero empleando material de partida sustituido adecuado, se obtuvo el siguiente compuesto:

1-(4,4-Diclorociclohexil)piperidin-4-amina

55

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,69 - 2,79 (m, 2H), 2,42 - 2,47 (m, 2H), 2,34 - 2,42 (m, 1H), 2,20 - 2,30 (m, 2H), 2,06-2,16 (m,2H), 1,56- 1,78 (m, 7H), 1,11-1,23 (m, 2H).

Ejemplo 3

60

Etapa i + etapa e

4-Cloro-2-yodo-6-metilbenzoato de metilo

65 Se disolvieron ácido 4-cloro-2-metilbenzoico (1,7 g, 10 mmoles), acetato de paladio (II) (112 mg, 0,5 mmoles), diacetato de yodobenceno (6,44 g, 20 mmoles) y yodo elemental (5,08 g, 20 mmoles) en N,N-dimetilformamida

(50 mL) y se agitaron durante la noche a 100 °C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con metil-*tert*-butil éter y ácido clorhídrico 2 M y se lavó con 10 % de disolución acuosa de metabisulfito de sodio. Se extrajo la fase orgánica con hidróxido sódico 2 M y se acidificó la fase acuosa básica resultante con ácido clorhídrico acuoso concentrado y se re-extrajo con metil-*tert*-butil éter. Se retiró el disolvente a presión reducida proporcionando ácido 4-cloro-2-yodo-6-metilbenzoico (2,8 g, 94 % de rendimiento) sin más purificación. Se disolvió el ácido benzoico yodado así obtenido (2,8 g, 9,4 mmoles) en N,N-dimetilformamida (25 mL) y se añadieron yoduro de metilo (1,25 mL, 20 mmoles) y carbonato de potasio (2,8 g, 20 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con metil-*tert*-butil éter y se lavó con agua, hidróxido sódico 1 M, agua y salmuera. Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó el bruto por cromatografía ultrarrápida (n-hexano/dietil éter 100:2) dando el compuesto del título (2,2 g, 75 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,25 (s, 3H) 3,87 (s, 3H) 7,46 (dd, J=2,01, 0,67 Hz, 1H) 7,82 (dd, J=1,95, 0,49 Hz, 1H).

15 Operando en una forma análoga, pero empleando material de partida adecuadamente sustituido, se obtuvieron los siguientes compuestos:

4-Fluoro-2-yodo-6-metilbenzoato de metilo

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,27 (s, 3H) 3,86 (s, 3H) 7,21 - 7,27 (m, 1H) 7,63 (m, J=8,18, 2,44, 0,40, 0,40 Hz, 1H).

3-Fluoro-6-yodo-2-metilbenzoato de metilo

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,16 (d, J=2,32 Hz, 3H) 3,89 - 3,90 (m, 3H) 7,05 - 7,14 (m, 1H) 7,75 (ddd, J=8,67, 5,00, 0,61 Hz, 1H)

5-Fluoro-6-yodo-2-metilbenzoato de metilo

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,30 - 7,37 (m, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)

Etapa f

2-[1-(4,4-Difluorociclohexil)piperidin-4-il]-5-cloro-7-yodo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

35 A una disolución de 4-cloro-2-yodo-6-metilbenzoato de metilo (175 mg, 0,56 mmoles) en pivalato de metilo (1 mL), se añadieron N-bromosuccinimida (120 mg, 0,67 mmoles) y peróxido de benzoilo (14 mg, 0,06 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a 85 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Se añadieron N-bromosuccinimida (60 mg) y peróxido de benzoilo (7 mg) adicional y la agitación continuó durante 1 hora. Se filtró el bruto sobre Gooch y se lavó con tolueno. Se evaporaron los volátiles y se disolvió el residuo en acetonitrilo (2 mL). Se añadieron trietilamina (0,28 mL, 2 mmoles) y 1-(4,4-difluorociclohexil)-piperidin-4-ilamina (110 mg, 0,5 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 4 horas. Se diluyó el bruto con diclorometano y se lavó con 15 % de hidróxido de amonio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna (diclorometano/etanol: 97/3) proporcionó el compuesto del título (116 mg, 45 % de rendimiento).

45 ESI(+) EM: *m/z* 495 (MH⁺).

Operando en una forma análoga, pero empleando material de partida adecuadamente sustituido, se obtuvieron los siguientes compuestos:

50 **2-[1-(4,4-Difluorociclohexil)piperidin-4-il]-5-fluoro-7-yodo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona**

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,19 - 2,33 (m, 2H) 2,93 (d, J=10,62 Hz, 2H) 3,87 - 4,01 (m, 1H) 4,37 (s, 2H) 7,51 (dd, J=8,24, 2,26 Hz, 1H) 7,80 (dd, J=8,91, 2,20 Hz, 1H).

55 **2-[1-(4,4-Difluorociclohexil)piperidin-4-il]-4-fluoro-7-yodo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona**

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,27 (m, J=2,81 Hz, 2H) 2,94 (m, J=11,72 Hz, 2H) 3,88 - 4,04 (m, 1H) 4,47 (s, 2H) 7,24 (t, J=8,61 Hz, 1H) 7,92 (dd, J=8,54, 4,52 Hz, 1H).

60 **Etapa a**

6-Cloro-2-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carbonitrilo

65 Se disolvieron 2-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-5-cloro-7-yodo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (80 mg, 0,16 mmoles) y cianuro de cobre (I) (22 mg, 0,24 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 mL) y la disolución resultante

se sometió a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Se retiró el disolvente a presión reducida y se diluyó el residuo con diclorometano y se lavó con 15 % de hidróxido de amonio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna (diclorometano/etanol: 95/5) proporcionó el compuesto del título (46 mg, 72 % de rendimiento).

5

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 - 2,10 (m, 12H) 2,23 - 2,33 (m, 2H) 2,94 (d, J=11,35 Hz, 2H) 3,90 - 4,04 (m, 1H) 4,51 - 4,53(m,2H) 8,06 (d, J=1,83 Hz, 1H) 8,15 (d, J=1,83 Hz, 1H).

Operando en una forma análoga, pero empleando material de partida adecuadamente sustituido, se obtuvieron los siguientes compuestos:

10

6-Fluoro-2-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carbonitrilo

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,22 - 2,36 (m, 2H) 2,94 (d, J=11,47 Hz, 2H) 3,89 - 4,01 (m, 1H) 4,51 - 4,54 (m, 2H) 7,81 - 7,88 (m, 1H) 7,96 - 8,01 (m, 1H)

15

7-Fluoro-2-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carbonitrilo

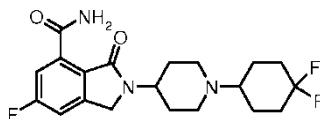
ESI(+) EM: *m/z* 378 (MH⁺).

20

Etapa h

2-[1-(4,4-Difluorociclohexil)-piperidin-4-il]-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 99

25



A una disolución con agitación de [2-[1-(4,4-difluorociclohexil)-piperidin-4-il]-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carbonitrilo (1,44 g, 3,82 mmoles) en ácido acético (11 mL), se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (5,8 mL) durante 30 min. Entonces se calentó la reacción a 80 °C durante 9 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua fría (20 mL). Entonces se basificó la fase acuosa añadiendo amoniaco acuoso concentrado y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con hidróxido sódico acuoso 2 N (2 x 12 mL) y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron a sequedad a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (1 g, 67 %) después de la purificación a través de cromatografía en columna, usando diclorometano/etanol: 95/5 como fase móvil.

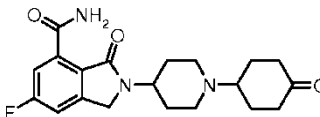
35

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,77 (s a, 1H), 7,89 (dd, J = 2,56, 10,86 Hz, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,66 (dd, J = 2,62, 7,75 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,88 - 4,09 (m, 1H), 2,86 - 3,01 (m, 2H), 2,18 - 2,34 (m, 2H).

Se aisló el siguiente compuesto como producto secundario:

40

6-Fluoro-3-oxo-2-[1-(4-oxociclohexil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 103

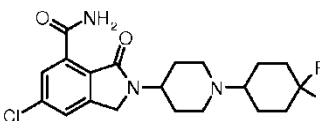


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 10,77 (s a, 1H), 7,89 (d, J = 8,18 Hz, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,64 - 7,70 (m, 1H), 7,67 (dd, J = 2,50, 7,63 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,02 (s a, 2H), 2,79 (s a, 2H).

Operando en una forma análoga, pero empleando material de partida adecuadamente sustituido, se obtuvieron los siguientes compuestos:

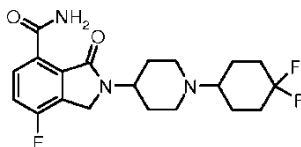
50

2-[1-(4,4-Difluorociclohexil)-piperidin-4-il]-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 100



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,54 (m, J=9,15 Hz, 2H) 1,75 (m, J=7,08 Hz, 6 H) 2,04 (m, J=18,55 Hz, 2H) 2,28 (m, J=2,93 Hz, 2H) 2,94 (m, J=11,23 Hz, 2H) 4,00 (m, J=4,64 Hz, 1H) 4,56 (s, 2H) 7,86 (s a, 1H) 7,89 (d, J=2,07 Hz, 1H) 8,12 (d, J=2,08 Hz, 1H) 10,68 (s a, 1H).

55

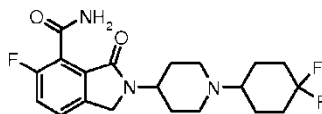
2-[1-(4,4-Difluorociclohexil)-piperidin-4-il]-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 101

5

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,23 - 2,33 (m, 2H) 2,89 - 3,00 (m, 2H) 4,01 (s a, 1H) 4,63 (s, 2H) 7,57 (t, J=8,48 Hz, 1H) 7,71 (s a, 1H) 8,26 (dd, J=8,73, 5,19 Hz, 1H) 10,55 (s a, 1H).

2-[1-(4,4-Difluorociclohexil)-piperidin-4-il]-5-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 102

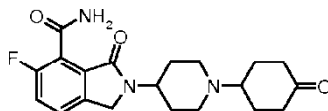
10



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,86 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 4,58, 8,36 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,36, 9,70 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,88 - 3,99 (m, 1H), 2,93 (d, J = 11,72 Hz, 2H), 2,27 (s a, 2H).

15

Se aisló el siguiente compuesto como producto secundario:

5- Fluoro-3-oxo-2-[1-(4-oxociclohexil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 104

20

ESI(+) EM: *m/z* 374 (MH⁺).

Ejemplo 4

25

Etapa a'**2-Ciano-3-fluoro-6-metilbenzoato de metilo**

30 Se disolvieron 3-fluoro-2-yodo-6-metilbenzoato de metilo (440 mg, 1,49 mmoles) y cianuro de cobre (I) (200 mg, 2,24 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5,5 mL) y se sometió a reflujo la disolución resultante bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Se retiró el disolvente a presión reducida y se diluyó el residuo con diclorometano y se lavó con 15 % de hidróxido de amonio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna (n-hexano/acetato de etilo: 7/3) proporcionó el compuesto del título (210 mg, 73 % de rendimiento).

35

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,76 (dd, J = 5,56, 8,76 Hz, 1H), 7,61 - 7,67 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,38 (s, 3H)

Operando en una forma análoga, pero empleando material de partida adecuadamente sustituido, se obtuvieron los siguientes compuestos:

40

2-Ciano-4-fluoro-6-metilbenzoato de metilo

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,79 - 7,91 (m, 1H), 7,65 (ddd, J = 0,67, 2,62, 9,64 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

45

Etapa f''**2-[1-(4,4-Difluorociclohexil)piperidin-4-il]-5-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carbonitrilo**

50

A una disolución de 2-ciano-3-fluoro-6-metilbenzoato de metilo (208 mg, 1,07 mmoles) en pivalato de metilo (2 mL), se añadieron N-bromosuccinimida (310 mg, 1,74 mmoles) y peróxido de benzoilo (20 mg, 0,097 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a 85 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Se filtró el bruto sobre Gooch y se lavó con tolueno. Se evaporaron los volátiles y se disolvió el residuo en acetonitrilo (3 mL). Se añadieron trietilamina (0,41 mL, 2,9 mmoles) y 1-(4,4-difluorociclohexil)-piperidin-4-ilamina (280 mg, 0,97 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 3 horas. Se diluyó el bruto con diclorometano y se lavó con 15 % de hidróxido de amonio.

55

Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna (diclorometano/etanol: 95/5) proporcionó el compuesto del título (222 mg, 60 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,98 (dd, *J* = 4,64, 8,54 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,54, 9,76 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,90 - 4,04 (m, 1H), 2,91 - 2,98 (m, 2H), 2,22 - 2,33 (m, 2H)

Operando en una forma análoga, pero empleando material de partida adecuadamente sustituido, se obtuvieron los siguientes compuestos:

10 **2-[1-(4,4-Difluorociclohexil)piperidin-4-il]-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carbonitrilo**

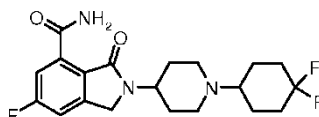
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,96 - 8,01 (m, 1H), 7,81 - 7,88 (m, 1H), 4,51 - 4,54 (m, 2H), 3,89 - 4,01 (m, 1H), 2,94 (d, *J* = 11,47 Hz, 2H), 2,22 - 2,36 (m, 2H).

15 **2-[1-(4,4-Diclorociclohexil)piperidin-4-il]-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carbonitrilo**

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,98 (dd, *J* = 2,26, 9,22 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 2,14, 8,24 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,92 - 4,01 (m, 1H), 2,94 (d, *J* = 9,28 Hz, 2H), 2,48 (s a, 2H), 2,29 (s a, 4H), 1,61 - 1,82 (m, 8H).

20 **Ejemplo 5**

2-[1-(4,4-Difluorociclohexil)-piperidin-4-il]-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 99



25

A una disolución de 2-[1-(4,4-difluorociclohexil)-piperidin-4-il]-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carbonitrilo (2,81 g; 7,44 mmoles) en tolueno (28 mL) se añadieron acetaldoxima (4,4 g; 74,4 mmoles) y cloruro de indio (III) (82 mg; 0,37 mmoles) a temperatura ambiente. Se calentó la disolución resultante a reflujo durante 1 hora, entonces se concentró a presión reducida. Se recogió el residuo con agua, isopropanol y diclorometano. Se separó la fase orgánica y finalmente se concentró a presión reducida. Se cristalizó el bruto resultante en etanol proporcionando, después del secado, 1,82 g de 2-[1-(4,4-difluorociclohexil)-piperidin-4-il]-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, como un sólido blanco (62 % de rendimiento).

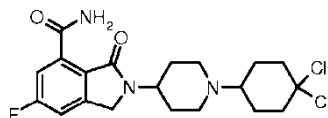
30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,77 (s a, 1H), 7,89 (dd, *J* = 2,56, 10,86 Hz, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,66 (dd, *J* = 2,62, 7,75 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,88 - 4,09 (m, 1H), 2,86 - 3,01 (m, 2H), 2,18 - 2,34 (m, 2H).

35

Operando en una forma análoga, pero empleando material de partida adecuadamente sustituido, se obtuvo el siguiente compuesto:

40 **2-[1-(4,4-Diclorociclohexil)piperidin-4-il]-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida, comp 105**



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,77 (s a, 1H), 7,89 (dd, *J* = 2,50, 10,80 Hz, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,67 (d, *J* = 6,84 Hz, 1H), 4,54-4,57 (m, 2H), 4,00 (s a, 1H), 2,85 - 3,02 (m, 1H), 2,18-2,36 (m, 3H), 1,97-2,16 (m, 1H), 1,55- 1,84 (m, 6H).

45

Preparación experimental de sondas

50 Etapa i)

2-Metilamino-N-(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-il)-acetamida

A una suspensión con agitación de 2-cloro-N-(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-il)-acetamida (XVIII, Lg=Cl, 150 mg, 0,52 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,4 mL) se añadió una disolución al 33 % de de metilamina en etanol (9 mL, 72 mM). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Entonces se evaporó el etanol a presión reducida y se diluyó la mezcla con dietil éter y se filtró. Entonces se recogió un sólido amarillo claro, se lavó con dietil éter, luego con agua fría y se secó. Se obtuvo el compuesto del título en rendimiento moderado (100 mg, 68 %).

60

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,68 (s, 1H), 10,33 (s a, 1H), 8,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 8,2, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J = 7,9, 7,2, 0,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,54 (s, 3H).

5 Etapa i_a

Éster *terc*-butílico de ácido (3-[[[6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoil]-metil]-amino]-propil)-carbámico

A una suspensión con agitación de 2-cloro-N-(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-il)-acetamida (XVIII, Lg=Cl) (50 mg, 0,17 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se añadieron éster *terc*-butílico de ácido (3-amino-propil)-carbámico (0,09 mL, 0,51 mmoles) y trietilamina (0,036 mL, 0,26 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se evaporó a sequedad y luego se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters X Terra RP 18 (19 x 250 mm, 5 μm). La fase móvil A fue 0,05 % de hidróxido de amonio/acetonitrilo: 95/5 y la fase móvil B fue acetonitrilo/agua: 95/5. Gradiente desde 10 hasta 75 % de B en 15 min. Se secaron las fracciones que contenían el compuesto deseado, proporcionando 32 mg (44 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,65 (s, 1H), 10,09 (s a, 1H), 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,12 - 8,12 (m, 1H), 7,88 (ddd, J = 8,2, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,66 (ddd, J = 8,0, 7,1, 0,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,47 (s a, 2H), 3,02 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,63 (quin, J = 6,9 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H).

Éster *terc*-butílico de ácido (6-[[[6-Oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoil]-metil]-amino]-hexil)-carbámico

A una suspensión con agitación de 2-cloro-N-(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-il)-acetamida (XVIII, Lg=Cl, 65 mg, 0,23 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se añadieron clorhidrato de éster *terc*-butílico de ácido (6-amino-hexil)-carbámico (175 mg, 0,69 mmoles) y trietilamina (0,097 mL, 0,69 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con diclorometano, y se lavó la disolución resultante con agua, luego salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. Se purificó el bruto por HPLC preparativa en una columna Waters X Terra RP 18 (19 x 250 mm, 5 μm). La fase móvil A fue 0,05 % de hidróxido de amonio/acetonitrilo: 95/5 y la fase móvil B fue acetonitrilo/agua: 95/5. Gradiente desde 10 hasta 75 % de B en 15 min. Se secaron las fracciones que contenían el compuesto deseado, proporcionando 50 mg (47 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,62 (s a, 1H), 9,90 (s a, 1H), 8,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (ddd, J = 8,3, 7,1, 1,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,73 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,27 - 3,33 (m, 2H), 2,89 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,97 - 2,61 (m, 1H), 1,17 - 1,51 (m, 8H), 1,36 (s, 9H).

Etapa i_b

40

Clorhidrato de 2-(3-amino-propilamino)-N-(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-il)-acetamida

Se disolvió éster *terc*-butílico de ácido (3-[[[6-Oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoil]-metil]-amino]-propil)-carbámico (32 mg, 0,075 mmoles) en diclorometano (1 mL) y se añadió ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (1 mL).

45 Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y luego se evaporó, proporcionando 32 mg (97 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,72 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,29 (d, J = 0,6 Hz, 2H), 8,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (s a, 3H), 7,91 (ddd, J = 8,2, 7,1, 1,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,68 (ddd, J = 7,9, 7,2, 0,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,11 (s a, 2H), 2,92 (sxt, J = 6,4 Hz, 2H), 2,00 (quin, J = 7,6 Hz, 2H).

Trifluoroacetato de 2-(6-amino-hexilamino)-N-(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-il)-acetamida

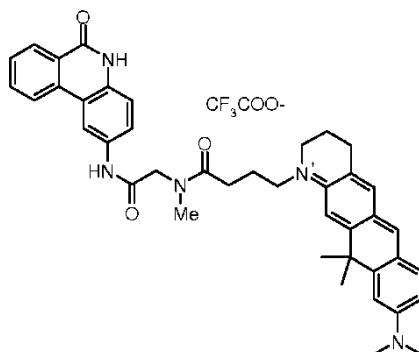
55 Se disolvió éster *terc*-butílico de ácido (6-[[[6-Oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoil]-metil]-amino]-hexil)-carbámico en diclorometano (5 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (1,5 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se evaporó, se recogió con dietil éter, se filtró y se secó a vacío el sólido recogido proporcionando 30 mg (65 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

60 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,72 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,93 (dt, J = 10,7, 5,4 Hz, 2H), 8,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (ddd, J = 8,2, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 7,9, 7,2, 0,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,67 (s a, 3H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,95 - 3,06 (m, 2H), 2,72 - 2,85 (m, 2H), 1,64 (quin, J = 7,1 Hz, 2H), 1,53 (quin, J = 7,0 Hz, 2H), 1,33 (dt, J = 6,9, 3,4 Hz, 4H).

65

Etapa ii

Trifluoroacetato de 9-dimetilamino-11,11-dimetil-1-[3-{[metil-[(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoil)-metil]-carbamoil]-propil}-2,3,4,11-tetrahidro-nafto[2,3-g]quinolinio (comp P1)



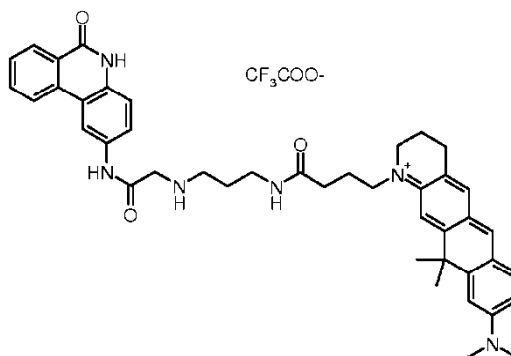
5

A una disolución con agitación de 2-metilamino-N-(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-il)-acetamida (3,65 mg, 0,013 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,5 mL) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,0067 mL, 0,039 mmoles) y éster de NHS ATTO 610 (XXI) bajo nitrógeno, y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Entonces se evaporó la mezcla, y se purificó el bruto resultante por HPLC preparativa en columna Hypersil (21 x 250 mm, 5 μ m). La fase móvil A fue 0,1 % de ácido trifluoroacético/acetonitrilo: 95/5 y la fase móvil B fue acetonitrilo/agua: 95/5. Gradiente desde 0 hasta 70 % de B en 20 min. Se secaron las fracciones que contenían el compuesto deseado, proporcionando 1,6 mg del compuesto del título.

15 EM calculada: 654,3444; EM hallada: 654,3447; ESI(+) EM: m/z 654 (M^+).

Según esta misma metodología, pero empleando los materiales de partida adecuados, también se prepararon los siguientes compuestos:

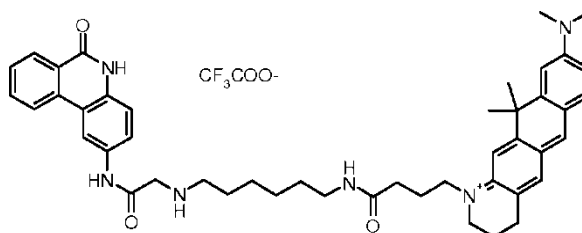
20 Trifluoroacetato de 9-dimetilamino-11,11-dimetil-1-[3-(3-[[[6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoil)-metil]-amino]-propilcarbamoil)-propil]-2,3,4,11-tetrahidro-nafto[2,3-g]quinolinio (comp P2)



25 EM calculada: 697,3866; EM hallada: 697,3864

ESI(+) EM: m/z 697 (M^+).

30 Trifluoroacetato de 9-dimetilamino-11,11-dimetil-1-[3-(6-[[[6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoil)-metil]-amino]-hexilcarbamoil)-propil]-2,3,4,11-tetrahidro-nafto[2,3-g]quinolinio (comp P3)

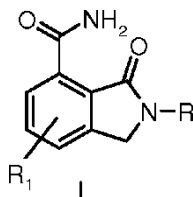


EM calculada: 739,4337; EM hallada: 739,4333 ESI(+) EM: m/z 739 (M^+).

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



5

en donde

R es:

10

o bien un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de NR₃R₄, O-alquilo C₁-C₆ y CO₂-alquilo C₁-C₆; o sustituido con piperidinilo, que se sustituye además con un grupo R₉-alquilo C₁-C₆;

15

o bien un grupo piperidinilo,

adicionalmente sustituido con un grupo cicloalquilo C₅-C₆,

20 adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de átomo de halógeno, NR₃R₄, oxo (=O), OR₅, y un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido; cuando están presentes simultáneamente, dos sustituyentes tales como NR₃R₄ y OR₅ pueden formar, tomados conjuntamente, un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido;

25 R₁ es un átomo de hidrógeno o halógeno;

R₃ y R₄ son independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente adicionalmente sustituido;

30 R₅ es un átomo de hidrógeno, o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente adicionalmente sustituido;

R₉ es un grupo arilo o heteroarilo, adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

35 con la condición de que se excluya el compuesto 1H-isoindol-4-carboxamida, 2,3-dihidro-2-(3-metoxipropil)-3-oxo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que

40

R es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de cualquiera de NR₃R₄ o piperidinilo, adicionalmente sustituido con un grupo R₉-alquilo C₁-C₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 3.

Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que

R es un grupo piperidinilo, adicionalmente sustituido con

un grupo cicloalquilo C₅-C₆,

50

adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de átomo de halógeno, NR₃R₄, oxo (=O), OR₅ y un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido; cuando están simultáneamente presentes, dos sustituyentes tales como NR₃R₄ y OR₅ pueden formar, tomados conjuntamente, un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido;

55

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que

60 R es

o bien un grupo metilo, etilo o propilo,

5 sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de NR₃R₄, OCH₃, CO₂CH₃ y un grupo piperidinilo, adicionalmente sustituido con un grupo bencilo sustituido, en donde el sustituyente es uno o más independientemente seleccionados de cloro, átomo de flúor y grupo metilo;

o bien un grupo piperidinilo,

10 adicionalmente sustituido con ciclohexilo, adicionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de átomo de flúor, oxo (=O), metoxi o, cuando están simultáneamente presentes, dos sustituyentes forman, tomados conjuntamente, un anillo de dioxolano, y un grupo metilo opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente, si está presente, es un grupo hidroxilo o metoxi;

15 R₁ es un átomo de hidrógeno o flúor;

R₃ y R₄ son independientemente un *i*-butilo o metilo opcionalmente adicionalmente sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

5. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

(comp 1) 2-[1-(cis-4-metoxiciclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

25 (comp 2) 2-[1-(trans-4-metoxiciclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

(comp 3) 2-[1-[cis-4-(hidroximetil)ciclohexil]piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

(comp 4) 2-[1-[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

30

(comp 5) 2-[1-[cis-4-(metoximetil)ciclohexil]piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

(comp 6) 2-[1-[trans-4-(metoximetil)ciclohexil]piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

35 (comp 7) 2-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

(comp 8) 2-[1-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

(comp 9) 2-(2-metoxietil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

40

(comp 47) 2-[[1-(4-metilbencil)piperidin-4-il]metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

(comp 48) 2-[3-[bis(2-metil propil)amino]propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

45 (comp 49) 2-[[1-(3-metilbencil)piperidin-4-il]metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

(comp 51) 2-[[1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il]metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

(comp 52) 2-[1-(cis-4-hidroxiciclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

50

(comp 53) 2-[1-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

(comp 54) 2-[1-[cis-4-(acetilamino)ciclohexil]piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

55 (comp 55) 2-[1-[trans-4-(acetilamino)ciclohexil]piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

(comp 56) 3-oxo-2-[1-[cis-4-(trifluorometil)ciclohexil]piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

(comp 57) 3-oxo-2-[1-[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

60

(comp 58) 2-[1-[cis-4-(dimetilamino)ciclohexil]piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

(comp 59) 2-[1-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

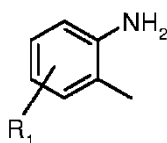
65 (comp 60) 2-[1-(cis-4-carbamoilciclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

- (comp 61) 2-[1-(4-(3-(2-(1H-isoindol-4-carboxamido)propanoato)ciclohexil)piperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida];
- (comp 62) 2-[1-(4-(3-(2-(1H-isoindol-4-carboxamido)propanoato)ciclohexil)piperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida];
- 5 (comp 63) 2-[1-(4-(3-(2-(1H-isoindol-4-carboxamido)propanoato)ciclohexil)piperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida];
- (comp 64) 2-[1-(4-(3-(2-(1H-isoindol-4-carboxamido)propanoato)ciclohexil)piperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida];
- (comp 65) 2-[1-(4-(3-(2-(1H-isoindol-4-carboxamido)propanoato)ciclohexil)piperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida];
- 10 (comp 80) 6-fluoro-2-[1-(4-(3-(2-(1H-isoindol-4-carboxamido)propanoato)ciclohexil)piperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida];
- (comp 81) 6-fluoro-2-[1-(4-(3-(2-(1H-isoindol-4-carboxamido)propanoato)ciclohexil)piperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida];
- 15 (comp 82) 6-fluoro-2-[1-(4-(3-(2-(1H-isoindol-4-carboxamido)propanoato)ciclohexil)piperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida];
- (comp 83) 6-fluoro-2-[1-(4-(3-(2-(1H-isoindol-4-carboxamido)propanoato)ciclohexil)piperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida];
- (comp 84) 6-fluoro-2-[1-(4-(3-(2-(1H-isoindol-4-carboxamido)propanoato)ciclohexil)piperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida];
- 20 (comp 85) 6-fluoro-2-[1-(4-(3-(2-(1H-isoindol-4-carboxamido)propanoato)ciclohexil)piperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida];
- (comp 86) 6-fluoro-2-[1-(4-(3-(2-(1H-isoindol-4-carboxamido)propanoato)ciclohexil)piperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida];
- 25 (comp 87) 6-fluoro-2-[1-(4-(3-(2-(1H-isoindol-4-carboxamido)propanoato)ciclohexil)piperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida];
- (comp 89) 2-[1-(4-(3-(2-(1H-isoindol-4-carboxamido)propanoato)ciclohexil)piperidin-4-il)-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida];
- (comp 97) 6-fluoro-2-[1-(4-(3-(2-(1H-isoindol-4-carboxamido)propanoato)ciclohexil)piperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida];
- 30 (comp 98) 2-[1-(4-(3-(2-(1H-isoindol-4-carboxamido)propanoato)ciclohexil)piperidin-4-il)-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida];
- (comp 99) 2-[1-(4-(3-(2-(1H-isoindol-4-carboxamido)propanoato)ciclohexil)piperidin-4-il)-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida];
- 35 (comp 100) 2-[1-(4-(3-(2-(1H-isoindol-4-carboxamido)propanoato)ciclohexil)piperidin-4-il)-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida];
- (comp 101) 2-[1-(4-(3-(2-(1H-isoindol-4-carboxamido)propanoato)ciclohexil)piperidin-4-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida];
- (comp 102) 2-[1-(4-(3-(2-(1H-isoindol-4-carboxamido)propanoato)ciclohexil)piperidin-4-il)-5-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida];
- 40 (comp 103) 6-fluoro-3-oxo-2-[1-(4-(3-(2-(1H-isoindol-4-carboxamido)propanoato)ciclohexil)piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida];
- (comp 104) 5-fluoro-3-oxo-2-[1-(4-(3-(2-(1H-isoindol-4-carboxamido)propanoato)ciclohexil)piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida]; y
- 45 (comp 105) 2-[1-(4-(3-(2-(1H-isoindol-4-carboxamido)propanoato)ciclohexil)piperidin-4-il)-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida,
- o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un compuesto como se define en la reivindicación 14, proceso que comprende una de las siguientes secuencias de etapas:

SECUENCIA A):

55 **o bien Etapa a)** halogenar un compuesto de la fórmula (IX):

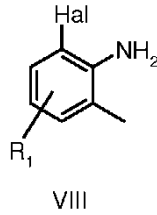


IX

en donde R₁ es como se define en la reivindicación 1;

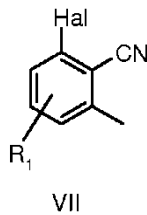
60

Etapa b) ciano-desaminar el compuesto resultante de la fórmula (VIII):



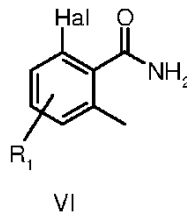
5 en donde Hal es halógeno tal como Cl, Br, I y R₁ es como se ha definido anteriormente;

Etapa c) hidrolizar el compuesto resultante de la fórmula (VII):

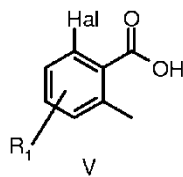


10 en donde Hal y R₁ son como se han definido anteriormente y

Etapa d) hidrolizar el compuesto resultante de la fórmula (VI):

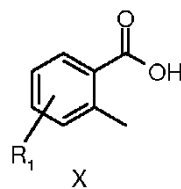


15 en donde Hal y R₁ son como se han definido anteriormente, dando un compuesto de la fórmula (V)



20 en donde Hal y R₁ son como se han definido anteriormente;

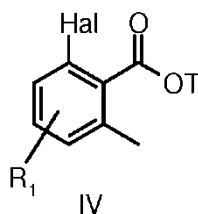
o bien Etapa i) halogenar un compuesto de la fórmula (X):



25 en donde R₁ es como se ha definido anteriormente;

Etapa e) esterificar el compuesto resultante de la fórmula (V) como se ha definido anteriormente y

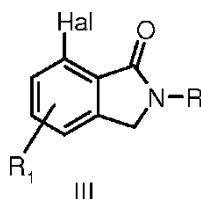
30 **o bien Etapa f)** ciclar el compuesto resultante de la fórmula (IV):



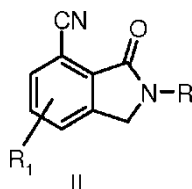
en donde T es un grupo alquilo C₁-C₆ o arilalquilo C₁-C₆; Hal y R₁ son como se han definido anteriormente, por reacción con una amina (XII) adecuada de la fórmula R-NH₂, en donde R es como se define en la reivindicación 1 y

5

Etapa g) ciano-deshalogenar el compuesto resultante de la fórmula (III):



10 en donde Hal, R y R₁ son como se han definido anteriormente, dando un compuesto de la fórmula (II):

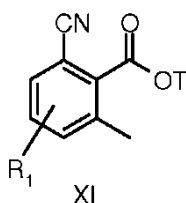


en donde R y R₁ son como se han definido anteriormente,

15

o Etapa g') ciano-deshalogenar un compuesto de la fórmula (IV) como se ha definido anteriormente, y

Etapa f') ciclar el compuesto resultante de la fórmula (XI):



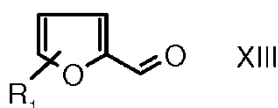
20

en donde T y R₁ son como se han definido anteriormente haciendo reaccionar con una amina adecuada de la fórmula (XII) como se ha definido anteriormente y

25 **Etapa h)** hidrolizar el compuesto resultante de la fórmula (II) como se ha definido anteriormente dando un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente; o

SECUENCIA B):

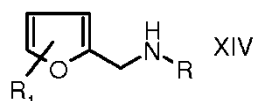
30 **Etapa I)** una etapa de aminación reductora realizada en un compuesto de la fórmula (XIII):



en donde R₁ es como se ha definido anteriormente;

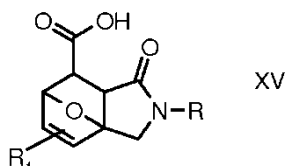
35

Etapa m) una etapa de reacción de Diels-Alder realizada en el compuesto resultante de la fórmula (XIV):



en donde R y R₁ son como se han definido anteriormente;

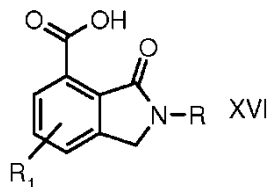
5 **Etapa n)** aromatizar el compuesto resultante de la fórmula (XV):



en donde R y R₁ son como se han definido anteriormente;

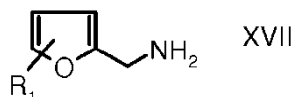
10

Etapa o) amidar el compuesto resultante de la fórmula (XVI):



15 en donde R y R₁ son como se han definido anteriormente obteniéndose un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o, alternativamente:

Etapa p) realizar una etapa de aminación reductora en un compuesto de la fórmula (XVII):



20

en donde R₁ es como se ha definido anteriormente, obteniéndose un compuesto de la fórmula (XIV) como se ha definido anteriormente, que entonces se somete a las secuencias de reacción m), n) y o) anteriormente descritas obteniéndose un compuesto de la fórmula (I) se ha definido anteriormente, o un compuesto como se define en la reivindicación 14 y, si fuera necesario o se desea, convertir un compuesto de la fórmula (I) en un compuesto diferente de la fórmula (I) por reacciones químicas conocidas; y/o, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o convertir una sal en un compuesto libre de la fórmula (I).

7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un compuesto como se define en la reivindicación 14 y al menos un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un compuesto como se define en la reivindicación 14 para su uso como un medicamento.

35

9. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un compuesto como se define en la reivindicación 14 para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por la proteína PARP-1.

10. Un compuesto para su uso según la reivindicación 9, caracterizado por que la enfermedad mediada por la proteína PARP-1 que se va a tratar es cáncer, una enfermedad cardiovascular, una lesión del sistema nervioso o una enfermedad de inflamación.

40

11. Un compuesto para su uso según la reivindicación 10, caracterizado por que el cáncer es un carcinoma tal como vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, que incluye cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, que incluye carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfocito que incluyen leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de linaje mieloides, que incluyen leucemias

mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimatoso, que incluyen fibrosarcoma y rhabdomioma; tumores del sistema nervioso central y periférico, que incluyen astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratocarcinoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

12. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7, que comprende además uno o más agentes quimioterapéuticos.
- 10 13. Un producto que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un compuesto como se define en la reivindicación 14 o una composición farmacéutica del mismo como se define en la reivindicación 7, y uno o más agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia contra el cáncer.
- 15 14. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
- (comp 10) 2-{1-[4-(dimetilamino)bencil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 11) 2-[1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 20 (comp 12) 2-[1-(2-fluorobencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 13) 2-[1-(3-fluorobencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 25 (comp 14) 2-{1-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 15) 3-oxo-2-{1-[4-(trifluorometil)bencil]piperidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 16); 3-oxo-2-[1-(quinolin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 30 (comp 17) 2-[1-(2,4-difluorobencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 18) 2-[1-(3,4-dimetilbencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 35 (comp 19) 2-[1-(2-metilbencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 20) 2-[1-(2-bromobencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 21) 2-[1-(3-bromobencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 40 (comp 22) 2-[1-(4-bromobencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 23) 3-oxo-2-{1-[3-(trifluorometil)bencil]piperidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 45 (comp 24) 3-oxo-2-{1-[2-(trifluorometil)bencil]piperidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 25) 2-[1-(3-metilbencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 26) 2-{1-[(4-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 50 (comp 27) 2-{1-[(1-bencilpiperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 28) 2-[1-(1H-indol-4-ilmetil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 55 (comp 29) 2-[1-(1H-indol-5-ilmetil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 30) 2-[1-(1H-indol-6-ilmetil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 31) 2-[1-(4-metilbencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 60 (comp 32) 3-oxo-2-{1-[[1-(propan-2-il)-1H-indol-3-il]metil]piperidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 33) 2-{1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 65 (comp 34) 2-{1-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;

ES 2 759 751 T3

- (comp 35) 2-[1-(3-metoxibencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 36) 2-{1-[(3-metiltiofen-2-il)metil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 5 (comp 37) 3-oxo-2-[1-(4-propoxibencil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 38) 3-oxo-2-{1-[4-(propan-2-il)bencil]piperidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 39) 2-[1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 10 (comp 40) 2-[1-(3-etoxibencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 41) 3-oxo-2-{1-[2-(propan-2-iloxi)bencil]piperidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 15 (comp 42) 2-[1-(3-clorobencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 43) 2-[1-(4-etilbencil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 44) 3-oxo-2-{1-[4-(propan-2-iloxi)bencil]piperidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- 20 (comp 45) 2-{1-[(5-metiltiofen-2-il)metil]piperidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
- (comp 46) 2-{3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]propil}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida; y
- 25 (comp 106) 2-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.