

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: PALAU PHARMA S.A. sociedad constituida y existente bajo las leyes de España. Dirección: Avinguda Camí Reial 51-57, Pol. Ind. Riera de Caldes, 08184 Palau-solità i Plegamans, España Domicilio: Palau-solità i Plegamans, España		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 438.019 T.P 31.929
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Carmen ALMANSA ROSALES Teodora Lamadrid 41, Entresol 4a, 08022 Barcelona, España 2. Marina VIRGILI BERNADÓ Plaça Lesseps 11, 08023 Barcelona, España		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/006255 Fecha: 28 de junio de 2006 Publicación Internacional No. WO 2007/000339 A1 Fecha: 4 de enero de 2007			
6 Título (54) DERIVADOS BICICLICOS COMO INHIBIDORES DE LA CINASA p38			
7 Clasificación Internacional (51) C07D 209/046 A61K31/4035 // A61K31/165 A61P35/00			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	EP	29 de junio de 2005	05380140.3
9 Comprobante de pago No.: 07-100,349		Fecha: 10 de diciembre de 2007	

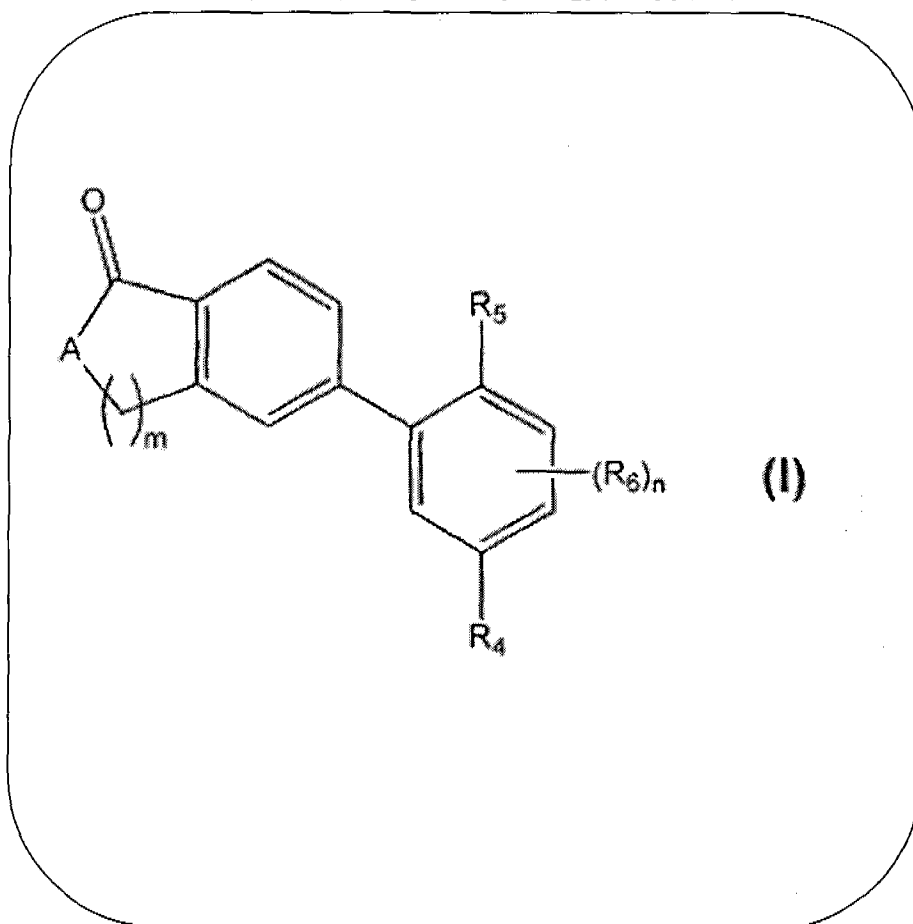
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS~~2~~
3

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/000339 A1

Descripción:

Páginas 70 en el idioma original

Páginas 71 en español

Reivindicaciones: Número (s) 15

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 January 2007 (04.01.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/000339 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 209/46 (2006.01) A61K 31/4035 (2006.01)
C07C 233/65 (2006.01) A61K 31/165 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/006255

(22) International Filing Date: 28 June 2006 (28.06.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

05380140.3 29 June 2005 (29.06.2005) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): PALAU PHARMA, S.A. [ES/ES]; Avinguda Camí Reial, 51-57, Pol. Ind. Riera de Caldes, E-08184 Palau-solità i Plegamans (ES).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ALMANSA ROSALES, Carmen [ES/ES]; Teodora Lamadrid 41, entresol 4a, 08022 Barcelona (ES). VIRGILI BERNADÓ, Marina [ES/ES]; Plaça Lesseps, 11, E-08023 Barcelona (ES).

(74) Agent: ZUMSTEIN, F.; Pfenning, Meinig & Partner GbR, Theresienhöhe 13, 80339 München (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GU, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(48) Date of publication of this corrected version:

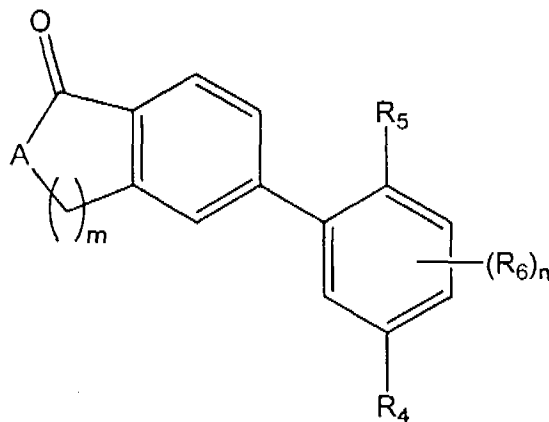
19 April 2007

(15) Information about Correction:

see PCT Gazette No. 16/2007 of 19 April 2007

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: BICYCLIC DERIVATIVES AS P38 KINASE INHIBITORS



(57) Abstract: New bicyclic derivatives of formula (I), wherein the meanings for the various substituents are as disclosed in the description. These compounds are useful as p38 kinase inhibitors.

WO 2007/000339 A1

BICYCLIC DERIVATIVES AS P38 KINASE INHIBITORS

Field of the invention

5 The present invention relates to a new series of bicyclic derivatives, to processes to prepare them, to pharmaceutical compositions comprising these compounds as well as to their use in therapy.

Background of the invention

10

Kinases are proteins involved in different cellular responses to external signals. In the Nineties, a new family of kinases called MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) was discovered. MAPK activate their substrates by phosphorylation in serine and threonine residues.

15 MAPK are activated by other kinases in response to a wide range of signals including growth factors, pro-inflammatory cytokines, UV radiation, endotoxins and osmotic stress. Once they are activated, MAPK activate by phosphorylation other kinases or proteins, such as transcription factors, which, ultimately, induce an increase or a decrease in expression of a specific gene or group of genes.

20 The MAPK family includes kinases such as p38, ERK (*extracellular-regulated protein kinase*) and JNK (*C-Jun N-terminal kinase*).

p38 kinase plays a crucial role in cellular response to stress and in the activation pathway in the synthesis of numerous cytokines, especially tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8).

25 IL-1 and TNF- α are produced by macrophages and monocytes and are involved in the mediation of immunoregulation processes and other physiopathological conditions. For example, elevated levels of TNF- α are associated with inflammatory and autoimmune diseases and with processes that trigger the degradation of connective and bone tissue such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, diabetes, inflammatory bowel disease and sepsis.

30 Thus, it is believed that p38 kinase inhibitors can be useful to treat or prevent diseases mediated by cytokines such as IL-1 and TNF- α , such as the

ones mentioned above.

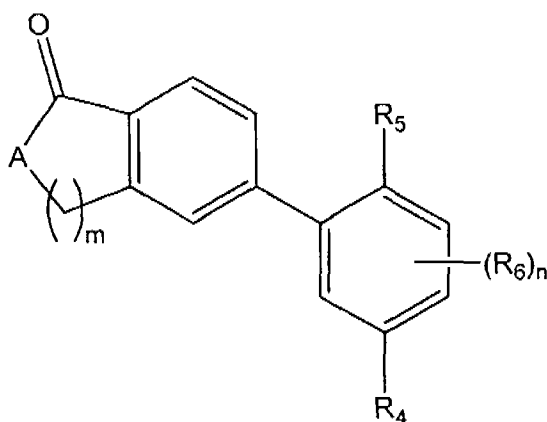
On the other hand, it has also been found that p38 inhibitors inhibit other pro-inflammatory proteins such as IL-6, IL-8, interferon- γ and GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor). Moreover, in recent studies it
5 has been found that p38 inhibitors not only block cytokine synthesis but also the cascade of signals that these induce, such as induction of the cyclooxygenase-2 enzyme (COX-2).

Accordingly, it would be desirable to provide novel compounds which are capable of inhibiting the p38 kinase.

10 WO 2004/108672 discloses compounds containing a isoindolin-1-one moiety as inhibitors of certain protein tyrosine kinases, particularly KDR.

Description of the invention

15 One aspect of the present invention relates to the compounds of general formula I



I

20 wherein:

A represents CR_1R_2 or NR_3 ;

R_1 and R_2 independently represent C_{1-4} alkyl;

R_3 represents $-(\text{CH}_2)_p\text{-Cy}^1$, or C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or more R_7 ;

m represents 1 or 2;

25 R_4 represents $-\text{B-R}_8$;

R₅ represents hydrogen, C₁₋₄ alkyl, halogen or C₁₋₄ alkoxy;

R₆ can be attached to any available carbon atom of the phenyl ring and represents halogen or methyl;

n represents 0 or 1;

5 B represents -CONR₉-, -NR₉CO- or -NR₉CONR₉-;

R₇ represents hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, halogen, -NR₁₀R₁₀ or phenyl optionally substituted with one or more groups selected from C₁₋₄ alkyl, halogen, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl and C₁₋₄ haloalkoxy, and additionally two R₇ groups on the same carbon atom can be bonded together to form a -(CH₂)_q- group;

10 R₈ represents C₁₋₆ alkyl or -(CH₂)_p-Cy²;

p represents 0, 1 or 2;

q represents 2, 3, 4, 5 or 6;

Cy¹ represents phenyl, heteroaryl, C₃₋₇ cycloalkyl or heterocyclyl, which can all be optionally substituted with one or more R₁₁;

15 Cy² represents phenyl, heteroaryl or C₃₋₇ cycloalkyl, which can all be optionally substituted with one or more R₁₂;

R₉ and R₁₀ independently represent hydrogen or C₁₋₄ alkyl;

R₁₁ represents halogen, R₁₃, -OR₁₃, -NO₂, -CN, -COR₁₃, -CO₂R₁₃, -CONR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₃, -NR₁₄CONR₁₄R₁₄, -NR₁₄CO₂R₁₃, -NR₁₄SO₂R₁₃, -SR₁₃,

20 -SOR₁₃, -SO₂R₁₃, -SO₂NR₁₄R₁₄, or Cy³;

R₁₂ represents C₁₋₄ alkyl, halogen, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, or Cy³;

R₁₃ represents C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl or C₁₋₄ hydroxyalkyl;

R₁₃' represents hydrogen or R₁₃;

25 R₁₄ represents C₁₋₄ alkyl or C₁₋₄ hydroxyalkyl;

R₁₄' represents hydrogen or R₁₄; and

Cy³ represents phenyl, heteroaryl, C₃₋₇ cycloalkyl or heterocyclyl, which can all be optionally substituted with one or more groups selected from C₁₋₄ alkyl, halogen, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl and C₁₋₄ haloalkoxy.

30

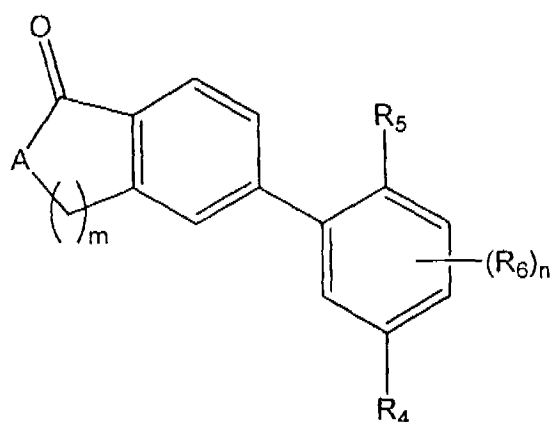
The present invention also relates to the salts and solvates of the compounds of formula I.

Some compounds of formula I can have chiral centres that can give rise to

various stereoisomers. The present invention relates to each of these stereoisomers and also mixtures thereof.

The compounds of formula I are p38 kinase inhibitors and also inhibit the production of cytokines such as TNF- α .

- 5 Thus, another aspect of the invention relates to a compound of general formula I



I

- 10 wherein:

A represents CR_1R_2 or NR_3 ;

R_1 and R_2 independently represent C_{1-4} alkyl;

R_3 represents $-(CH_2)_p-Cy^1$, or C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or more R_7 ;

m represents 1 or 2;

- 15 R_4 represents $-B-R_8$;

R_5 represents hydrogen, C_{1-4} alkyl, halogen or C_{1-4} alkoxy;

R_6 can be attached to any available carbon atom of the phenyl ring and represents halogen or methyl;

n represents 0 or 1;

- 20 B represents $-CONR_9-$, $-NR_9CO-$ or $-NR_9CONR_9-$;

R_7 represents hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halogen, $-NR_{10}R_{10}$ or phenyl optionally substituted with one or more groups selected from C_{1-4} alkyl, halogen, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl and C_{1-4} haloalkoxy, and additionally two R_7 groups on the same carbon atom can be bonded together to form a $-(CH_2)_q-$ group;

- 25 R_8 represents C_{1-6} alkyl or $-(CH_2)_p-Cy^2$;

p represents 0, 1 or 2;

q represents 2, 3, 4, 5 or 6;

Cy¹ represents phenyl, heteroaryl, C₃₋₇ cycloalkyl or heterocyclyl, which can all be optionally substituted with one or more R₁₁;

- 5 Cy² represents phenyl, heteroaryl or C₃₋₇ cycloalkyl, which can all be optionally substituted with one or more R₁₂;

R₉ and R₁₀ independently represent hydrogen or C₁₋₄ alkyl;

R₁₁ represents halogen, R₁₃, -OR₁₃, -NO₂, -CN, -COR₁₃, -CO₂R₁₃, -CONR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₃, -NR₁₄CONR₁₄R₁₄, -NR₁₄CO₂R₁₃, -NR₁₄SO₂R₁₃, -SR₁₃,

- 10 -SOR₁₃, -SO₂R₁₃, -SO₂NR₁₄R₁₄, or Cy³;

R₁₂ represents C₁₋₄ alkyl, halogen, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, or Cy³;

R₁₃ represents C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl or C₁₋₄ hydroxyalkyl;

R₁₃ represents hydrogen or R₁₃;

- 15 R₁₄ represents C₁₋₄ alkyl or C₁₋₄ hydroxyalkyl;

R₁₄ represents hydrogen or R₁₄; and

Cy³ represents phenyl, heteroaryl, C₃₋₇ cycloalkyl or heterocyclyl, which can all be optionally substituted with one or more groups selected from C₁₋₄ alkyl, halogen, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl and C₁₋₄ haloalkoxy,

- 20 for use in therapy.

Another aspect of this invention relates to a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more pharmaceutically acceptable excipients.

- 25 Another aspect of the present invention relates to the use of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of diseases mediated by p38.

Another aspect of the present invention relates to the use of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of diseases mediated by cytokines.

- 30 Another aspect of the present invention relates to the use of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of diseases mediated by TNF- α , IL-1, IL-6 and/or IL-8.

Another aspect of the present invention relates to the use of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disease selected from immune, autoimmune and inflammatory diseases, cardiovascular diseases, infectious diseases, bone resorption disorders, neurodegenerative diseases, proliferative diseases and processes associated with the induction of cyclooxygenase-2.

Another aspect of the present invention relates to the use of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the treatment or prevention of diseases mediated by p38.

Another aspect of the present invention relates to the use of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the treatment or prevention of diseases mediated by cytokines.

Another aspect of the present invention relates to the use of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the treatment or prevention of diseases mediated by TNF- α , IL-1, IL-6 and/or IL-8.

Another aspect of the present invention relates to the use of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the treatment or prevention of a disease selected from immune, autoimmune and inflammatory diseases, cardiovascular diseases, infectious diseases, bone resorption disorders, neurodegenerative diseases, proliferative diseases and processes associated with the induction of cyclooxygenase-2.

Another aspect of the present invention relates to a method of treating or preventing a disease mediated by p38 in a subject in need thereof, especially a human being, which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another aspect of the present invention relates to a method of treating or preventing a disease mediated by cytokines in a subject in need thereof, especially a human being, which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

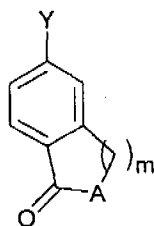
Another aspect of the present invention relates to a method of treating or preventing a disease mediated by TNF- α , IL-1, IL-6 and/or IL-8 in a subject in

need thereof, especially a human being, which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

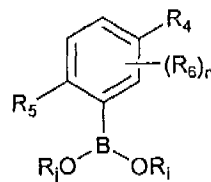
Another aspect of the present invention relates to a method of treating or preventing a disease selected from immune, autoimmune and inflammatory diseases, cardiovascular diseases, infectious diseases, bone resorption disorders, neurodegenerative diseases, proliferative diseases and processes associated with the induction of cyclooxygenase-2 in a subject in need thereof, especially a human being, which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another aspect of the present invention relates to a process for the preparation of a compound of formula I as defined above, which comprises:

(a) reacting a compound of formula II with a compound of formula III



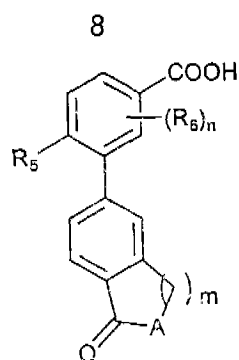
II



III

wherein A, R₄, R₅, R₆, m and n have the meaning described above, Y represents halogen or trifluoromethanesulfonate, and each R_i and R_j represent H or C₁₋₄alkyl or they can be linked together to form together with the B and O atoms a five or six-membered ring which can be optionally substituted by one or more methyl groups; or

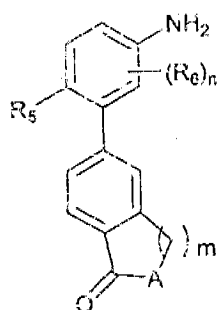
(b) when in a compound of formula I R₄ represents -CONR₈R₉, reacting a compound of formula IV with an amine of formula HNR₈R₉ (V)



IV

wherein A, R₅, R₆, R₈, R₉, m and n have the meaning described above; or

- (c) when in a compound of formula I R₄ represents -NHCOR₈, reacting a
 5 compound of formula VI with an acid of formula R₈COOH (VII)



VI

wherein A, R₅, R₆, R₈, m and n have the meaning described above; or

- 10 (d) when in a compound of formula I R₄ represents -NHCONHR₈, reacting a
 compound of formula VI with an isocyanate of formula R₈NCO (VIII); or
 (e) converting, in one or a plurality of steps, a compound of formula I into another
 compound of formula I.

In the above definitions, the term C_{1-n} alkyl, as a group or part of a group,
 15 means a straight or branched alkyl chain which contains from 1 to n carbon atoms.
 When n is 4, it includes the groups methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl,
 sec-butyl and *tert*-butyl. When n is 6, examples include among others the groups
 methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, *tert*-butyl, pentyl,
 isopentyl, neopentyl and hexyl.

20 A C₁₋₄ haloalkyl group means a group resulting from the replacement of one

or more hydrogen atoms from a C₁₋₄alkyl group with one or more halogen atoms (i.e. fluoro, chloro, bromo or iodo), which can be the same or different. Examples include, among others, trifluoromethyl, fluoromethyl, 1-chloroethyl, 2-chloroethyl, 1-fluoroethyl, 2-fluoroethyl, 2-bromoethyl, 2-iodoethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 5 pentafluoroethyl, 3-fluoropropyl, 3-chloropropyl, 2,2,3,3-tetrafluoropropyl, 2,2,3,3,3-pentafluoropropyl, heptafluoropropyl, 4-fluorobutyl and nonafluorobutyl.

A C₁₋₄ alkoxy group means an alkoxy group having from 1 to 4 carbon atoms, the alkyl moiety having the same meaning as previously defined. Examples include methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy and 10 *tert*-butoxy.

A C₁₋₄ haloalkoxy group means a group resulting from the replacement of one or more hydrogen atoms from a C₁₋₄ alkoxy group with one or more halogen atoms (i.e. fluoro, chloro, bromo or iodo), which can be the same or different. Examples include, among others, trifluoromethoxy, fluoromethoxy, 1-chloroethoxy, 15 2-chloroethoxy, 1-fluoroethoxy, 2-fluoroethoxy, 2-bromoethoxy, 2-iodoethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, pentafluoroethoxy, 3-fluoropropoxy, 3-chloropropoxy, 2,2,3,3-tetrafluoropropoxy, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy, heptafluoropropoxy, 4-fluorobutoxy and nonafluorobutoxy.

A C₁₋₄ hydroxyalkyl group means a group resulting from the replacement of 20 one or more hydrogen atoms from a C₁₋₄ alkyl group with one or more hydroxy groups. Examples include, among others, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, 2-hydroxyethyl, 1,2-dihydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl, 1-hydroxypropyl, 2,3-dihydroxypropyl, 4-hydroxybutyl, 3-hydroxybutyl, 2-hydroxybutyl and 1-hydroxybutyl.

25 A halogen radical means fluoro, chloro, bromo or iodo.

A C₃₋₇ cycloalkyl group means a saturated monocyclic hydrocarbon ring having 3 to 7 carbon atoms, i.e. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl.

The term heteroaryl means an aromatic 5- or 6-membered monocyclic or 8- 30 to 12-membered bicyclic ring which contains from 1 to 4 heteroatoms selected from N, S and O. The heteroaryl group can be linked to the rest of the molecule through any available carbon or nitrogen atom. N atoms in the ring can be optionally oxidized forming N⁺O⁻. The heteroaryl group can be optionally

substituted as disclosed above in the definitions of Cy¹, Cy² and Cy³; if substituted, the substituents can be the same or different and can be placed on any available position in the ring. Examples of heteroaryl groups include among others 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, furyl, imidazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, thiazolyl, thienyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, imidazopyrazinyl, imidazopyridazinyl, imidazopyridinyl, imidazopyrimidinyl, indazolyl, indolyl, isoindolyl, isoquinolyl, naphthiridinyl, pyrazolopyrazinyl, pyrazolopyridinyl, pyrazolopyrimidinyl, purinyl, quinazolyl, quinolyl and quinoxalyl.

A heterocyclyl group means a 3- to 7-membered monocyclic carbocyclic ring or an 8- to 12-membered bicyclic carbocyclic ring which can be saturated or partially unsaturated (i.e. non-aromatic) and which contains from 1 to 4 heteratoms selected from N, S and O, and wherein said ring can be linked to the rest of the molecule through any available carbon or nitrogen atom. Additionally, one or more C or S atoms in the ring can be optionally oxidized, forming CO, SO or SO₂ groups. The heterocyclyl group can be optionally substituted as disclosed above in the definitions of Cy¹ and Cy³; if substituted, the substituents can be the same or different and can be placed on any available position in the ring. Preferably, the heterocyclyl is a 3- to 7-membered monocyclic ring. More preferably, the heterocyclyl ring has 5 or 6 ring atoms. Examples of heterocyclyl groups include, but are not limited to, aziridinyl, oxiranyl, oxetanyl, imidazolidinyl, isothiazolidinyl, isoxazolidinyl, oxazolidinyl, pyrazolidinyl, pyrrolidinyl, thiazolidinyl, dioxanyl, morpholyl, piperazinyl, piperidinyl, pyranyl, tetrahydropyranyl, azepinyl, oxazinyl, oxazolinyl, pyrrolinyl, thiazolinyl, pyrazolinyl, imidazolinyl, isoxazolinyl, isothiazolinyl, tetrahydroisoquinolyl, 2-oxo-pyrrolidinyl, 2-oxo-piperidinyl, 4-oxo-piperidinyl, 2-oxopiperazinyl, 2(1H)-pyridonyl, 2(1H)-pyrazinonyl, 2(1H)-pyrimidinonyl, 2(1H)-pyridazinonyl and phthalimidyl.

In the previous definition of heteroaryl, when the specified examples refer to a bicycle in general terms, all possible dispositions of the atoms are included. For example, the term pyrazolopyridinyl is to be understood as including groups such as 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, 1H-pyrazolo[3,4-c]pyridinyl, 1H-pyrazolo[4,3-c]pyridinyl and 1H-pyrazolo[4,3-b]pyridinyl; the term

imidazopyrazinyl is to be understood as including groups such as 1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyrazinyl, imidazo[1,2-*a*]pyrazinyl and imidazo[1,5-*a*]pyrazinyl and the term pyrazolopyrimidinyl is to be understood as including groups such as 1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidinyl, 1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidinyl, pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidinyl and pyrazolo[1,5-*c*]pyrimidinyl.

The expression "optionally substituted with one or more" means that a group can be substituted with one or more, preferably with 1, 2, 3 or 4 substituents, more preferably with 1 or 2 substituents, provided that said group has enough positions available susceptible of being substituted. When present, said substituents can be the same or different and can be placed on any available position.

In a compound of formula I, the group R₆ can be absent (n=0) or present (n=1). When R₆ is present, it can be placed on any available position on the phenyl ring.

When in a definition of a substituent two or more groups bearing the same numbering are shown (e.g. -NR₉CONR₉-, -NR₁₀R₁₀-, -NR₁₄CONR₁₄R₁₄-, etc), this does not mean that they have to be identical. Each of them is independently selected from the list of possible meanings provided for that group, and therefore they can be the same or different.

The invention thus relates to the compounds of formula I as defined here above.

In another embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein A represents CR₁R₂.

In another embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein A represents NR₃.

In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein m is 1.

In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein m is 2.

In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein A represents CR₁R₂ and m is 1.

In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein A represents NR₃ and m is 1.

In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein R_1 is identical to R_2 .

In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein R_1 is identical to R_2 and both represent methyl.

5 In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein p is 0 or 1.

In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein p in R_3 is 0 or 1.

10 In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein p in R_8 is 0 or 1.

In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein R_3 represents $-(CH_2)_p-Cy^1$.

In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein R_3 represents $-(CH_2)_p-Cy^1$ and p in R_3 is 0.

15 In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein R_3 represents $-(CH_2)_p-Cy^1$, p in R_3 is 0 and Cy^1 represents phenyl or heteroaryl, which can all be optionally substituted with one or more R_{11} .

In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein R_3 represents $-(CH_2)_p-Cy^1$, p in R_3 is 0 and Cy^1 represents phenyl, which
20 can be optionally substituted with one or more R_{11} .

In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein R_3 represents $-(CH_2)_p-Cy^1$, p in R_3 is 0 and Cy^1 represents phenyl substituted with one hydroxy group and which can optionally be further substituted with one or more groups selected from R_{11} .

25 In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein R_5 represents C_{1-4} alkyl, halogen or C_{1-4} alkoxy.

In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein R_5 represents methyl, halogen or methoxy.

In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I
30 wherein R_5 represents methyl or halogen.

In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein n is 0.

In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein B represents -CONH-, -NHCO- or -NHCONH-.

In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein B represents -CONH- or -NHCO-.

5 In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein B represents -CONR₉-.

In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein R₈ represents -(CH₂)_p-Cy².

10 In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein R₈ represents -(CH₂)_p-Cy² and Cy² represents C₃₋₇ cycloalkyl.

In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein B represents -CONR₉- and R₈ represents -(CH₂)_p-Cy².

15 In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein B represents -CONR₉-, R₈ represents -(CH₂)_p-Cy² and Cy² represents C₃₋₇ cycloalkyl.

In a further embodiment, the invention relates to compounds of formula I wherein B represents -CONH- and R₈ represents cyclopropyl.

Furthermore, the present invention covers all possible combinations of particular and preferred groups described hereinabove.

20 In a further embodiment, the invention relates to compounds according to formula I above which provide more than 50% inhibition of p38 activity at 10 μM, more preferably at 1 μM and still more preferably at 0.1 μM, in a p38 assay such as the ones described in Example 15.

25 In a further embodiment, the invention relates to a compound according to formula I selected from:

N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(1-oxo-2-phenyl-2,3-dihydroisoindol-5-yl)benzamide;

N-Cyclopropylmethyl-4-methyl-3-(1-oxo-2-phenyl-2,3-dihydroisoindol-5-yl)benzamide;

3-(2-Benzyl-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl)-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide;

30 3-(2-Benzyl-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl)-N-cyclopropylmethyl-4-methylbenzamide;

N-Cyclopropyl-3-[2-(2,2-dimethyl-3-hydroxypropyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;

- N-Cyclopropyl-3-[2-(1-hydroxymethylcyclopentyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
- (1S,2S)-N-Cyclopropyl-3-[2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-2-phenylethyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
- 5 trans-N-Cyclopropyl-3-[2-(1-hydroxycyclohex-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
- N-Cyclopropyl-3-[2-(2-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
- N-Cyclopropyl-3-[2-(2-hydroxy-5-sulfamoylphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
- 10 N-Cyclopropyl-3-[2-(3-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
- N-Cyclopropyl-3-[2-(2-hydroxy-6-methylphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
- 15 N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(1-oxo-2-(thiazol-2-yl)-2,3-dihydroisoindol-5-yl)benzamide;
- N-Cyclopropyl-3-[2-(4-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
- 4-Chloro-N-cyclopropyl-3-[2-(2-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]benzamide;
- 20 N-Cyclopropyl-3-[2-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
- N-Cyclopropyl-3-[2-(4-chloro-2-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
- 25 N-Cyclopropyl-3-(2-(2-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl)-4-methoxybenzamide;
- N-Cyclopropyl-3-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylbenzamide;
- N-Cyclopropylmethyl-3-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylbenzamide;
- N-Butyl-3-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylbenzamide;
- 30 3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methyl-N-phenylbenzamide;
- 3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methyl-N-(pyridin-4-yl)benzamide;
- 3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-N-isopropyl-4-methylbenzamide;
- 3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methyl-N-(thiazol-2-yl)benzamide;

- 3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methyl-N-[3-(morpholin-4-yl)phenyl]benzamide;
3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methyl-N-[3-(pyridin-2-yl)phenyl]benzamide;
N-Benzyl-3-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylbenzamide;
N-Cyclopropyl-3-(2-ethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-4-
5 methylbenzamide;
3-(2-Benzyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-cyclopropyl-4-
methylbenzamide;
3-(2-Benzyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-cyclopropylmethyl-4-
methylbenzamide;
10 3-[2-(2-Chlorophenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-cyclopropyl-4-
methylbenzamide;
N-Cyclopropyl-3-(2,2-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-6-yl)-4-
methylbenzamide;
N-Cyclopropylmethyl-3-(2,2-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-6-yl)-4-
15 methylbenzamide;
N-Cyclopropyl-3-[2-(2-hydroxyethyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-
methylbenzamide;
N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(1-oxo-2-(pyridin-4-ylmethyl)-2,3-dihydroisoindol-5-
yl)benzamide;
20 N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[2-(3-nitrobenzyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-
yl]benzamide;
3-[2-(3-Cyanophenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-N-cyclopropyl-4-
methylbenzamide;
N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[2-(3-(morpholin-4-yl)phenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-
25 5-yl]benzamide;
3-(2-(Biphenyl-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl)-N-cyclopropyl-4-
methylbenzamide;
N-Cyclopropyl-3-[2-(3-hydroxypropyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-
methylbenzamide;
30 N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[2-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-
yl]benzamide;
N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[1-oxo-2-(2-pyridin-3-ylethyl)-2,3-dihydroisoindol-5-
yl]benzamide;

- N-Cyclopropyl-3-[2-(indazol-6-yl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
N-Cyclopropyl-3-[2-(indol-5-yl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
3-[2-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide;
5 N-Cyclopropyl-3-[2-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
N-Cyclopropyl-3-[2-ethyl-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
N-Cyclopropyl-3-[2-(3-methoxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
10 N-Cyclopropyl-5-fluoro-3-[2-(2-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
N-Cyclopropyl-5-fluoro-3-[2-(2,2-dimethyl-3-hydroxypropyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
15 2-Cyclopropyl-N-[4-methyl-3-(1-oxo-2-phenyl-2,3-dihydroisoindol-5-yl)phenyl]acetamide;
N-[4-Methyl-3-(1-oxo-2-phenyl-2,3-dihydroisoindol-5-yl)phenyl]furan-3-carboxamide;
N-[3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]cyclopropylcarboxamide;
20 2-Cyclopropyl-N-[3-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]acetamide;
2-Chloro-N-[3-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]isonicotinamide;
N-[3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]thiophene-3-carboxamide;
N-[3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]furan-3-carboxamide;
N-[3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]-2-(pyrrolidin-1-yl)isonicotinamide;
25 N-[3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]-2-(morpholin-4-yl)isonicotinamide;
1-Benzyl-1-[3-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]urea;
1-[3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]-3-isopropylurea;
30 3-[2-(3-Aminobenzyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide;
N-Cyclopropyl-3-[2-(3-methanesulfonylaminobenzyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide; and

3-(2-Benzyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-cyclopropylbenzamide.

The compounds of the present invention may contain one or more basic nitrogens and may, therefore, form salts with organic or inorganic acids. Examples of these salts include: salts with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, nitric acid, perchloric acid, sulfuric acid or phosphoric acid; and salts with organic acids such as methanesulfonic acid, trifluoromethanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, *p*-toluenesulfonic acid, fumaric acid, oxalic acid, acetic acid, maleic acid, ascorbic acid, citric acid, lactic acid, tartaric acid, malonic acid, glycolic acid, succinic acid and propionic acid, among others. Some of the compounds of the present invention may contain one or more acidic protons and, therefore, they may also form salts with bases. Examples of these salts include: salts with inorganic cations such as sodium, potassium, calcium, magnesium, lithium, aluminium, zinc, etc; and salts formed with pharmaceutically acceptable amines such as ammonia, alkylamines, hydroxylalkylamines, lysine, arginine, *N*-methylglucamine, procaine and the like.

There is no limitation on the type of salt that can be used, provided that these are pharmaceutically acceptable when they are used for therapeutic purposes. The term pharmaceutically acceptable salt represents those salts which are, according to medical judgement, suitable for use in contact with the tissues of humans and other mammals without undue toxicity, irritation, allergic response and the like. Pharmaceutically acceptable salts are well known in the art.

The salts of a compound of formula I can be obtained during the final isolation and purification of the compounds of the invention or can be prepared by treating a compound of formula I with a sufficient amount of the desired acid or base to give the salt in the conventional manner. The salts of the compounds of formula I can be converted into other salts of the compounds of formula I by ion exchange using ionic exchange resins.

The compounds of formula I and their salts may differ in some physical properties but they are equivalent for the purposes of the present invention. All salts of the compounds of formula I are included within the scope of the invention.

The compounds of the present invention may form complexes with solvents in which they are reacted or from which they are precipitated or crystallized. These

complexes are known as solvates. As used herein, the term solvate refers to a complex of variable stoichiometry formed by a solute (a compound of formula I or a salt thereof) and a solvent. Examples of solvents include pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol and the like. A complex with water is known as a hydrate. Solvates of compounds of the invention (or salts thereof), including hydrates, are included within the scope of the invention.

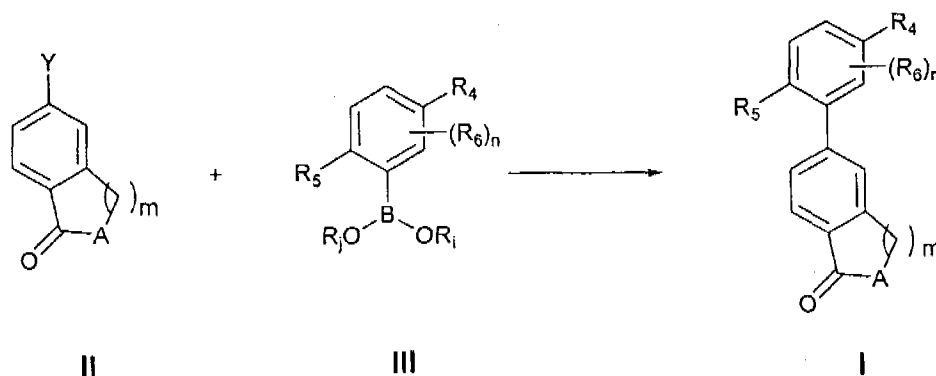
Some of the compounds of the present invention may exist as several diastereoisomers and/or several optical isomers. Diastereoisomers can be separated by conventional techniques such as chromatography or fractional crystallization. Optical isomers can be resolved by conventional techniques of optical resolution to give optically pure isomers. This resolution can be carried out on any chiral synthetic intermediate or on products of general formula I. Optically pure isomers can also be individually obtained using enantiospecific synthesis. The present invention covers all individual isomers as well as mixtures thereof (for example racemic mixtures or mixtures of diastereomers), whether obtained by synthesis or by physically mixing them.

The compounds of formula I can be obtained by following the processes described below. As it will be obvious to one skilled in the art, the exact method used to prepare a given compound may vary depending on its chemical structure. Moreover, in some of the processes described below it may be necessary or advisable to protect the reactive or labile groups by conventional protective groups. Both the nature of these protective groups and the procedures for their introduction or removal are well known in the art (see for example Greene T.W. and Wuts P.G.M, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3rd edition, 1999). As an example, as protective groups of an amino function *tert*-butoxycarbonyl (Boc) or benzyl (Bn) groups can be used. The carboxyl groups can be protected for example in the form of C₁₋₄ alkyl esters or arylalkyl esters, such as benzyl, while the hydroxyl groups can be protected for example with tetrahydropyranyl (THP) or benzyl (Bn) groups. Whenever a protective group is present, a later deprotection step will be required, which can be performed under standard conditions in organic synthesis, such as those described in the above-mentioned reference.

Unless otherwise stated, in the methods described below the meanings of

the different substituents are the meanings described above with regard to a compound of general formula I.

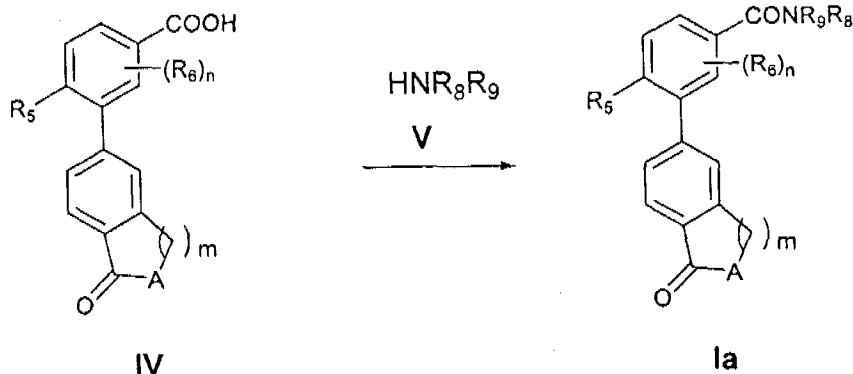
Most of the compounds of formula I can be obtained by reacting a compound of formula II with a compound of formula III, as shown in the following scheme:



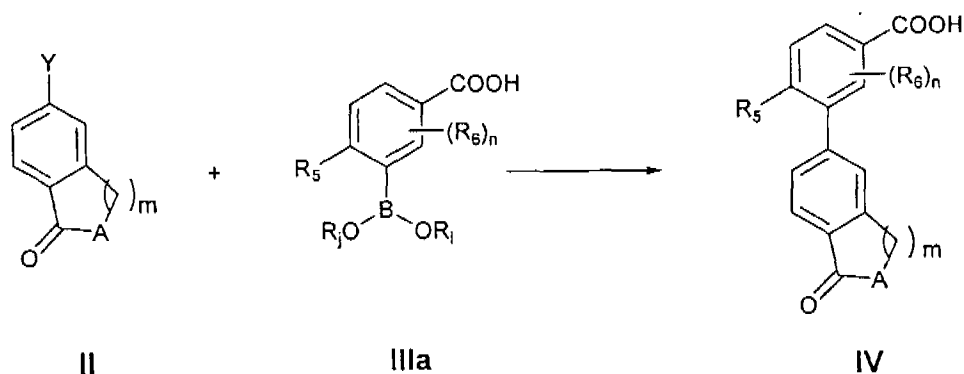
wherein A, R₄, R₅, R₆, m and n have the meaning described above in connection with a compound of general formula I, Y represents halogen, preferably bromo, or trifluoromethanesulfonate, and each R_i and R_j represent H or C₁₋₄alkyl or they can be linked together to form together with the B and O atoms a five or six-membered ring which can be optionally substituted by one or more methyl groups. This reaction is carried out in the presence of a base, such as K₂CO₃, Na₂CO₃, CsF or K₃PO₄, and a palladium catalyst, such as Pd(PPh₃)₄, in a solvent such as dimethoxyethane, dioxane, diglyme or dimethylformamide, optionally in the presence of water, and heating, preferably at reflux.

Alternatively, a compound of formula I wherein R₄ = -CONR₉R₈ (Ia) can be obtained from a compound of formula IV and an amine of formula V, as shown in the following scheme:

20



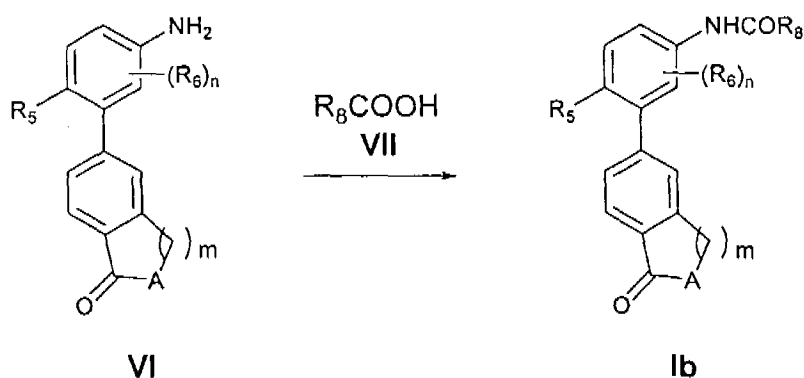
- wherein A, R₅, R₆, R₈, R₉, m and n have the meaning described above. This reaction is carried out in the presence of an activating agent such as (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate, *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride or *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide and 1-hydroxybenzotriazol, and in the presence of a base such as *N,N*-diisopropylethylamine or *N*-methylmorpholine and in a suitable solvent such as dimethylformamide. Alternatively, the reaction can be carried out by conversion of the carboxylic acid of formula IV into an acyl chloride, by using standard conditions in organic synthesis, followed by conversion of the latter into the amide of formula Ia by reaction with an amine of formula V in the presence of a base such as triethylamine, in a suitable solvent such as for example dichloromethane, and cooling, preferably at 0 °C.
- Compounds of formula IV can be obtained by reacting a compound of formula II with a compound of formula IIIa, as shown in the following scheme:



- wherein A, R₅, R₆, m, n, Y, R_i and R_j have the meaning described above. This

reaction is carried out under the same conditions described above for the preparation of compounds I from compounds II and III.

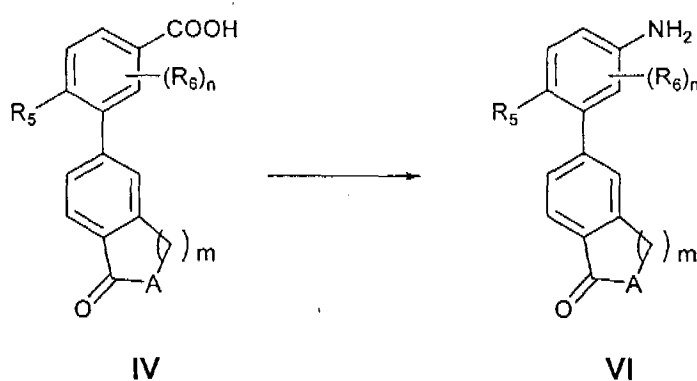
The compounds of formula I wherein $R_4 = -NHCOR_8$ (**Ib**) can be obtained from a compound of formula VI and an acid of formula VII, as shown in the following scheme:



wherein A, R_5 , R_6 , R_8 , m and n have the meaning described above. This reaction is carried out under the same conditions described above for the preparation of compounds Ia from compounds IV and V.

The compounds of formula I wherein $R_4 = -NR_9COR_8$ and $R_9 = C_{1-4}$ alkyl may be obtained from the corresponding compound of formula Ib by alkylation under basic conditions, following standard procedures.

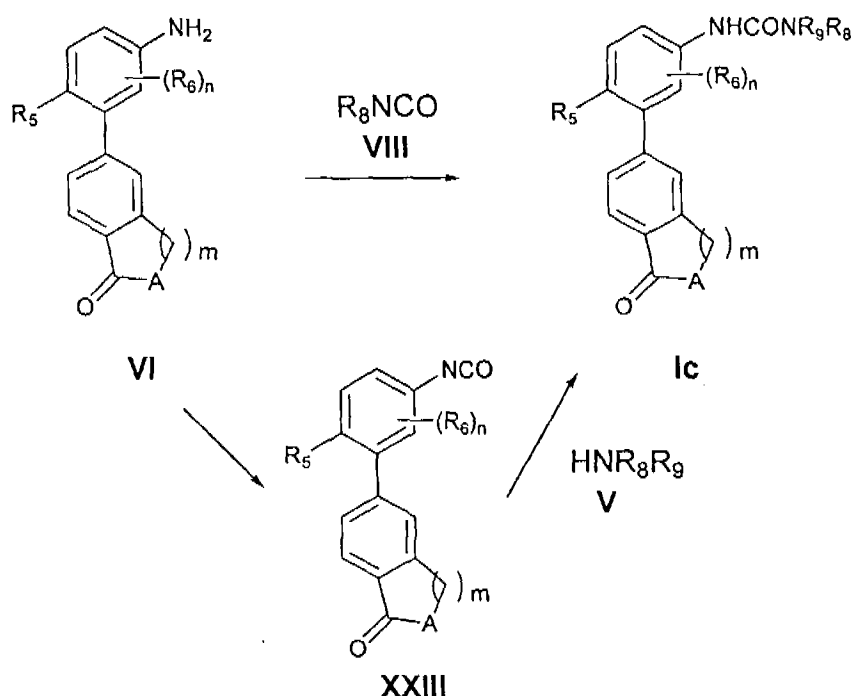
Compounds of formula VI can be obtained from compounds of formula IV, as shown in the following scheme:



wherein A, R_5 , R_6 , m and n have the meaning described above. This reaction can

be carried out under standard Curtius conditions, for example by treatment with diphenylphosphorylazide, in the presence of a base, such as for example triethylamine, in a suitable solvent, such as dimethylformamide and at a suitable temperature, preferably 100 °C, followed by aqueous treatment.

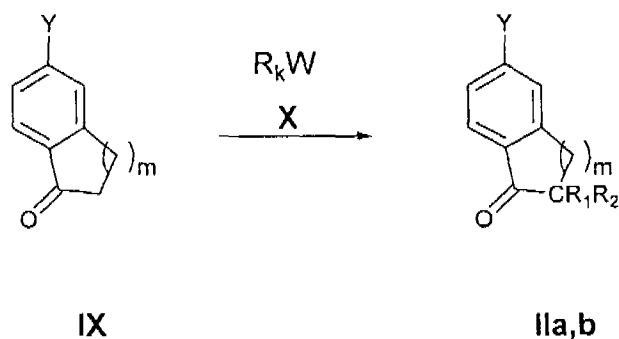
- 5 The compounds of formula I wherein $R_4 = -NHCONR_9R_8$ (Ic) can be obtained from a compound of formula VI, as shown in the following scheme:



- 10 wherein A, R_5 , R_6 , R_8 , R_9 , m and n have the meaning described above. The compounds of formula Ic wherein $R_9 = H$ can be obtained by reaction of compound VI with an isocyanate of formula VIII. This reaction is carried out in a suitable solvent, such as dimethylformamide, and at a suitable temperature comprised between room temperature and the temperature of the boiling point of the solvent. Alternatively, a compound of formula Ic can be obtained from a compound of formula VI by a two step sequence which involves converting the amine into the corresponding isocyanate (XXIII) with triphosgene, in the presence of a base such as *N,N*-diisopropylethylamine, triethylamine or *N*-methylmorpholine, in a suitable solvent such as acetonitrile or a halogenated hydrocarbon such as chloroform or dichloromethane; and then reacting the
- 15
- 20

resulting isocyanate **XXIII** with an amine of formula **V** in a suitable solvent, such as the solvent used in the first step.

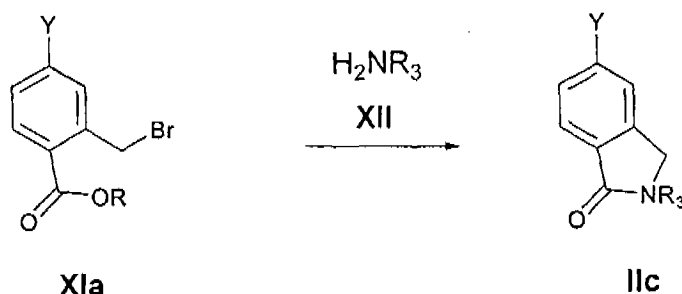
Compounds of formula **II** wherein $A = CR_1R_2$ (**IIa**: $A = CR_1R_2$, $m = 1$; **IIb**: $A = CR_1R_2$, $m = 2$) and Y represents halogen can be obtained by reacting a compound of formula **IX** with an alkylating agent of formula **X**, as shown in the following scheme:



wherein R_1 , R_2 and m have the meaning described above, Y represents halogen, preferably bromo, R_k represents R_1 or R_2 and W represents halogen or alkylsulfonate, preferably iodo. This reaction can be carried out in the presence of a base such as sodium hydride, in a suitable solvent such as toluene, tetrahydrofuran or dimethylformamide, and at a temperature comprised between room temperature and the temperature of the boiling point of the solvent. When $R_1 \neq R_2$, this reaction is carried out in a two-step sequence that involves alkylating a compound of formula **IX** with an alkylating agent R_1W to give a mono-alkylated intermediate and then reacting this intermediate with a second alkylating agent R_2W to yield the compound of formula **IIa,b**.

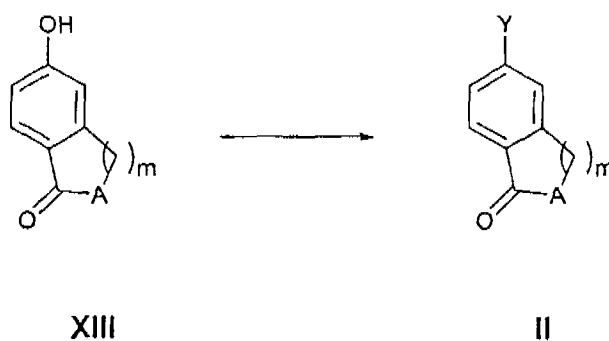
Compounds of formula **II** wherein $A = NR_3$ and $m = 1$ (**IIc**) can be obtained by reacting a compound of formula **XIa** with an amine of formula **XII**, as shown in the following scheme:

24



wherein R_3 has the meaning described above, R represents C_{1-4} alkyl and Y represents halogen, preferably bromo. This reaction can be carried out in a suitable solvent such as methanol, ethanol or dimethylformamide, optionally in the presence of a base such as a tertiary amine (like triethylamine or *N,N*-diisopropylethylamine), sodium carbonate or potassium carbonate, and at a temperature comprised between room temperature and the temperature of the boiling point of the solvent. Alternatively, this reaction can be carried out in a two-step sequence that involves bromo displacement from a compound of formula **XIa** by the amine **XII** in a suitable solvent such as methanol, ethanol or dimethylformamide, to yield an intermediate aminoester, and final cyclization to the compound of formula **IIc** by heating in acetic acid or polyphosphoric acid.

Compounds of formula **II** wherein Y represents trifluoromethanesulfonate can be obtained starting from a compound of formula **XIII**, as shown in the following scheme:

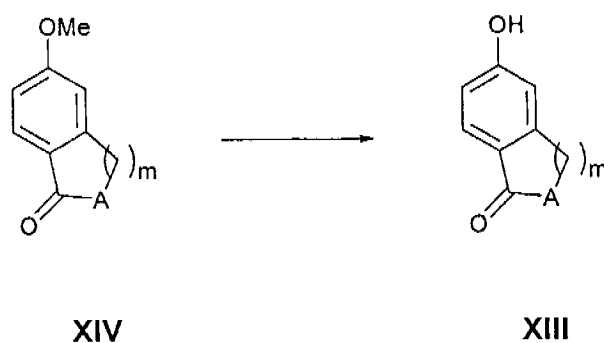


wherein A and m have the meaning described above and Y represents trifluoromethanesulfonate. This reaction can be carried out in the presence of a suitable sulfonylating agent such as trifluoromethanesulfonic anhydride or trifluoromethanesulfonyl chloride, in a suitable solvent such as pyridine or

dichloromethane, in the presence of a base such as pyridine or triethylamine, and at a suitable temperature comprised between 0 °C and room temperature.

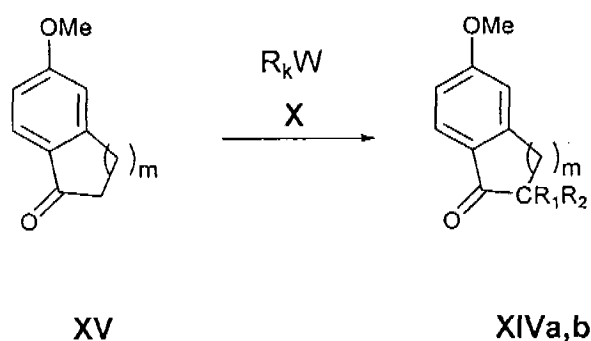
Compounds of formula **XIII** can be obtained starting from a compound of formula **XIV**, as shown in the following scheme:

5



wherein A and m have the meaning described above. This reaction can be carried out in the presence of a strong acid, such as 48% HBr, and at a suitable temperature comprised between room temperature and the temperature of the boiling point of the solvent, or in the presence of a Lewis acid such as boron tribromide, in a suitable solvent such as dichloromethane, and at a temperature comprised preferably between -78 °C and room temperature.

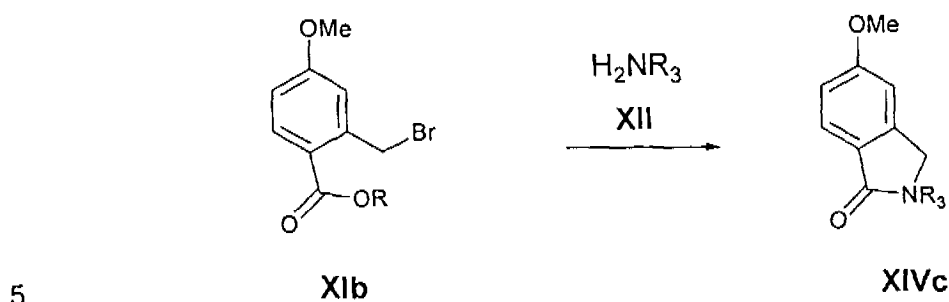
Compounds of formula **XIV** wherein A = CR₁R₂ (**XIVa**: A = CR₁R₂, m = 1; **XIVb**: A = CR₁R₂, m = 2) can be obtained by reaction of compounds of formula **XV** under the same conditions previously described for the conversion of a compound of formula **IX** into a compound of formula **IIa,b**, as shown in the following scheme:



20

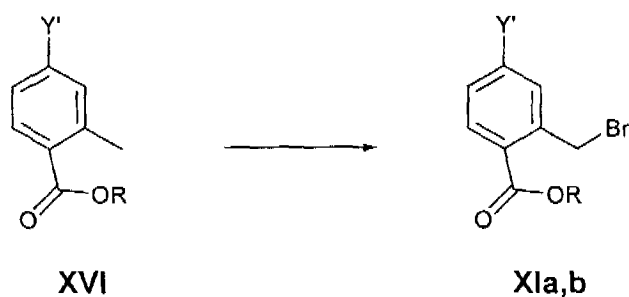
wherein R₁, R₂ and m have the meaning described above.

Compounds of formula **XIV** wherein $A = NR_3$ and $m = 1$ (**XIVc**) can be obtained by reacting a compound of formula **XIb** with an amine of formula **XII**, as shown in the following scheme:



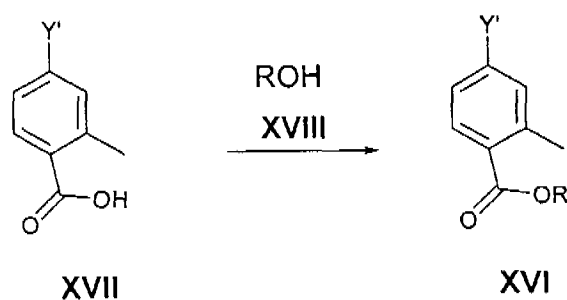
wherein R and R_3 have the meaning described above. This reaction can be carried out under the same reaction conditions described above for the preparation of compounds **IIc** from **XIa**.

10 Compounds of formula **XIa,b** can be obtained starting from a compound of formula **XVI**, as shown in the following scheme:



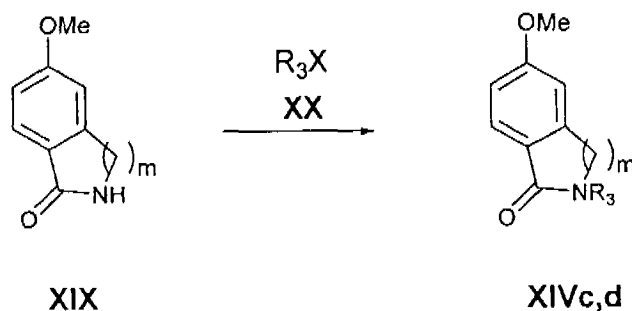
15 wherein R has the meaning described above and Y' represents halogen, preferably bromo, or methoxy. This reaction can be carried out in the presence of a suitable halogenating agent, such as *N*-bromosuccinimide, optionally in the presence of a radical initiator such as 2,2'-azobis(2-methylbutyronitrile) or benzoyl peroxide, in a suitable solvent such as CCl_4 , $CHCl_3$, acetonitrile or chlorobenzene,
20 and at a suitable temperature comprised between room temperature and the temperature of the boiling point of the solvent, optionally irradiating the mixture.

Compounds of formula **XVI** can be obtained by reacting a carboxylic acid of formula **XVII** with an alcohol of formula **XVIII**, as shown in the following scheme:



wherein R has the meaning described above and Y' represents halogen, preferably bromo, or methoxy. This reaction can be carried out in the presence of an inorganic acid such as concentrated sulfuric acid, using the alcohol of formula XVIII as the solvent, and at a suitable temperature comprised between room temperature and the temperature of the boiling point of the solvent. Alternatively, a compound of formula XVII can be converted into the corresponding acyl chloride by using standard conditions and then the latter can be converted into the corresponding ester of formula XVI by reaction with an alcohol of formula XVIII, in the presence of a base such as triethylamine, in a suitable solvent such as for example dichloromethane, and at a suitable temperature comprised between 0 °C and room temperature.

Compounds of formula XIV wherein A= NR₃ (XIVc: m= 1; XIVd: m= 2) can be obtained starting from a compound of formula XIX, as shown in the following scheme:



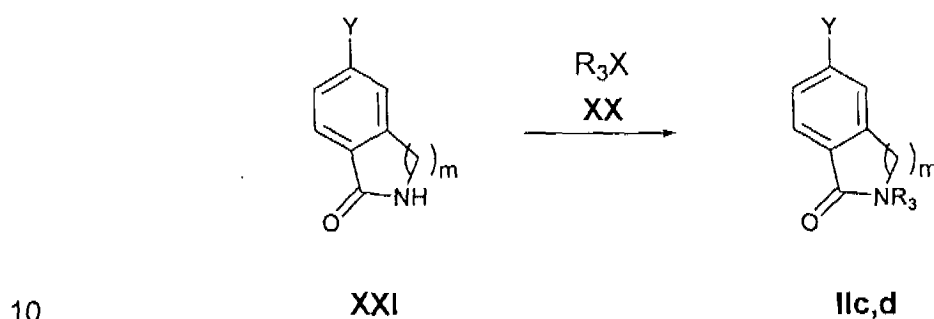
wherein R₃ and m have the meaning described above. When R₃ is an alkyl-type group, this reaction can be carried out by treatment with an alkylating agent such as a halide or alkylsulfonate of formula XX, preferably an alkyl iodide, in the presence of a base such as sodium hydride, in a suitable solvent such as toluene,

32
3-

tetrahydrofuran or dimethylformamide, and at a temperature comprised between room temperature and the temperature of the boiling point of the solvent. When R_3 is a phenyl or heteroaryl group, this reaction can be carried out by reaction with an halide of formula **XX**, preferably a bromide, in the presence of a base, such as

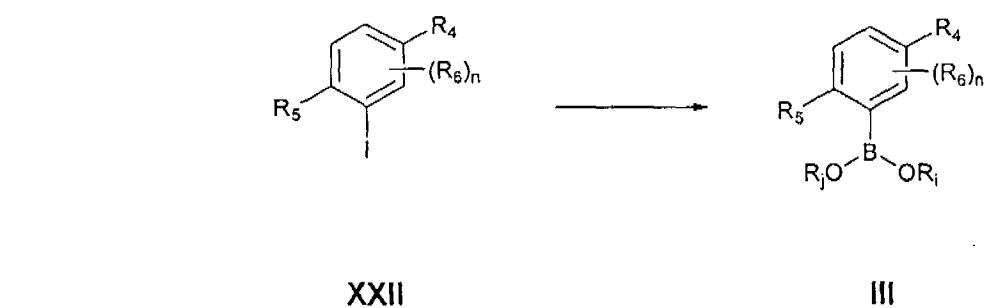
5 K_2CO_3 , Na_2CO_3 or K_3PO_4 , and a copper catalyst, such as copper(I) iodide, in a solvent such as *N*-methylpyrrolidone and heating, preferably at reflux.

Alternatively, compounds of formula **II** wherein $A = NR_3$ (**IIc**: $m = 1$; **IId**: $m = 2$) can be obtained in an analogous manner starting from a compound of formula **XXI**, as shown in the following scheme:



wherein R_3 and m have the meaning described above and Y represents halogen, preferably bromo. This reaction is carried out under the same reaction conditions described above for the preparation of compounds **XIVc,d** from **XIX**.

15 Compounds of formula **III** are either commercially available or can be obtained starting from a compound of formula **XXII**, as shown in the following scheme:



wherein A , R_4 , R_5 , R_6 , n , R_i and R_j have the meaning described above. This reaction is carried out in the presence of a boron reagent such as

33
33

bis(pinacolato)diboron, a palladium catalyst such as [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloro-palladium (II) and a base such as potassium acetate, in a suitable solvent such as dimethylformamide, dimethoxyethane or dioxane, and at a suitable temperature, comprised between
5 room temperature and the temperature of the boiling point of the solvent, preferably heating; or alternatively in the presence of a trialkylborate and a strong base, such as butyllithium, in a suitable solvent such as tetrahydrofuran, and at a suitable temperature, preferably cooling at -78 °C, optionally followed by hydrolysis of the boronic ester to yield the corresponding boronic acid.

10 Compounds of formulae V, VII, VIII, IX, X, XII, XV, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI and XXII are commercially available or can be prepared by methods widely described in the literature, and can be conveniently protected.

Furthermore, some compounds of the present invention can also be obtained from other compounds of formula I by appropriate conversion reactions
15 of functional groups in one or several steps, using well-known reactions in organic chemistry under the reported standard experimental conditions.

Such interconversions can be carried out upon groups R₃ or R₄ and include, for example:

the conversion of a nitro group into an amine by reaction with a reducing
20 agent such as hydrogen in the presence of a Pd catalyst such as Pd on activated carbon or a metal reducing agent such as tin (II) chloride or iron, in a suitable solvent such as methanol, ethanol or acetic acid;

the conversion of an amine into a sulfonamide by reaction with a sulfonyl halide, such as sulfonyl chloride, optionally in the presence of catalytic amounts of
25 a base such as 4-dimethylaminopyridine, in a suitable solvent such as dioxane, chloroform, dichloromethane or pyridine, optionally in the presence of a base such as triethylamine or pyridine;

the conversion of an amine into an amide, carbamate or urea under standard conditions, for example following the methods disclosed above;

30 the conversion of an aromatic halide into an aromatic amine by reaction with an amine, optionally in the presence of a suitable solvent, and preferably heating;

the alkylation of an amide by treatment with an alkylating agent under basic

conditions.

Some of these interconversion reactions are explained in greater detail in the examples.

As it will be obvious to those skilled in the art, these interconversion
5 reactions can be carried out upon the compounds of formula I as well as upon any suitable synthesis intermediate thereof.

As mentioned previously, the compounds of the present invention act as p38 kinase inhibitors, inducing the reduction of proinflammatory cytokines. Therefore, the compounds of the invention are expected to be useful to treat or
10 prevent diseases in which p38 plays a role in mammals, including human beings. This includes diseases caused by overproduction of cytokines such as TNF- α , IL-1, IL-6 or IL-8. These diseases include, but are not limited to, immune, autoimmune and inflammatory diseases, cardiovascular diseases, infectious diseases, bone resorption disorders, neurodegenerative diseases, proliferative
15 diseases and processes associated with cyclooxygenase-2 induction. Preferred diseases to be treated or prevented with the compounds of the invention are immune, autoimmune and inflammatory diseases.

As an example, immune, autoimmune and inflammatory diseases that can be treated or prevented with the compounds of the present invention include
20 rheumatic diseases (e.g. rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, infectious arthritis, progressive chronic arthritis, deforming arthritis, osteoarthritis, traumatic arthritis, gouty arthritis, Reiter's syndrome, polychondritis, acute synovitis and spondylitis), glomerulonephritis (with or without nephrotic syndrome), autoimmune hematologic disorders (e.g. hemolytic anemia, aplastic anemia, idiopathic thrombocytopenia
25 and neutropenia), autoimmune gastritis and autoimmune inflammatory bowel diseases (e.g. ulcerative colitis and Crohn's disease), host versus graft disease, allograft rejection, chronic thyroiditis, Graves' disease, scleroderma, diabetes (type I and type II), active hepatitis (acute and chronic), primary biliary cirrhosis, myasthenia gravis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, psoriasis,
30 atopic dermatitis, contact dermatitis, eczema, skin sunburns, chronic renal insufficiency, Stevens-Johnson syndrome, idiopathic sprue, sarcoidosis, Guillain-Barré syndrome, uveitis, conjunctivitis, keratoconjunctivitis, otitis media, periodontal disease, pulmonary interstitial fibrosis, asthma, bronchitis, rhinitis,

sinusitis, pneumoconiosis, pulmonary insufficiency syndrome, pulmonary emphysema, pulmonary fibrosis, silicosis, chronic inflammatory pulmonary disease (e.g. chronic obstructive pulmonary disease) and other inflammatory or obstructive diseases of the airways.

5 Cardiovascular diseases that can be treated or prevented include, among others, myocardial infarction, cardiac hypertrophy, cardiac insufficiency, ischaemia-reperfusion disorders, thrombosis, thrombin-induced platelet aggregation, acute coronary syndromes, atherosclerosis and cerebrovascular accidents.

10 Infectious diseases that can be treated or prevented include, among others, sepsis, septic shock, endotoxic shock, sepsis by Gram-negative bacteria, shigellosis, meningitis, cerebral malaria, pneumonia, tuberculosis, viral myocarditis, viral hepatitis (hepatitis A, hepatitis B and hepatitis C), HIV infection, retinitis caused by cytomegalovirus, influenza, herpes, treatment of infections
15 associated with severe burns, myalgias caused by infections, cachexia secondary to infections, and veterinary viral infections such as lentivirus, caprine arthritic virus, visna-maedi virus, feline immunodeficiency virus, bovine immunodeficiency virus or canine immunodeficiency virus.

Bone resorption disorders that can be treated or prevented include
20 osteoporosis, osteoarthritis, traumatic arthritis and gouty arthritis, as well as bone disorders related with multiple myeloma, bone fracture and bone grafting and, in general, all these processes wherein it is necessary to induce osteoblastic activity and increase bone mass.

Neurodegenerative diseases that can be treated or prevented include
25 Alzheimer's disease, Parkinson's disease, cerebral ischaemia and traumatic neurodegenerative disease, among others.

Proliferative diseases that can be treated or prevented include
endometriosis, solid tumors, acute and chronic myeloid leukemia, Kaposi sarcoma, multiple myeloma, metastatic melanoma and angiogenic disorders such
30 as ocular neovascularisation and infantile haemangioma.

p38 kinase inhibitors also inhibit the expression of proinflammatory proteins such as cyclooxygenase-2 (COX-2), the enzyme responsible for prostaglandin production. Therefore, the compounds of the present invention can also be used

to treat or prevent diseases mediated by COX-2 and especially to treat processes with edema, fever and neuromuscular pain such as cephalaea, pain caused by cancer, tooth pain, arthritic pain, hyperalgesia and allodynia.

- In vitro and in vivo assays to determine the ability of a compound to inhibit p38 activity are well known in the art. For example, a compound to be tested can be contacted with the purified p38 enzyme to determine whether inhibition of p38 activity occurs. Alternatively, cell-based assays can be used to measure the ability of a compound to inhibit the production of cytokines such as TNFalpha, e.g. in stimulated peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) or other cell types.
- 10 Detailed disclosure of assays that can be used to test the biological activity of the compounds of the invention as p38 inhibitors can be found below (see Example 15).

- For selecting active compounds, testing at 10 μ M must result in an activity of more than 50% inhibition in at least one of the tests provided in Example 15.
- 15 More preferably, compounds should exhibit more than 50% inhibition at 1 μ M, and still more preferably, they should exhibit more than 50% inhibition at 0.1 μ M.

- The present invention also relates to a pharmaceutical composition which comprises a compound of the present invention (or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof) and one or more pharmaceutically acceptable excipients.
- 20 The excipients must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the composition and not deleterious to the recipients thereof.

- The compounds of the present invention can be administered in the form of any pharmaceutical formulation, the nature of which, as it is well known, will depend upon the nature of the active compound and its route of administration.
- 25 Any route of administration may be used, for example oral, parenteral, nasal, ocular, rectal and topical administration.

- Solid compositions for oral administration include tablets, granulates and capsules. In any case the manufacturing method is based on a simple mixture, dry granulation or wet granulation of the active compound with excipients. These
- 30 excipients can be, for example, diluents such as lactose, microcrystalline cellulose, mannitol or calcium hydrogenphosphate; binding agents such as for example starch, gelatin or povidone; disintegrants such as sodium carboxymethyl starch or sodium croscarmellose; and lubricating agents such as for example

37
37

magnesium stearate, stearic acid or talc. Tablets can be additionally coated with suitable excipients by using known techniques with the purpose of delaying their disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period, or simply to improve their organoleptic properties or their stability. The active compound can also be incorporated by coating onto inert pellets using natural or synthetic film-coating agents. Soft gelatin capsules are also possible, in which the active compound is mixed with water or an oily medium, for example coconut oil, mineral oil or olive oil.

Powders and granulates for the preparation of oral suspensions by the addition of water can be obtained by mixing the active compound with dispersing or wetting agents; suspending agents and preservatives. Other excipients can also be added, for example sweetening, flavouring and colouring agents.

Liquid forms for oral administration include emulsions, solutions, suspensions, syrups and elixirs containing commonly-used inert diluents, such as purified water, ethanol, sorbitol, glycerol, polyethylene glycols (macrogols) and propylene glycol. Said compositions can also contain coadjuvants such as wetting, suspending, sweetening, flavouring agents, preservatives and buffers.

Injectable preparations, according to the present invention, for parenteral administration, comprise sterile solutions, suspensions or emulsions, in an aqueous or non-aqueous solvent such as propylene glycol, polyethylene glycol or vegetable oils. These compositions can also contain coadjuvants, such as wetting, emulsifying, dispersing agents and preservatives. They may be sterilized by any known method or prepared as sterile solid compositions which will be dissolved in water or any other sterile injectable medium immediately before use. It is also possible to start from sterile materials and keep them under these conditions throughout all the manufacturing process.

For the rectal administration, the active compound can be preferably formulated as a suppository on an oily base, such as for example vegetable oils or solid semisynthetic glycerides, or on a hydrophilic base such as polyethylene glycols (macrogol).

The compounds of the invention can also be formulated for their topical application for the treatment of pathologies occurring in zones or organs accessible through this route, such as eyes, skin and the intestinal tract.

Formulations include creams, lotions, gels, powders, solutions and patches wherein the compound is dispersed or dissolved in suitable excipients.

For the nasal administration or for inhalation, the compound can be formulated as an aerosol and it can be conveniently released using suitable
5 propellants.

The dosage and frequency of doses will depend upon the nature and severity of the disease to be treated, the age, the general condition and body weight of the patient, as well as the particular compound administered and the route of administration, among other factors. A representative example of a
10 suitable dosage range is from about 0.01 mg/Kg to about 100 mg/Kg per day, which can be administered as a single or divided doses.

The invention is illustrated by the following examples.

15 Examples

The following abbreviations have been used in the examples:

- ACN: acetonitrile
DMF: dimethylformamide
20 DMSO: dimethylsulfoxide
EDC.HCl: *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride
EtOAc: ethyl acetate
EtOH: ethanol
HOAc: acetic acid
25 HOBT: 1-hydroxybenzotriazole hydrate
MeOH: methanol
PyBOP: (Benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate
TEA: triethylamine
THF: tetrahydrofuran
30 t_R : retention time
LC-MS: liquid chromatography-mass spectrometry

LC-MS spectra have been performed using the following chromatographic method:

Method 1: Column Tracer Excel 120, ODSB 5 μm (10 mm x 0.21 mm), temperature: 30 $^{\circ}\text{C}$, flow: 0.35 mL/min, eluent: A= ACN, B = 0.1 % HCOOH, gradient: 0 min 10% A - 10 min 90% A – 15 min 90% A

Method 2: Column X-Terra MS C18 5 μm (100 mm x 2.1 mm), temperature: 30 $^{\circ}\text{C}$, flow: 0.35 mL/min, eluent: A= ACN, B = 10 mM Ammonium bicarbonate, gradient: 0 min 10% A - 10 min 90% A -15 min 90% A.

Method 3: Column X-Terra MS C18 5 μm (150 mm x 2.1 mm), temperature: 30 $^{\circ}\text{C}$, flow: 0.35 mL/min, eluent: A= ACN, B = 0.1 % HCOOH, gradient: 0 min 10% A - 10 min 90% A- 15 min 90% A.

The MS spectra have been obtained with positive electrospray ionization mode over a scan range from 100 to 800 amu.

REFERENCE EXAMPLE 1

Methyl 4-bromo-2-methylbenzoate

To a solution of 4-bromo-2-methylbenzoic acid (6.17 g, 0.29 mol) in MeOH (170 mL), H_2SO_4 95% (3 mL) was added. It was heated to reflux overnight and allowed to cool to room temperature. The solvent was evaporated and EtOAc was added. The organic phase was washed with saturated NaHCO_3 , aq Na_2CO_3 and water. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated, to afford 6.43 g of the title compound as an oil (yield: 98%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 2.58 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 7.36 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.1 Hz, J' = 1.8 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1 H).

REFERENCE EXAMPLE 2

Methyl 4-bromo-2-(bromomethyl)benzoate

To a solution of methyl 4-bromo-2-methylbenzoate (9.60 g, 0.42 mol, obtained in reference example 1) in CCl_4 (150 mL), *N*-bromosuccinimide (7.46g, 0.42mol) and benzoyl peroxide (0.19g, 0.79mmol) were added. The reaction mixture was stirred

4h at room temperature while irradiated with a 250 Watt lamp and it was then filtered to remove the precipitated solids. The filtrate was washed with 1N NaOH and water and it was dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated to afford 11.87 g of the desired compound as an oil that solidified on standing (yield: 92%, uncorrected).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 3.94 (s, 3 H), 4.90 (s, 2 H), 7.51 (dd, J = 8.4 Hz, J' = 2.1 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1 H).

REFERENCE EXAMPLE 3

5-Bromo-2-phenyl-2,3-dihydroisoindol-1-one

To a solution of methyl 4-bromo-2-(bromomethyl)benzoate (4.9 mmol, obtained in reference example 2) in MeOH (40 mL), aniline (0.93 g, 5.1 mmol) and TEA (1.05 mL, 7.6 mmol) were added. The mixture was heated to reflux for 24 h and then allowed to cool to room temperature. The solvent was evaporated and the crude product obtained was purified by chromatography on silica gel using hexane-EtOAc mixtures of increasing polarity as eluent, to afford 1.07 g of the desired compound, impurified with starting aniline. The product was dissolved in CHCl₃ and the organic phase was washed with 1N HCl, dried over Na₂SO₄ and the solvent evaporated to afford 0.98 g of the title compound (yield: 67%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 4.85 (s, 2 H), 7.18 (m, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 7.64-7.86 (complex signal, 5 H)

REFERENCE EXAMPLES 3A-3P, 3AA-3AC

Following a similar procedure to that described in reference example 3, but starting from the appropriate amine in each case, the compounds in the following table were obtained:

Reference example	Compound name	Starting amine	LC-MS		
			Method	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
3A	2-Benzyl-5-bromo-2,3-	Benzylamine	1	8.69	302.0/ 304.0

	dihydroisoindol-1-one				
3B	5-Bromo-2-(pyridin-4-ylmethyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one	4-Aminomethylpyridine	1	4.01	303.0/ 305.0
3C	5-Bromo-2-(3-nitrobenzyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one	3-Nitrobenzylamine hydrochloride	1	8.32	347.0/ 349.0
3D	5-Bromo-2-(3-cyanophenyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one	3-Aminobenzonitrile	1	-	NMR (see below)
3E	5-Bromo-2-(3-(morpholin-4-yl)phenyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one	Reference example 30	1	8.72	373.1/ 375.1
3F	2-(Biphenyl-3-yl)-5-bromo-2,3-dihydroisoindol-1-one	3-Aminobiphenyl	1	10.79	364.0/ 366.1
3G	5-Bromo-2-(3-hydroxypropyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one	3-Amino-1-propanol	1	5.23	270.0/ 272.0
3H	5-Bromo-2-(2-hydroxyethyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one	Ethanolamine	1	4.89	256.0/ 258.0
3I	5-Bromo-2-(2-morpholin-4-ylethyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one	2-Morpholinoethylamine	1	3.70	325.1/ 327.1
3J	5-Bromo-2-(2-pyridin-3-ylethyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one	2-(Pyridin-3-yl)ethylamine	1	4.07	317.1/ 319.1
3K	5-Bromo-2-(indol-5-yl)-2,3-dihydroisoindol-1-one	5-Aminoindole	1	8.63	327.1/ 329.1
3L	5-Bromo-2-(1-hydroxymethylcyclopentyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one	1-Amino-1-cyclopentane-methanol	1	7.14	310.0/ 312.0
3M	5-Bromo-2-(2,2-dimethyl-3-hydroxypropyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one	3-Amino-2,2-dimethylpropanol	1	7.41	298.1/ 300.1
3N	5-Bromo-2-(2-hydroxyphenyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one	2-Aminophenol	1	7.55	304.0/ 306.0
3O	5-Bromo-2-(3-hydroxyphenyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one	3-Aminophenol	1	7.44	302.0/ 304.0 [M-H] ⁺

47
47

3P	5-Bromo-2-(6-methoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydroisoindol-1-one	5-Amino-2-methoxypyridine	1	8.09	319.0/ 321.0
3AA	5-Bromo-2-(2-methoxyphenyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one	2-methoxyphenylamine	2	7.68	318.1/ 320.1
3AB	5-Bromo-2-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one	2-amino-4-chlorophenol	2	7.76	338.0/ 340.1
3AC	5-Bromo-2-(4-chloro-2-hydroxyphenyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one	2-amino-5-chlorophenol	2	7.62	338.0/ 340.1

Reference example 3D: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.86 (s, 2H), 7.45-7.60 (complex signal, 2H), 7.71 (m, 2 H), 7.80 (m, 1H), 8.19 (m, 2 H).

REFERENCE EXAMPLE 3Q

5 (1S,2S)-5-Bromo-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-2-phenylethyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one

To a solution of methyl 4-bromo-2-(bromomethyl)benzoate (0.8 mmol, obtained in reference example 2) in MeOH (7 mL), (1S,2S)-2-amino-1-phenyl-1,3-propanediol
10 (0.27 g, 1.6 mmol) was added. The mixture was heated to reflux overnight and then allowed to cool to room temperature. The solvent was evaporated and the crude product thus obtained was slurried in CHCl_3 and filtered. The solids were washed with CHCl_3 and water, and then dried under vacuum to afford 0.13 g of the title compound (yield: 45%).

15 LC-MS (method 1): t_R = 6.54 min; m/z = 362.0/364.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

REFERENCE EXAMPLES 3R-3Y

Following a similar procedure to that described in reference example 3Q, but
20 starting from the appropriate amine in each case, the compounds in the following table were obtained:

43
43

Reference example	Compound name	Starting amine	LC-MS		
			Method	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
3R	<i>trans</i> -5-Bromo-2-(1-hydroxycyclohex-4-yl)-2,3-dihydroisoindol-1-one	<i>trans</i> -4-Aminocyclohexanol hydrochloride	1	6.10	310.0/ 312.0
3S	5-Bromo-2-(2-hydroxy-5-sulfamoylphenyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one	3-Amino-4-hydroxybenzenesulfonamide	1	6.10	380.9/ 382.9 [M-H] ⁻
3T	5-Bromo-2-(indazol-6-yl)-2,3-dihydroisoindol-1-one	6-Aminoindazole	1	7.54	327.9/ 329.9
3U	2-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-5-bromo-2,3-dihydroisoindol-1-one	1-Acetyl-4-aminopiperidine	1	5.91	337.0/ 339.0
3V	5-Bromo-2-ethyl-2,3-dihydroisoindol-1-one	Ethylamine	1	6.83	240.0/ 242.0
3W	5-Bromo-2-(2-hydroxy-6-methylphenyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one	2-Amino-3-methylphenol	1	7.77	317.9/ 319.9
3X	5-Bromo-2-(thiazol-2-yl)-2,3-dihydroisoindol-1-one	2-Aminothiazole	1	4.40	294.9/ 296.9
3Y	5-Bromo-2-(4-hydroxyphenyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one	4-Aminophenol	1	7.20	304.0/ 306.0

REFERENCE EXAMPLE 4

5-Bromo-2,2-dimethylindan-1-one

- 5 To a suspension of sodium hydride (55% in mineral oil, 1.37 g, 31.3 mmol) in toluene (8.5 mL), 5-bromo-1-indanone (3.00 g, 14.2 mmol) and methyl iodide (4.43 g, 31.3 mmol) were added. The mixture was heated at 90 °C overnight and allowed to cool to room temperature. After adding some drops of MeOH to destroy the excess of hydride, EtOAc and water were added. The phases were separated and the aqueous phase was reextracted twice with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated. The crude product obtained was purified by chromatography on silica gel using hexane-
- 10

244
44

40

EtOAc mixtures of increasing polarity as eluent, to afford 2.43 g of the title compound (yield: 72 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.25 (s, 6 H), 2.98 (s, 2 H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.60-7.63 (complex signal, 2 H).

5

REFERENCE EXAMPLE 5

2,2-Dimethyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-one

To a suspension of sodium hydride (55% in mineral oil, 26.80 g, 0.55 mol) in benzene (159 mL), 6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-one (50.00 g, 0.28 mol) and methyl iodide (99.10 g, 0.69 mol) were added. The mixture was heated to reflux overnight and allowed to cool to room temperature. After adding some drops of MeOH to destroy the excess of hydride, EtOAc and water were added. The phases were separated and the aqueous phase was reextracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated to afford the title compound (quantitative yield).

¹H NMR (80 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.19 (s, 6 H), 1.94 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.93 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 6.67 (broad s, 1 H), 6.80 (dd, J = 9 Hz, J' = 2 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 9 Hz, 1 H).

20

REFERENCE EXAMPLE 6

2,2-Dimethyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-one

A mixture of 2,2-dimethyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-one (20.0 g, 98 mmol, obtained in reference example 5) and 48% aq HBr (279 mL) was heated to reflux for 2h. Then HBr was distilled off and the reaction crude was allowed to cool to room temperature and diluted with water and ethyl ether. The phases were separated and the product was extracted from the organic phase with 1N NaOH. The basic aqueous phase was acidified with 2N HCl and the solid thus obtained was isolated by filtration and dried under vacuum, to afford 16.06 g of the desired compound as a tan solid (yield: 86%).

30

245
45

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.21 (s, 6 H), 1.96 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.92 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 5.62 (s, 1 H, OH), 6.65 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.76 (dd, J = 8.4 Hz, J' = 2.4 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1 H).

5

REFERENCE EXAMPLE 7**2,2-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-6-yl
trifluoromethanesulfonate**

To a solution of 2,2-dimethyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-one (15.00 g, 78.8 mmol, obtained in reference example 6) in pyridine (40 mL), cooled at 0 °C, trifluoromethanesulfonic anhydride (24.46 g, 86.7 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. After dilution with water and EtOAc, the phases were separated and the aqueous phase was reextracted 3 times with EtOAc. The combined organic phases were washed with water and twice with 10% HCl, dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated. The crude product obtained was purified by chromatography on silica gel using hexane-EtOAc mixtures of increasing polarity as eluent, to afford 21.54 g of the desired compound (yield: 85%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.23 (s, 6 H), 2.02 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.03 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.7 Hz, J' = 2.4 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 1 H).

REFERENCE EXAMPLE 8**Ethyl N-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]carbamate**

25

To a solution of 3-methoxyphenethylamine (25.00 g, 0.17 mol) and TEA (25 mL, 0.18 mol) in CH₂Cl₂ (500 mL), cooled at 0 °C, ethyl chloroformate (19.53 g, 0.18 mol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h. Water was then added and the phases were separated. The aqueous phase was reextracted with CH₂Cl₂. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated to afford the desired compound (quantitative yield).

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.78 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.43 (q, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.10 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 4.69 (broad s, 1 H), 6.74-6.79 (complex signal, 3 H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1 H).

5

REFERENCE EXAMPLE 9**6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-one**

A mixture of ethyl *N*-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]carbamate (18.98 g, 85.0 mmol, obtained in reference example 8) and polyphosphoric acid (60 g) was heated at 120 °C for 3 h and then allowed to cool to 60 °C. Water and EtOAc were added and the mixture was allowed to cool to room temperature. The phases were separated and the aqueous phase was reextracted several times with CHCl₃. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated. The crude product obtained was purified by chromatography on silica gel using EtOAc-MeOH mixtures of increasing polarity as eluent, to afford 10.24 g of the desired compound (yield: 68%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 2.97 (m, 2 H), 3.55 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 6.31 (broad s, 1 H), 6.70 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 8.7 Hz, J' = 2.4 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1 H).

20

REFERENCE EXAMPLE 10**2-(2-Chlorophenyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-one**

To a solution of 6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-one (1.50 g, 8.5 mmol, obtained in reference example 9) in *N*-methylpyrrolidone (4 mL) under argon, 1-bromo-2-chlorobenzene (2.34 g, 12.3 mmol), copper (I) iodide (0.33 g, 1.7 mmol) and potassium carbonate (2.33 g, 16.9 mmol) were added and the mixture was heated at 200 °C overnight. It was allowed to cool and CHCl₃ and 1N NaOH were added. The phases were separated and the aqueous phase was reextracted 2 times with CHCl₃. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated. The crude product thus obtained was purified by chromatography on silica gel using hexane-EtOAc mixtures of increasing polarity as eluent, to afford 2.01 g of the desired compound (yield: 77%).

30

LC-MS (method 1): $t_R = 8.05$ min; $m/z = 288.1/290.1$ $[M+H]^+$.

REFERENCE EXAMPLE 11

2-(2-Chlorophenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-one

5

To a solution of 2-(2-chlorophenyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-one (2.01 g, 7.0 mmol, obtained in reference example 10) in dry CH_2Cl_2 (40 mL) under argon, cooled at -78 °C, boron tribromide (1M in CH_2Cl_2 , 13.9 mL, 13.9 mmol) was added. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. After cooling with ice, 1N HCl was added and the mixture was stirred at 30 °C for 30 min. The phases were then separated and the aqueous phase was reextracted with $CHCl_3$. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated to afford 1.86 g of the desired compound (yield: 98%).

10
15 LC-MS (method 1): $t_R = 6.41$ min; $m/z = 274.1/276.1$ $[M+H]^+$.

REFERENCE EXAMPLE 12

2-(2-Chlorophenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl trifluoromethanesulfonate

20

To a solution of 2-(2-chlorophenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-one (1.82 g, 6.7 mmol, obtained in reference example 11) in CH_2Cl_2 (50 mL), pyridine (1.1 mL, 13.3 mmol) was added. The solution was cooled at 0 °C and trifluoromethanesulfonic anhydride (2.06 g, 7.3 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. After dilution with water, the phases were separated and the aqueous phase was reextracted with CH_2Cl_2 . The combined organic phases were washed with 1N HCl, dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated. The crude product obtained was purified by chromatography on silica gel using hexane-EtOAc mixtures of increasing polarity as eluent, to afford 2.14 g of the desired compound (yield: 80%).

25
30LC-MS (method 1): $t_R = 9.65$ min; $m/z = 406.0/408.0$ $[M+H]^+$.

48

48

REFERENCE EXAMPLE 13

2-Ethyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-one

To a solution of 6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-one (3.00 g, 16.9 mmol, obtained in reference example 9) in toluene (40 mL) and THF (40 mL), sodium hydride (55% in mineral oil, 3.80 g, 87.2 mmol) was added portionwise. Ethyl iodide (6.73 g, 43.2 mmol) was then added and the mixture was heated at 50 °C overnight. Additional ethyl iodide portions (6.73 g, 43.2 mmol) were added for 3 consecutive days while the mixture was heated at 50 °C. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and some drops of MeOH were added to destroy the excess of hydride. It was diluted with EtOAc and water and the phases were separated. The aqueous phase was thoroughly reextracted with EtOAc and the combined organic phases were washed with 2N NaOH and 1N HCl. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated. The crude product obtained was purified by chromatography on silica gel using hexane-EtOAc mixtures of increasing polarity as eluent, to afford 1.60 g of the title compound (yield: 46%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.95 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.51-3.64 (complex signal, 4 H), 3.64 (s, 3 H), 6.65 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J = 8.7 Hz, J' = 2.7 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 1 H).

REFERENCE EXAMPLE 14

2-Ethyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-one

Following a similar procedure to that described in reference example 11, but starting from 2-ethyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-one (obtained in reference example 13), the desired compound was obtained.

LC-MS (method 1): t_R = 4.66 min; m/z = 192.1 [M+H]⁺.

30

REFERENCE EXAMPLE 15

2-Ethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl
trifluoromethanesulfonate

49

45

Following a similar procedure to that described in reference example 12, but starting from 2-ethyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-one (obtained in reference example 14), the desired compound was obtained.

LC-MS (method 1): $t_R = 8.44$ min; $m/z = 324.0$ $[M+H]^+$.

5

REFERENCE EXAMPLE 16

2-Benzyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-one

Following a similar procedure to that described in reference example 13, but using benzyl bromide instead of ethyl iodide, the desired compound was obtained.

LC-MS (method 1): $t_R = 8.50$ min; $m/z = 268.0$ $[M+H]^+$.

REFERENCE EXAMPLE 17

2-Benzyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-one

15

Following a similar procedure to that described in reference example 11, but starting from 2-benzyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-one (obtained in reference example 16), the desired compound was obtained.

LC-MS (method 1): $t_R = 6.53$ min; $m/z = 254.2$ $[M+H]^+$.

20

REFERENCE EXAMPLE 18

2-Benzyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl trifluoromethanesulfonate

Following a similar procedure to that described in reference example 12, but starting from 2-benzyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-one (obtained in reference example 17), the desired compound was obtained.

LC-MS (method 1): $t_R = 9.82$ min; $m/z = 386.1$ $[M+H]^+$.

REFERENCE EXAMPLE 19

4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzoic acid

30

To a solution of 3-iodo-4-methylbenzoic acid (3.71 g, 14.2 mmol) in DMF (130 mL), bis(pinacolato)diboron (7.20 g, 28.4 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)

ferrocene]dichloro-palladium (II) (1.04 g, 1.28 mmol) and potassium acetate (6.95 g, 70.9 mmol) were added under argon. The mixture was heated at 80 °C overnight and then allowed to cool to room temperature. The solvent was evaporated and the residue was diluted with water and EtOAc. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed twice with 3N HCl and dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated and the crude product thus obtained was purified by chromatography on silica gel using hexane-EtOAc mixtures of increasing polarity as eluent, to afford the title compound impurified with starting bis(pinacolato)diboron. The product was slurried in hexane, filtered and dried under vacuum to afford 2.41 g of pure material (yield: 65%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.36 (s, 12 H), 2.61 (s, 3 H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J = 8.1 Hz, J' = 2.1 Hz, 1 H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1 H).

LC-MS (method 1): t_R = 7.57 min; m/z = 261.0 [M-H]⁺.

15

REFERENCE EXAMPLE 19A

3-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzoic acid

Following a similar procedure to that described in reference example 19, but starting from 3-iodobenzoic acid, the title compound was obtained.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.28 (s, 12 H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.03 (m, 1 H), 8.19 (m, 1 H), 8.55 (s, 1 H).

20

REFERENCE EXAMPLE 19B

4-Chloro-3-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzoic acid

Following a similar procedure to that described in reference example 19, but starting from 4-chloro-3-iodobenzoic acid, the title compound was obtained.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.38 (s, 12 H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J = 8.4 Hz, J' = 2.4 Hz, 1 H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1 H).

30

REFERENCE EXAMPLE 19C

4-Methoxy-3-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzoic acid

81
51

Following a similar procedure to that described in reference example 19, but starting from 3-iodo-4-methoxybenzoic acid, the title compound was obtained.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.36 (s, 12 H), 3.91 (s, 3 H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.15 (dd, J = 8.7 Hz, J' = 2.4 Hz, 1 H), 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 1 H).

REFERENCE EXAMPLE 20

4-Methyl-3-(1-oxo-2-phenyl-2,3-dihydroisoindol-5-yl)benzoic acid

To a suspension of 5-bromo-2-phenyl-2,3-dihydroisoindol-1-one (400 mg, 1.39 mmol, obtained in reference example 3), 4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzoic acid (0.36 g, 1.39 mmol, obtained in reference example 19) and Pd(PPh₃)₄ (0.16 g, 0.14 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (20 mL), 1M Na₂CO₃ (12 mL) was added under argon. The mixture was heated at 90 °C for 4 h. It was allowed to cool and 2N NaOH and CHCl₃ were added. The phases were separated and the organic phase was reextracted with 2N NaOH. The combined basic aqueous phases were acidified with 3N HCl and extracted with CHCl₃. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated. The crude product thus obtained was purified by chromatography on silica gel using hexane-EtOAc mixtures of increasing polarity as eluent, to afford 0.13 g of the title compound (yield: 27 %).

LC-MS (method 1): t_R = 8.41 min; m/z = 344.0 [M+H]⁺.

REFERENCE EXAMPLES 20A-20O

Following a similar procedure to that described in reference example 20, but starting from the appropriate compounds in each case, the compounds in the following table were obtained:

Reference example	Compound name	Starting products	LC-MS		
			Method	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
20A	3-(2-Benzyl-1-oxo-2,3-	Reference example	1	7.99	356.1 [M-H] ⁻

	dihydroisoindol-5-yl)-4-methylbenzoic acid	3A and reference example 19			
20B	3-[2-(1-Hydroxymethyl cyclopentyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzoic acid	Reference example 3L and reference example 19	1	7.18	366.1
20C	(1S,2S)-3-[2-(2-Hydroxy-1-hydroxymethyl-2-phenylethyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzoic acid	Reference example 3Q and reference example 19	1	6.36	418.1
20D	3-[2-(2,2-Dimethyl-3-hydroxypropyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzoic acid	Reference example 3M and reference example 19	1	6.83	354.1
20E	<i>trans</i> -3-[2-(1-Hydroxycyclohex-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzoic acid	Reference example 3R and reference example 19	1	5.96	366.1
20F	3-[2-(2-Hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzoic acid	Reference example 3N and reference example 19	1	7.35	360.1
20G	3-[2-(2-Hydroxy-5-sulfamoylphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzoic acid	Reference example 3S and reference example 19	1	6.18	437.0 [M-H] ⁺
20H	3-[2-(3-Hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzoic acid	Reference example 3O and reference example 19	1	7.42	360.1
20I	3-[2-(2-Hydroxy-6-methylphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzoic acid	Reference example 3W and reference example 19	1	7.44	372.0 [M-H] ⁺
20J	4-Methyl-3-[1-oxo-2-(thiazol-2-yl)-2,3-dihydroisoindol-5-yl]benzoic acid	Reference example 3X and reference example 19	1	5.04	351.0
20K	3-[2-(4-Hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-	Reference example 3Y and reference	1	6.90	360.0

	methylbenzoic acid	example 19			
20L	4-Chloro-3-[2-(2-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]benzoic acid	Reference example 3N and reference example 19B	3	7.67	378.3/ 380.3 [M-H].
20M	3-[2-(5-Chloro-2-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzoic acid	Reference example 3AB and reference example 19	2	5.32	394.2/ 396.2
20N	3-[2-(4-Chloro-2-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzoic acid	Reference example 3AC and reference example 19	2	5.28	392.1/ 394.1 [M-H].
20O	3-[2-(2-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methoxybenzoic acid	Reference example 3N and reference example 19C	2	4.53	376.4

REFERENCE EXAMPLES 21-25

Following a similar procedure to that described in reference example 20, but
 5 starting from the appropriate compounds in each case, the compounds in the following table were obtained:

Reference example	Compound name	Starting products	LC-MS		
			Method	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
21	3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylbenzoic acid	Reference example 4 and reference example 19	1	8.37	293.1 [M-H] ⁺
22	3-(2-Ethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-4-methylbenzoic acid	Reference example 15 and reference example 19	1	-	NMR See below
23	3-(2-Benzyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-4-methylbenzoic acid	Reference example 18 and reference example 19	1	8.63	372.1
23A	3-(2-Benzyl-1-oxo-1,2,3,4-	Reference example	1	8.06	358.2

	tetrahydroisoquinolin-6-yl)benzoic acid	18 and reference example 19A			
24	3-[2-(2-Chlorophenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-4-methylbenzoic acid	Reference example 12 and reference example 19	1	8.48	392.1/ 394.1
25	3-(2,2-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-6-yl)-4-methylbenzoic acid	Reference example 7 and reference example 19	1	9.56	309.2

Reference example 22: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 1.24 (complex signal, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 3.05 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 3.60-3.71 (complex signal, 4 H), 7.14 (broad s, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.96-8.01 (complex signal, 2 H), 8.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H).

REFERENCE EXAMPLE 26

5-(5-Amino-2-methylphenyl)-2-phenyl-2,3-dihydroisoindol-1-one

To a solution of 4-methyl-3-(1-oxo-2-phenyl-2,3-dihydroisoindol-5-yl)benzoic acid (0.39 g, 1.14 mmol, obtained in reference example 20) in DMF (30 mL), under argon, a solution of TEA (0.17g, 1.71 mmol) in DMF (3 mL) was added dropwise followed by a solution of diphenyl phosphoryl azide (0.47 g, 1.71 mmol) in DMF (3 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. After adding water (1.6 mL), the reaction mixture was heated at 100 °C for 1 h and then it was allowed to cool to room temperature. The solvent was evaporated and CHCl_3 was added. The organic phase was washed 3 times with saturated NaHCO_3 , dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated. The crude product obtained was purified by chromatography on silica gel using hexane-EtOAc mixtures of increasing polarity as eluent, to afford 0.18 g of the title compound (yield: 50 %). LC-MS (method 1): $t_R = 6.90$ min; $m/z = 315.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

REFERENCE EXAMPLE 27

5-(5-Amino-2-methylphenyl)-2,2-dimethylindan-1-one

Following a similar procedure to that described in reference example 26, but starting from 3-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylbenzoic acid (obtained in reference example 21), the desired compound was obtained.

LC-MS (method 1): $t_R = 6.48$ min; $m/z = 266.2$ $[M+H]^+$.

5

REFERENCE EXAMPLE 28

N-Cyclopropyl-3-iodo-4-methylbenzamide

To a solution of 3-iodo-4-methylbenzoic acid (4.5 g, 17.2 mmol) in DMF (150 mL),
10 EDC.HCl (3.93 g, 20.5 mmol), HOBT (2.32 g, 17.2 mmol), and *N*-methylmorpholine (5.21 g, 51.5 mmol) were added and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. Cyclopropylamine (0.98 g, 17.2 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated and $CHCl_3$ and saturated $NaHCO_3$ were added. The phases were
15 separated and the organic phase was then dried over Na_2SO_4 . The solvent was evaporated and the crude product obtained was purified by chromatography on silica gel using hexane-EtOAc mixtures of increasing polarity as eluent, to afford 4.12 g of the title compound (yield: 80%).

LC-MS (method 1): $t_R = 7.39$ min; $m/z = 302.0$ $[M+H]^+$.

20

REFERENCE EXAMPLE 29

N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzamide

25 Following a similar procedure to that described in reference example 19, but starting from *N*-cyclopropyl-3-iodo-4-methylbenzamide (obtained in reference example 28), the desired compound was obtained.

LC-MS (method 1): $t_R = 8.58$ min; $m/z = 302.2$ $[M+H]^+$.

30

REFERENCE EXAMPLE 30

4-(3-Aminophenyl)morpholine

a) 4-(3-Nitrophenyl)morpholine

To a solution of morpholine (6.8 mL, 77.9 mmol) in DMSO (25 mL), 1-fluoro-3-nitrobenzene (2.0 g, 14.2 mmol) was added and the mixture was heated at 110 °C for 48 h. Additional morpholine (3.4 mL, 38.9 mmol) was added and stirring at 110 °C was continued for another 24 h. The reaction mixture was then poured over water, and the precipitate thus obtained was filtered and dried in a vacuum oven to afford 2.35 g of the title compound (yield: 79%).

LC-MS (method 1): $t_R = 7.18$ min; $m/z = 209.1$ $[M+H]^+$.

10 b) Title compound

To a solution of 4-(3-nitrophenyl)morpholine (2.34 g, 11.3 mmol, obtained in section a) in a 4:1 mixture of EtOH and DMF (120 mL), 0.23 g of 10% Pd on active carbon (wet, 50% water) were added and it was stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 4 h. The mixture was filtered through a pad of celite and the filtrate was concentrated to dryness to afford 1.87 g of the title compound (yield: 93%).

LC-MS (method 1): $t_R = 1.47$ min; $m/z = 179.2$ $[M+H]^+$.

20

REFERENCE EXAMPLE 31

2-(3-Aminophenyl)pyridine

To a suspension of 2-bromopyridine (0.5 g, 3.2 mmol), 3-aminophenylboronic acid (0.49 g, 3.2 mmol), anhydrous K_2CO_3 (0.87 g, 6.3 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (0.36 g, 0.32 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (50 mL) under argon, water (0.66 mL) was added. The mixture was heated under argon at 80 °C overnight. It was allowed to cool and water and EtOAc were added. The phases were separated and the aqueous phase was reextracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated. The crude product obtained was purified by chromatography on silica gel using hexane-EtOAc mixtures of increasing polarity as eluent, to afford 0.22 g of the title compound (yield: 42%).

LC-MS (method 1): $t_R = 1.46$ min; $m/z = 171.2$ $[M+H]^+$.

30

REFERENCE EXAMPLE 32

5-(Cyclopropylaminocarbonyl)-3-fluoro-2-methylboronic acid**a) 3-Fluoro-5-iodo-4-methylbenzoic acid**

5

To a mixture of 3-fluoro-4-methylbenzoic acid (1.54g, 10.0 mmol) in trifluoromethanesulfonic acid (10 mL), cooled to 0 °C, *N*-iodosuccinimide (2.25 g, 10.0 mmol) was added in portions. The mixture was stirred at 0 °C for 3h and then at room temperature overnight. The crude was poured over 40 mL of icy water.

10 The solid that precipitated was filtered and washed with water. This crude solid was dissolved in EtOAc and washed with brine. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated to afford 2.3 g of the title compound (yield: 82%).

LC-MS (method 2): *t_R* = 4.17 min; *m/z* = 279.2 [M-H]⁻.

15

b) 3-Fluoro-5-iodo-4-methylbenzoyl chloride

A mixture of 3-fluoro-5-iodo-4-methylbenzoic acid (2.3 g, 8.2 mmol, obtained in section a) in thionyl chloride (3mL) was heated at 100 °C for 2.5h. The solvent was

20 distilled off to afford the title compound as a crude product that was directly used in the following step.

c) *N*-Cyclopropyl 3-fluoro-5-iodo-4-methylbenzamide

25 A mixture of 3-fluoro-5-iodo-4-methylbenzoyl chloride (8.2 mmol, obtained in section b), sodium carbonate (2.5 g, 23.5 mmol) and cyclopropylamine (1.3 mL, 18.7 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was stirred at room temperature for 72 h. The solid that precipitates is filtered-off and washed with CH₂Cl₂ and EtOAc. The filtrate is concentrated to dryness and the crude product thus obtained was purified by

30 chromatography on silica gel using hexane-EtOAc mixtures of increasing polarity as eluent, to afford 1.8 g of the title compound (yield: 69 %).

LC-MS (method 2): *t_R* = 7.41 min; *m/z* = 320.3 [M+H]⁺.

d) Title compound

A mixture of *N*-Cyclopropyl 3-fluoro-5-iodo-4-methylbenzamide (1.8 g, 5.6 mmol, obtained in section c) in THF (27 mL) was cooled to 0 °C under an argon atmosphere. Then, sodium hydride (0.44 g 60% in mineral oil, 11 mmol) was added in portions. When hydrogen evolution stopped, the reaction mixture was cooled at -78 °C and *n*-butyllithium (7.2 mL of a solution 1.6M in hexanes, 11.5 mmol) was slowly added over a period of 25 min maintaining the temperature below -70 °C. Then, triisopropyl borate (2.88 mL, 12.4 mmol) was slowly added and the mixture was stirred at -70 °C for further 4 h. Water (7.2 mL) was then added to quench the reaction, and the mixture was allowed to warm to 5 °C. EtOAc and saturated ammonium chloride were added and the phases were separated. The organic phase was washed with additional saturated ammonium chloride and brine and dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated. The crude product obtained was purified by chromatography on silica gel using hexane-EtOAc mixtures of increasing polarity as eluent, to afford 0.62 g of the title compound (yield: 46%).

LC-MS (method 2): $t_R = 4.11$ min; $m/z = 238.4$ [M+H]⁺.

20

EXAMPLE 1***N*-Cyclopropyl-4-methyl-3-(1-oxo-2-phenyl-2,3-dihydroisoindol-5-yl)benzamide**

To a solution of 4-methyl-3-(1-oxo-2-phenyl-2,3-dihydroisoindol-5-yl)benzoic acid (62 mg, 0.18 mmol, obtained in reference example 20) in DMF (5 mL), cyclopropylamine (12 mg, 0.21 mmol), HOBt (24 mg, 0.18 mmol), PyBOP (94 mg, 0.18 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (0.09 mL) were added and the mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated and CHCl₃ and 1N Na₂CO₃ were added. The phases were separated and the organic phase was dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated and the crude product thus obtained was purified by chromatography on silica gel using hexane-EtOAc mixtures of increasing polarity as eluent, to afford 34 mg of the title compound (yield: 49 %).

89
59

LC-MS (method 1): $t_R = 8.38$ min; $m/z = 383.0$ $[M+H]^+$.

EXAMPLES 1A-1C

5 Following a similar procedure to that described in example 1, but starting from the appropriate compounds in each case, the compounds in the following table were obtained:

Example	Compound name	Starting products	LC-MS		
			Method	t_R (min)	m/z $[M+H]^+$
1A	<i>N</i> -Cyclopropylmethyl-4-methyl-3-(1-oxo-2-phenyl-2,3-dihydroisoindol-5-yl)benzamide	Reference example 20 and cyclopropylmethylamine	1	8.97	397.1
1B	3-(2-Benzyl-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl)- <i>N</i> -cyclopropyl-4-methylbenzamide	Reference example 20A and cyclopropylamine	1	8.11	397.2
1C	3-(2-Benzyl-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl)- <i>N</i> -cyclopropylmethyl-4-methylbenzamide	Reference example 20A and cyclopropylmethylamine	1	8.66	411.1

10

EXAMPLE 1D

N-Cyclopropyl-3-[2-(2,2-dimethyl-3-hydroxypropyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide

15 To a solution of 3-[2-(2,2-dimethyl-3-hydroxypropyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzoic acid (85 mg, 0.24 mmol, obtained in reference example 20D) in DMF (3 mL), EDC.HCl (50 mg, 0.26 mmol), HOBt (30 mg, 0.24 mmol) and *N*-methylmorpholine (67 mg, 0.69 mmol)) were added and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. Cyclopropylamine (13 mg, 0.24 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was
20 evaporated and $CHCl_3$ and saturated $NaHCO_3$ were added. The phases were

separated and the organic phase was washed with brine and then dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated and the crude product obtained was purified by chromatography on silica gel using hexane-EtOAc mixtures of increasing polarity as eluent, to afford 49 mg of the title compound (yield: 52%).

- 5 LC-MS (method 1): t_R = 6.89 min; m/z = 393.2 [M+H]⁺.

EXAMPLES 1E-1Q

- Following a similar procedure to that described in example 1D, but starting from
10 the appropriate compounds, the compounds in the following table were obtained:

Example	Compound name	Starting products	LC-MS		
			Method	t_R (min)	m/z [M+H] ⁺
1E	<i>N</i> -Cyclopropyl-3-[2-(1-hydroxymethylcyclopentyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide	Reference example 20B and cyclopropylamine	1	7.19	405.1
1F	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N</i> -Cyclopropyl-3-[2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-2-phenylethyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide	Reference example 20C and cyclopropylamine	1	6.46	457.1
1G	<i>trans</i> - <i>N</i> -Cyclopropyl-3-[2-(1-hydroxycyclohex-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide	Reference example 20E and cyclopropylamine	1	6.08	405.1
1H	<i>N</i> -Cyclopropyl-3-[2-(2-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide	Reference example 20F and cyclopropylamine	1	7.28	397.1 [M-H] ⁺
1I	<i>N</i> -Cyclopropyl-3-[2-(2-hydroxy-5-sulfamoylphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide	Reference example 20G and cyclopropylamine	1	6.36	476.0 [M-H] ⁺
1J	<i>N</i> -Cyclopropyl-3-[2-(3-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-	Reference example 20H and	1	7.27	399.0

	dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide	cyclopropylamine			
1K	<i>N</i> -Cyclopropyl-3-[2-(2-hydroxy-6-methylphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide	Reference example 20I and cyclopropylamine	1	7.53	413.1
1L	<i>N</i> -Cyclopropyl-4-methyl-3-(1-oxo-2-(thiazol-2-yl)-2,3-dihydroisoindol-5-yl)benzamide	Reference example 20J and cyclopropylamine	1	5.07	390.0
1M	<i>N</i> -Cyclopropyl-3-[2-(4-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide	Reference example 20K and cyclopropylamine	1	7.05	399.1
1N	4-Chloro- <i>N</i> -cyclopropyl-3-[2-(2-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]benzamide	Reference example 20L and cyclopropylamine	2	6.93	419.3/ 421.3
1O	<i>N</i> -Cyclopropyl-3-[2-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide	Reference example 20M and cyclopropylamine	2	7.63	433.2/ 435.2
1P	<i>N</i> -Cyclopropyl-3-[2-(4-chloro-2-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide	Reference example 20N and cyclopropylamine	2	7.53	433.2/ 435.2
1Q	<i>N</i> -Cyclopropyl-3-(2-(2-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl)-4-methoxybenzamide	Reference example 20O and cyclopropylamine	2	6.45	415.4

EXAMPLE 2

***N*-Cyclopropyl-3-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylbenzamide**

- 5 Following a similar procedure to that described in example 1, but starting from 3-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylbenzoic acid (obtained in reference example 21), the desired compound was obtained.

LC-MS (method 1): $t_R = 8.34$ min; $m/z = 334.2$ $[M+H]^+$.

EXAMPLES 2A-2I

- 5 Following a similar procedure to that described in example 2, but starting from the appropriate compounds in each case, the compounds in the following table were obtained:

Example	Compound name	Starting products	LC-MS		
			Method	t_R (min)	m/z $[M+H]^+$
2A	<i>N</i> -Cyclopropylmethyl-3-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylbenzamide	Reference example 21 and cyclopropylmethylamine	1	9.04	348.2
2B	<i>N</i> -Butyl-3-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylbenzamide	Reference example 21 and butylamine	1	9.46	350.2
2C	3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methyl- <i>N</i> -phenylbenzamide	Reference example 21 and aniline	1	10.02	370.2
2D	3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methyl- <i>N</i> -(pyridin-4-yl)benzamide	Reference example 21 and 4-aminopyridine	1	5.93	371.2
2E	3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)- <i>N</i> -isopropyl-4-methylbenzamide	Reference example 21 and isopropylamine	1	9.03	336.2
2F	3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methyl- <i>N</i> -(thiazol-2-yl)benzamide	Reference example 21 and 2-aminothiazole	1	9.59	377.2
2G	3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methyl- <i>N</i> -[3-(morpholin-4-yl)phenyl]benzamide	Reference example 21 and reference example 30	1	9.72	455.2
2H	3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methyl- <i>N</i> -[3-(pyridin-2-yl)phenyl]benzamide	Reference example 21 and reference example 31	1	9.53	447.3

21	<i>N</i> -Benzyl-3-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylbenzamide	Reference example 21 and benzylamine	1	9.59	384.2
----	---	--------------------------------------	---	------	-------

EXAMPLE 3***N*-Cyclopropyl-3-(2-ethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-4-methylbenzamide**

5

Following a similar procedure to that described in example 1, but starting from 3-(2-ethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-4-methylbenzoic acid (obtained in reference example 22), the desired compound was obtained.

LC-MS (method 1): $t_R = 7.12$ min; $m/z = 349.2$ $[M+H]^+$.

10

EXAMPLE 4**3-(2-Benzyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-*N*-cyclopropyl-4-methylbenzamide**

15 Following a similar procedure to that described in example 1, but starting from 3-(2-benzyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-4-methylbenzoic acid (obtained in reference example 23), the desired compound was obtained.

LC-MS (method 1): $t_R = 8.54$ min; $m/z = 411.3$ $[M+H]^+$.

20

EXAMPLE 4A

Following a similar procedure to that described in example 4, but starting from the appropriate compounds, the compound in the following table was obtained:

Example	Compound name	Starting products	LC-MS		
			Method	t_R (min)	m/z $[M+H]^+$
4A	3-(2-Benzyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)- <i>N</i> -cyclopropylmethyl-4-methylbenzamide	Reference example 23 and cyclopropylmethylamine	1	9.22	425.3

64

EXAMPLE 5

3-[2-(2-Chlorophenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide

5

Following a similar procedure to that described in example 1, but starting from 3-[2-(2-chlorophenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-4-methylbenzoic acid (obtained in reference example 24), the desired compound was obtained.

LC-MS (method 1): $t_R = 8.60$ min; $m/z = 431.1/433.2$ $[M+H]^+$.

10

EXAMPLE 6

N-Cyclopropyl-3-(2,2-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-6-yl)-4-methylbenzamide

15

Following a similar procedure to that described in example 1, but starting from 3-(2,2-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-6-yl)-4-methylbenzoic acid (obtained in reference example 25), the desired compound was obtained.

LC-MS (method 1): $t_R = 9.23$ min; $m/z = 348.2$ $[M+H]^+$.

20

EXAMPLE 6A

Following a similar procedure to that described in example 6, but starting from the appropriate compounds, the compound in the following table was obtained:

Example	Compound name	Starting products	LC-MS		
			Method	t_R (min)	m/z $[M+H]^+$
6A	N-Cyclopropylmethyl-3-(2,2-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-6-yl)-4-methylbenzamide	Reference example 25 and cyclopropylmethylamine	1	9.87	362.3

25

EXAMPLE 7

***N*-Cyclopropyl-3-[2-(2-hydroxyethyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide**

To a suspension of 5-bromo-2-(2-hydroxyethyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one (150 mg, 0.59 mmol, obtained in reference example 3H), *N*-cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzamide (176 mg, 0.59 mmol, obtained in reference example 29) and Pd(PPh₃)₄ (67 mg, 0.06 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (22 mL), 1M Na₂CO₃ (5.2 mL) was added under argon. The mixture was heated at 90 °C overnight and it was allowed to cool to room temperature. Water and EtOAc were added, the phases were separated and the aqueous phase was reextracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine and dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated. The crude product thus obtained was purified by chromatography on silica gel using hexane-EtOAc mixtures of increasing polarity as eluent, to afford 56 mg of the title compound (yield: 28 %).

LC-MS (method 1): t_R = 5.41 min; m/z = 351.2 [M+H]⁺.

EXAMPLES 7A-7P

Following a similar procedure to that described in example 7, but starting from the appropriate compounds, the compounds in the following table were obtained:

Example	Compound name	Starting products	LC-MS		
			Method	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
7A	<i>N</i> -Cyclopropyl-4-methyl-3-(1-oxo-2-(pyridin-4-ylmethyl)-2,3-dihydroisoindol-5-yl)benzamide	Reference example 3B and reference example 29	1	4.51	398.2
7B	<i>N</i> -Cyclopropyl-4-methyl-3-[2-(3-nitrobenzyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]benzamide	Reference example 3C and reference example 29	1	7.88	442.2
7C	3-[2-(3-Cyanophenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]- <i>N</i> -	Reference example 3D and reference	1	8.34	408.3

	cyclopropyl-4-methylbenzamide	example 29			
7D	<i>N</i> -Cyclopropyl-4-methyl-3-[2-(3-(morpholin-4-yl)phenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]benzamide	Reference example 3E and reference example 29	1	7.98	468.3
7E	3-(2-(Biphenyl-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl)- <i>N</i> -cyclopropyl-4-methylbenzamide	Reference example 3F and reference example 29	1	10.04	459.3
7F	<i>N</i> -Cyclopropyl-3-[2-(3-hydroxypropyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide	Reference example 3G and reference example 29	1	5.54	365.2
7G	<i>N</i> -Cyclopropyl-4-methyl-3-[2-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]benzamide	Reference example 3I and reference example 29	1	4.39	420.2
7H	<i>N</i> -Cyclopropyl-4-methyl-3-[1-oxo-2-(2-pyridin-3-ylethyl)-2,3-dihydroisoindol-5-yl]benzamide	Reference example 3J and reference example 29	1	4.59	412.2
7I	<i>N</i> -Cyclopropyl-3-[2-(indazol-6-yl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide	Reference example 3T and reference example 29	1	7.29	423.1
7J	<i>N</i> -Cyclopropyl-3-[2-(indol-5-yl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide	Reference example 3K and reference example 29	1	8.13	422.2
7K	3-[2-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]- <i>N</i> -cyclopropyl-4-methylbenzamide	Reference example 3U and reference example 29	1	6.00	432.2
7L	<i>N</i> -Cyclopropyl-3-[2-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide	Reference example 3P and reference example 29	1	7.73	414.1
7M	<i>N</i> -Cyclopropyl-3-[2-ethyl-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-	Reference example	1	6.82	335.1

	4-methylbenzamide	3V and reference example 29			
7N	<i>N</i> -Cyclopropyl-3-[2-(2-methoxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide	Reference example 3AA and reference example 29	2	7.33	413.3
7O	<i>N</i> -Cyclopropyl-5-fluoro-3-[2-(2-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide	Reference example 3N and reference example 32	2	7.15	415.3 [M-H] ⁺
7P	<i>N</i> -Cyclopropyl-5-fluoro-3-[2-(2,2-dimethyl-3-hydroxypropyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide	Reference example 3M and reference example 32	2	6.65	409.4 [M-H] ⁺

EXAMPLE 8

2-Cyclopropyl-*N*-[4-methyl-3-(1-oxo-2-phenyl-2,3-dihydroisoindol-5-yl)phenyl]acetamide

5

To a solution of 5-(5-amino-2-methylphenyl)-2-phenyl-2,3-dihydroisoindol-1-one (90 mg, 0.28 mmol, obtained in reference example 26) in DMF (8 mL), cyclopropylacetic acid (34 mg, 0.34 mmol), HOBt (38 mg, 0.28 mmol), PyBOP (145 mg, 0.28 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (0.15 mL) were added and the mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated and CHCl₃ and saturated NaHCO₃ were added. The phases were separated and the organic phase was dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated and the crude product thus obtained was purified by chromatography on silica gel using hexane-EtOAc mixtures of increasing polarity as eluent, to afford 70 mg of the title compound (yield: 62 %).

15

LC-MS (method 1): *t_R* = 9.76 min; *m/z* = 397.2 [M+H]⁺.

EXAMPLES 8A-8D

68
68

Following a similar procedure to that described in example 8, but starting from the appropriate compounds in each case, the compounds in the following table were obtained:

Example	Compound name	Starting products	LC-MS		
			Method	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
8A	N-[4-Methyl-3-(1-oxo-2-phenyl-2,3-dihydroisoindol-5-yl)phenyl]furan-3-carboxamide	Reference example 26 and 3-furoic acid	1	9.75	407.1 [M-H] ⁻
8B	N-[3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]cyclopropylcarboxamide	Reference example 27 and cyclopropane carboxylic acid	1	9.23	334.2
8C	2-Cyclopropyl-N-[3-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]acetamide	Reference example 27 and cyclopropylacetic acid	1	9.29	348.2
8D	2-Chloro-N-[3-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]isonicotinamide	Reference example 27 and 2-chloroisonicotinic acid	1	9.93	405.2/ 407.2

5

EXAMPLE 9

N-[3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]thiophene-3-carboxamide

- 10 To a solution of thiophene-3-carboxylic acid (24 mg, 0.19 mmol) in DMF (5 mL), EDC.HCl (43 mg, 0.19 mmol), HOBt (25 mg, 0.19 mmol) and N-methylmorpholine (57 mg, 0.56 mmol)) were added and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. 5-(5-Amino-2-methylphenyl)-2,2-dimethylindan-1-one (50 mg, 0.19 mmol, obtained in reference example 27) was added and the mixture was stirred at room
- 15 temperature overnight. The solvent was evaporated and EtOAc and 1N NaOH were added. The phases were separated and the organic phase was washed with 1N HCl, brine and then dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated and the crude product obtained was purified by chromatography on silica gel using

hexane-EtOAc mixtures of increasing polarity as eluent, to afford 46 mg of the title compound (yield: 66%).

LC-MS (method 1): t_R = 9.70 min; m/z = 376.1 $[M+H]^+$.

5

EXAMPLE 9A

Following a similar procedure to that described in example 9, but starting from the appropriate compounds, the compound in the following table was obtained:

Example	Compound name	Starting products	LC-MS		
			Method	t_R (min)	m/z $[M+H]^+$
9A	<i>N</i> -[3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]furan-3-carboxamide	Reference example 27 and 3-furoic acid	1	9.27	360.2

10

EXAMPLE 10

***N*-[3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]-2-(pyrrolidin-1-yl)isonicotinamide**

- 15 A solution of 2-chloro-*N*-[3-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]isonicotinamide (105 mg, 0.26 mmol, obtained in example 8D) in pyrrolidine (0.28 mL) was heated at 80 °C overnight. The solvent was evaporated and water and $CHCl_3$ were added. The phases were separated and the aqueous phase was reextracted with $CHCl_3$. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 .
- 20 The solvent was evaporated and the crude product obtained was purified by chromatography on silica gel using hexane-EtOAc mixtures of increasing polarity as eluent, to afford 68 mg of the title compound (yield: 59%).
- LC-MS (method 1): t_R = 6.60 min; m/z = 440.3 $[M+H]^+$.

25

EXAMPLE 10A

Following a similar procedure to that described in example 10, but starting from the appropriate compounds, the compound in the following table was obtained:

Example	Compound name	Starting products	LC-MS		
			Method	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
10A	N-[3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]-2-(morpholin-4-yl)isonicotinamide	Example 8D and morpholine	1	8.92	456.3

5

EXAMPLE 11

1-Benzyl-3-[3-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]urea

To a solution of 5-(5-amino-2-methylphenyl)-2,2-dimethylindan-1-one (75 mg, 0.28 mmol, obtained in reference example 27) in DMF (1 mL), benzyl isocyanate (45 mg, 0.34 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated and the crude product thus obtained was purified by chromatography on silica gel using hexane-EtOAc mixtures of increasing polarity as eluent, to afford 84 mg of the title compound (yield: 56%).
LC-MS (method 1): t_R = 9.51 min; m/z = 399.3 [M+H]⁺.

15

EXAMPLE 11A

Following a similar procedure to that described in example 11, but starting from the appropriate compounds, the compound in the following table was obtained:

20

Example	Compound name	Starting products	LC-MS		
			Method	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
11A	1-[3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]-3-isopropylurea	Reference example 27 and isopropyl isocyanate	1	8.78	351.2

EXAMPLE 12

3-[2-(3-Aminobenzyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide

To a solution of *N*-cyclopropyl-4-methyl-3-[2-(3-nitrobenzyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]benzamide (73 mg, 0.17 mmol, obtained in example 7B) in EtOH (5.5 mL), tin (II) chloride hydrate (0.19 g, 0.83 mmol) was added and the mixture was heated to reflux for 3 h. It was allowed to cool, the solvent was evaporated and the residue was diluted with EtOAc. The organic phase was washed with saturated NaHCO₃ and brine, and dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated and the crude product thus obtained was purified by chromatography on silica gel using hexane-EtOAc mixtures of increasing polarity as eluent, to afford 54 mg of the title compound (yield: 80%).
LC-MS (method 1): *t_R* = 5.62 min; *m/z* = 412.3 [M+H]⁺.

15

EXAMPLE 13

***N*-Cyclopropyl-3-[2-(3-methanesulfonylaminobenzyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide**

To a mixture of 3-[2-(3-aminobenzyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-*N*-cyclopropyl-4-methylbenzamide (44 mg, 0.11 mmol, obtained in example 12), 4-dimethylaminopyridine (0.5 mg, 0.004 mmol) and pyridine (10 mg, 0.13 mmol) in dry CH₂Cl₂ (0.5 mL), a solution of methanesulfonyl chloride (15 mg, 0.13 mmol) in dry CH₂Cl₂ (0.5 mL) was added under argon and the mixture was stirred at room temperature overnight. It was then diluted with CH₂Cl₂ and saturated NaHCO₃ and the phases were separated. The aqueous phase was reextracted with CH₂Cl₂ and the combined organic phases were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated and the crude product thus obtained was purified by chromatography on silica gel using hexane-EtOAc mixtures of increasing polarity as eluent, to afford 45 mg of the title compound (yield: 86%).
LC-MS (method 1): *t_R* = 6.89 min; *m/z* = 490.3 [M+H]⁺.

EXAMPLE 14

3-(2-Benzyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-cyclopropylbenzamide

Following a similar procedure to that described in example 1, but starting from 3-(2-benzyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)benzoic acid (obtained in reference example 23A), the desired compound was obtained.

LC-MS (method 1): $t_R = 8.15$ min; $m/z = 397.2$ $[M+H]^+$.

EXAMPLE 15

Biological assays

Inhibition of p38 α enzyme activity (test 1):

In a final volume of 25 μ L, a total of 5 μ L of the test product (final concentration, 0.001-10 μ M), 5-10 mU of p38 α with 0.33 mg/mL of myelin basic protein, Mg^{2+} acetate (10 mM) and $[\gamma^{33}P\text{-ATP}]$ (100 μ M, specific activity 500 cpm/pmol) in buffer Tris 25 mM pH7.5, EGTA 0.02 mM is incubated. The reaction is started by adding $Mg^{2+}[\gamma^{33}P\text{-ATP}]$. After incubation for 40 min at room temperature, the reaction is quenched by adding 5 μ L of 3% phosphoric acid solution. The reaction mixture (10 μ L) is passed through a filter (P30) and washed three times for 5 min with a 75 mM phosphoric acid solution and once with methanol before drying it and counting it, by liquid scintillation.

Inhibition of p38 α enzyme activity (test 2):

Compound stocks in 100% DMSO are first diluted in DMSO to a concentration of 1×10^{-3} up to 3.2×10^{-8} M and then further diluted in kinase assay buffer (10 mM Tris-HCl, pH 7.2, 10 mM $MgCl_2$, 0.01% tween 20, 0.05% NaN_3 , 1 mM DTT) to a concentration range of 4×10^{-5} up to 1.3×10^{-9} M. Of each compound solution 5 μ L is transferred into a 384-wells black Optiplat (Packard, 6007279), followed by the addition of 5 μ L of ATP (Boehringer, 519987), 5 μ L of Fluorescein-labeled EGFR peptide substrate and 5 μ L of active p38 α kinase (GST-tagged fusion protein

corresponding to full-length human p38 α ; expressed in E.coli by Upstate, 14-251), all diluted in kinase assay buffer (see final concentrations in Table 1). The mixture is incubated for 2 hours at room temperature (RT). The reaction is stopped by the addition of 60 μ L of IMAP binding reagent, which has been diluted 400-fold in IMAP binding buffer (stock concentration 5 times diluted in Milli Q). After incubation for 30 min at RT, FP is measured on an AnalystTM multimode fluorescence plate reader (Molecular Devices) at excitation wavelength of 485 nm and emission wavelength of 530 nm (1 sec/well).

Table 1: assay conditions

Kinase (from Upstate)	Final concentration	Substrate	Final concentration	ATP final concentration
p38 α /SAPK2a, active	0.30 U/mL	LVEPLTPSGEAPNQK-(FI)	240 nM	20 μ M

Data handling is performed as follows: percentage effects are calculated based on no-p38-enzyme-addition as the maximum inhibitory effect and with p38 enzyme addition as the minimum inhibitory effect. In each experiment, individual compound concentrations are tested in duplicate and percentage effect is calculated for each concentration.

Inhibition of TNF- α release induced by LPS in human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs):

PBMCs: Heparinized venous blood, obtained from healthy volunteers, is diluted with an equal volume of saline phosphate buffer without calcium or magnesium. Aliquots of 30 mL of the mixture are transferred to 50 mL centrifuge tubes containing 15 mL of Ficoll-Hypaque (1.077 g/mL). The tubes are centrifuged at 1200 x g for 20 min at room temperature without braking. Approximately two-thirds of the band of platelets lying above the mononuclear cells is removed with a pipette. The mononuclear cells are carefully transferred to a 50 mL tube, washed twice with saline phosphate buffer, centrifuged at 300 x g for 10 min at room

~~74~~
74

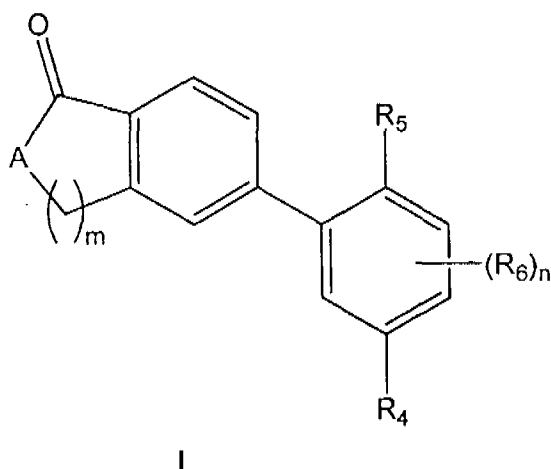
temperature and resuspended in RPMI supplemented with 1% inactivated fetal bovine serum at a cell density of 2×10^6 cells/mL.

- Assay: 100 μ L of mononuclear cells (2×10^6 cells/mL) are incubated in 96-well plates with 50 μ L of the test product (final concentration, 0.001-10 μ M) and 50 μ L
- 5 LPS (E. coli 055B5, Sigma) at a final concentration of 400 ng/mL for 19 h at 37 °C in an atmosphere with CO₂ at 5%. The amount of TNF α released in the supernatant is quantified using a commercial ELISA kit (Biosource International).

- Compounds of all examples exhibited more than 50% inhibition at 10 μ M in at
- 10 least one of the above assays.

CLAIMS

1.- A compound of general formula I



5

wherein:

A represents CR_1R_2 or NR_3 ;

R_1 and R_2 independently represent C_{1-4} alkyl;

10 R_3 represents $-(CH_2)_p-Cy^1$, or C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or more R_7 ;

m represents 1 or 2;

R_4 represents $-B-R_8$;

R_5 represents hydrogen, C_{1-4} alkyl, halogen or C_{1-4} alkoxy;

15 R_6 can be attached to any available carbon atom of the phenyl ring and represents halogen or methyl;

n represents 0 or 1;

B represents $-CONR_9-$, $-NR_9CO-$ or $-NR_9CONR_9-$;

R_7 represents hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halogen, $-NR_{10}R_{10}$ or phenyl optionally substituted with one or more groups selected from C_{1-4} alkyl, halogen, C_{1-4} alkoxy,

20 C_{1-4} haloalkyl and C_{1-4} haloalkoxy, and additionally two R_7 groups on the same carbon atom can be bonded together to form a $-(CH_2)_q-$ group;

R_8 represents C_{1-6} alkyl or $-(CH_2)_p-Cy^2$;

p represents 0, 1 or 2;

q represents 2, 3, 4, 5 or 6;

25 Cy^1 represents phenyl, heteroaryl, C_{3-7} cycloalkyl or heterocyclyl, which can all be

76
76

- optionally substituted with one or more R_{11} ;
- Cy^2 represents phenyl, heteroaryl or C_{3-7} cycloalkyl, which can all be optionally substituted with one or more R_{12} ;
- R_9 and R_{10} independently represent hydrogen or C_{1-4} alkyl;
- 5 R_{11} represents halogen, R_{13} , $-OR_{13'}$, $-NO_2$, $-CN$, $-COR_{13'}$, $-CO_2R_{13'}$, $-CONR_{14'}R_{14'}$, $-NR_{14'}R_{14'}$, $-NR_{14'}COR_{13'}$, $-NR_{14'}CONR_{14'}R_{14'}$, $-NR_{14'}CO_2R_{13'}$, $-NR_{14'}SO_2R_{13'}$, $-SR_{13'}$, $-SOR_{13'}$, $-SO_2R_{13'}$, $-SO_2NR_{14'}R_{14'}$, or Cy^3 ;
- R_{12} represents C_{1-4} alkyl, halogen, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, or Cy^3 ;
- 10 R_{13} represents C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl or C_{1-4} hydroxyalkyl;
- $R_{13'}$ represents hydrogen or R_{13} ;
- R_{14} represents C_{1-4} alkyl or C_{1-4} hydroxyalkyl;
- $R_{14'}$ represents hydrogen or R_{14} ; and
- Cy^3 represents phenyl, heteroaryl, C_{3-7} cycloalkyl or heterocyclyl, which can all be
- 15 optionally substituted with one or more groups selected from C_{1-4} alkyl, halogen, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl and C_{1-4} haloalkoxy;
- or a salt thereof.
- 2.- A compound according to claim 1 wherein R_3 represents $-(CH_2)_p-Cy^1$.
- 3.- A compound according to claim 1 wherein A represents CR_1R_2 .
- 20 4.- A compound according to claim 1 or 2 wherein A represents NR_3 .
- 5.- A compound according to any of claims 1 to 4 wherein m represents 1.
- 6.- A compound according to any of claims 1 to 4 wherein m represents 2.
- 7.- A compound according to any of claims 1, 2, 4, 5 or 6 wherein R_3 represents $-(CH_2)_p-Cy^1$, p in R_3 is 0 and Cy^1 represents phenyl or heteroaryl, which can all be
- 25 optionally substituted with one or more R_{11} .
- 8.- A compound according to any of claims 1 to 7 wherein R_5 represents C_{1-4} alkyl, halogen or C_{1-4} alkoxy.
- 9.- A compound according to any of claims 1 to 8 wherein B represents $-CONR_9-$.
- 10.- A compound according to any of claims 1 to 9 wherein R_8 represents $-(CH_2)_p-$
- 30 Cy^2 .
- 11.- A compound according to claim 10 wherein R_8 represents $-(CH_2)_p-Cy^2$ and Cy^2 represents C_{3-7} cycloalkyl.
- 12.- A compound according to claim 1 selected from:

- N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(1-oxo-2-phenyl-2,3-dihydroisoindol-5-yl)benzamide;
N-Cyclopropylmethyl-4-methyl-3-(1-oxo-2-phenyl-2,3-dihydroisoindol-5-yl)benzamide;
3-(2-Benzyl-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl)-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide;
5 3-(2-Benzyl-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl)-N-cyclopropylmethyl-4-methylbenzamide;
N-Cyclopropyl-3-[2-(2,2-dimethyl-3-hydroxypropyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
N-Cyclopropyl-3-[2-(1-hydroxymethylcyclopentyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-
10 4-methylbenzamide;
(1S,2S)-N-Cyclopropyl-3-[2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-2-phenylethyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
trans-N-Cyclopropyl-3-[2-(1-hydroxycyclohex-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
15 N-Cyclopropyl-3-[2-(2-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
N-Cyclopropyl-3-[2-(2-hydroxy-5-sulfamoylphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
N-Cyclopropyl-3-[2-(3-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-
20 methylbenzamide;
N-Cyclopropyl-3-[2-(2-hydroxy-6-methylphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(1-oxo-2-(thiazol-2-yl)-2,3-dihydroisoindol-5-yl)benzamide;
25 N-Cyclopropyl-3-[2-(4-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
4-Chloro-N-cyclopropyl-3-[2-(2-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]benzamide;
N-Cyclopropyl-3-[2-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-
30 methylbenzamide;
N-Cyclopropyl-3-[2-(4-chloro-2-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;

- N-Cyclopropyl-3-(2-(2-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl)-4-methoxybenzamide;
- N-Cyclopropyl-3-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylbenzamide;
- N-Cyclopropylmethyl-3-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylbenzamide;
- 5 N-Butyl-3-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylbenzamide;
- 3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methyl-N-phenylbenzamide;
- 3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methyl-N-(pyridin-4-yl)benzamide;
- 3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-N-isopropyl-4-methylbenzamide;
- 3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methyl-N-(thiazol-2-yl)benzamide;
- 10 3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methyl-N-[3-(morpholin-4-yl)phenyl]benzamide;
- 3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methyl-N-[3-(pyridin-2-yl)phenyl]benzamide;
- N-Benzyl-3-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylbenzamide;
- N-Cyclopropyl-3-(2-ethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-4-methylbenzamide;
- 15 3-(2-Benzyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide;
- 3-(2-Benzyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-cyclopropylmethyl-4-methylbenzamide;
- 3-[2-(2-Chlorophenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide;
- 20 N-Cyclopropyl-3-(2,2-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-6-yl)-4-methylbenzamide;
- N-Cyclopropylmethyl-3-(2,2-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-6-yl)-4-methylbenzamide;
- 25 N-Cyclopropyl-3-[2-(2-hydroxyethyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
- N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(1-oxo-2-(pyridin-4-ylmethyl)-2,3-dihydroisoindol-5-yl)benzamide;
- N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[2-(3-nitrobenzyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]benzamide;
- 30 3-[2-(3-Cyanophenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide;

- N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[2-(3-(morpholin-4-yl)phenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]benzamide;
3-(2-(Biphenyl-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl)-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide;
- 5 N-Cyclopropyl-3-[2-(3-hydroxypropyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[2-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]benzamide;
N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[1-oxo-2-(2-pyridin-3-ylethyl)-2,3-dihydroisoindol-5-yl]benzamide;
- 10 N-Cyclopropyl-3-[2-(indazol-6-yl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
N-Cyclopropyl-3-[2-(indol-5-yl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
3-[2-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide;
- 15 N-Cyclopropyl-3-[2-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
N-Cyclopropyl-3-[2-ethyl-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
N-Cyclopropyl-3-[2-(2-methoxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
- 20 N-Cyclopropyl-5-fluoro-3-[2-(2-hydroxyphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
N-Cyclopropyl-5-fluoro-3-[2-(2,2-dimethyl-3-hydroxypropyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-4-methylbenzamide;
- 25 2-Cyclopropyl-N-[4-methyl-3-(1-oxo-2-phenyl-2,3-dihydroisoindol-5-yl)phenyl]acetamide;
N-[4-Methyl-3-(1-oxo-2-phenyl-2,3-dihydroisoindol-5-yl)phenyl]furan-3-carboxamide;
N-[3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl] cyclopropylcarboxamide;
- 30 2-Cyclopropyl-N-[3-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]acetamide;
2-Chloro-N-[3-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]isonicotinamide;
N-[3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]thiophene-3-carboxamide;
N-[3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]furan-3-carboxamide;

N-[3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]-2-(pyrrolidin-1-yl)isonicotinamide;

N-[3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]-2-(morpholin-4-yl)isonicotinamide;

5 1-Benzyl-3-[3-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]urea;

1-[3-(2,2-Dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-4-methylphenyl]-3-isopropylurea;

3-[2-(3-Aminobenzyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-yl]-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide;

N-Cyclopropyl-3-[2-(3-methanesulfonylaminobenzyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol-5-

10 yl]-4-methylbenzamide; and

3-(2-Benzyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-cyclopropylbenzamide.

13.- A pharmaceutical composition which comprises a compound of formula I according to any of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more pharmaceutically acceptable excipients.

15 14.- Use of a compound of formula I according to any of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disease mediated by p38.

15.- Use according to claim 14, wherein the disease mediated by p38 is selected from immune, autoimmune and inflammatory diseases, cardiovascular diseases,

20 infectious diseases, bone resorption diseases, neurodegenerative diseases, proliferative diseases and processes associated with the induction of cyclooxygenase-2.

Derivados bicíclicos como inhibidores de la cinasa p38

Sector de la técnica al que se refiere la invención

- 5 La presente invención se refiere a una nueva serie de derivados bicíclicos, así como a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a su uso en terapia.

Estado de la técnica relativo a la invención

10

Las cinasas son proteínas implicadas en varias respuestas celulares a señales externas. En los años 90 se descubrió una nueva familia de cinasas llamadas MAPK (*mitogen-activated protein kinases*). Las MAPK activan sus sustratos por fosforilación en residuos de serina y treonina.

- 15 Las MAPK son activadas por otras cinasas en respuesta a una gran variedad de señales incluyendo factores de crecimiento, citocinas pro-inflamatorias, radiación UV, endotoxinas y estrés osmótico. Una vez activadas, las MAPK activan por fosforilación otras cinasas o proteínas, como los denominados factores de transcripción, que en último término provocan el incremento o
20 disminución de la expresión de un determinado gen o conjunto de genes.

La familia de las MAPK incluyen cinasas como p38, ERK (*extracellular-regulated protein kinase*) y JNK (*C-Jun N-terminal kinase*).

- La cinasa p38 tiene un papel crucial en la respuesta de las células ante el estrés y en la vía de activación de la síntesis de numerosas citocinas, especialmente factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF- α),
25 interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) y interleucina-8 (IL-8).

- La IL-1 y el TNF- α son producidas por macrófagos y monocitos y están implicadas en la mediación de procesos de inmunoregulación y otras condiciones fisiopatológicas. Por ejemplo, niveles elevados de TNF- α se relacionan con
30 enfermedades inflamatorias y autoinmunes y con procesos que desencadenan la degradación del tejido conectivo y óseo como por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal y sepsis.

Así, pues, los compuestos que inhiban la cinasa p38 podrían ser útiles en

el tratamiento o prevención de patologías mediadas por citocinas como IL-1 y TNF- α , tales como las citadas anteriormente.

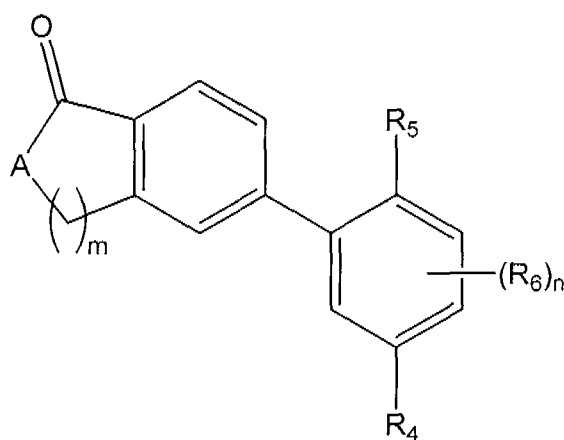
Por otra parte, se ha visto también que los inhibidores de la cinasa p38 inhiben otras proteínas pro-inflamatorias tales como IL-6, IL-8, interferon- γ y GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*). Asimismo, en estudios recientes se ha demostrado que los inhibidores de la cinasa p38 no sólo bloquean la síntesis de citocinas sino también la cascada de señales inducida por éstas, tal como la inducción de la enzima ciclooxygenasa-2 (COX-2).

Por ello, sería deseable proporcionar nuevos compuestos que sean capaces de inhibir la cinasa p38.

En la solicitud de patente WO 2004/108672 se describen compuestos de tipo isoindolin-1-ona como inhibidores de ciertas tirosin cinasas, especialmente KDR.

15 Descripción de la invención

Un aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula general



20

donde:

A representa CR₁R₂ o NR₃;

R₁ y R₂ representan independientemente C₁₋₄ alquilo;

25 R₃ representa -(CH₂)_p-Cy¹, o C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido por uno o más

83
85

- R_7 ;
m representa 1 o 2;
 R_4 representa $-B-R_8$;
 R_5 representa hidrógeno, C_{1-4} alquilo, halógeno o C_{1-4} alcoxi;
5 R_6 puede estar unido a cualquier átomo de carbono disponible del anillo de fenilo y representa halógeno o metilo;
n representa 0 o 1;
B representa $-\text{CONR}_9-$, $-\text{NR}_9\text{CO}-$ o $-\text{NR}_9\text{CONR}_9-$;
 R_7 representa hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, $-\text{NR}_{10}\text{R}_{10}$ o fenilo opcionalmente
10 sustituido por uno o más grupos seleccionados entre C_{1-4} alquilo, halógeno, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} haloalcoxi, y adicionalmente dos grupos R_7 sobre el mismo átomo de carbono pueden estar unidos formando un grupo $-(\text{CH}_2)_q-$;
 R_8 representa C_{1-6} alquilo o $-(\text{CH}_2)_p-\text{Cy}^2$;
p representa 0, 1 o 2;
15 q representa 2, 3, 4, 5 o 6;
 Cy^1 representa fenilo, heteroarilo, C_{3-7} cicloalquilo o heterociclilo, que pueden estar todos opcionalmente sustituidos por uno o más R_{11} ;
 Cy^2 representa fenilo, heteroarilo o C_{3-7} cicloalquilo, que pueden estar todos opcionalmente sustituidos por uno o más R_{12} ;
20 R_9 y R_{10} representan independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo;
 R_{11} representa halógeno, R_{13} , $-\text{OR}_{13}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_{13}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{13}$, $-\text{CONR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{COR}_{13}$, $-\text{NR}_{14}\text{CONR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{CO}_2\text{R}_{13}$, $-\text{NR}_{14}\text{SO}_2\text{R}_{13}$, $-\text{SR}_{13}$, $-\text{SOR}_{13}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{13}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, o Cy^3 ;
 R_{12} representa C_{1-4} alquilo, halógeno, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalcoxi,
25 o Cy^3 ;
 R_{13} representa C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo o C_{1-4} hidroxialquilo;
 R_{13} representa hidrógeno o R_{13} ;
 R_{14} representa C_{1-4} alquilo o C_{1-4} hidroxialquilo;
 R_{14} representa hidrógeno o R_{14} ; y
30 Cy^3 representa fenilo, heteroarilo, C_{3-7} cicloalquilo o heterociclilo, que pueden estar todos opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados entre C_{1-4} alquilo, halógeno, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} haloalcoxi.

84

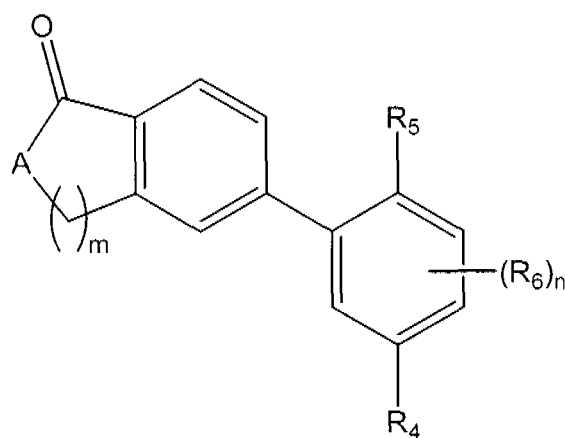
84

La presente invención también se refiere a las sales y los solvatos de los compuestos de fórmula I.

Algunos compuestos de fórmula I pueden poseer centros quirales, los cuales pueden dar lugar a diversos estereoisómeros. La presente invención se refiere a cada uno de los estereoisómeros individuales así como a sus mezclas.

Los compuestos de fórmula I son inhibidores de la cinasa p38 y también inhiben la producción de citocinas como TNF- α .

Así, otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula general I



I

donde:

A representa CR_1R_2 o NR_3 ;

15 R_1 y R_2 representan independientemente C_{1-4} alquilo;

R_3 representa $-(CH_2)_p-Cy^1$, o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por uno o más R_7 ;

m representa 1 o 2;

R_4 representa $-B-R_8$;

20 R_5 representa hidrógeno, C_{1-4} alquilo, halógeno o C_{1-4} alcoxi;

R_6 puede estar unido a cualquier átomo de carbono disponible del anillo de fenilo y representa halógeno o metilo;

n representa 0 o 1;

B representa $-CONR_9-$, $-NR_9CO-$ o $-NR_9CONR_9-$;

25 R_7 representa hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, $-NR_{10}R_{10}$ o fenilo opcionalmente

85
85

sustituido por uno o más grupos seleccionados entre C₁₋₄ alquilo, halógeno, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalquilo y C₁₋₄ haloalcoxi, y adicionalmente dos grupos R₇ sobre el mismo átomo de carbono pueden estar unidos formando un grupo -(CH₂)_q-;

R₈ representa C₁₋₆ alquilo o -(CH₂)_p-Cy²;

5 p representa 0, 1 o 2;

q representa 2, 3, 4, 5 o 6;

Cy¹ representa fenilo, heteroarilo, C₃₋₇ cicloalquilo o heterociclilo, que pueden estar todos opcionalmente sustituidos por uno o más R₁₁;

10 Cy² representa fenilo, heteroarilo o C₃₋₇ cicloalquilo, que pueden estar todos opcionalmente sustituidos por uno o más R₁₂;

R₉ y R₁₀ representan independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

R₁₁ representa halógeno, R₁₃, -OR₁₃', -NO₂, -CN, -COR₁₃', -CO₂R₁₃', -CONR₁₄'R₁₄', -NR₁₄'R₁₄', -NR₁₄'COR₁₃', -NR₁₄'CONR₁₄'R₁₄', -NR₁₄'CO₂R₁₃', -NR₁₄'SO₂R₁₃', -SR₁₃', -SOR₁₃', -SO₂R₁₃', -SO₂NR₁₄'R₁₄', o Cy³;

15 R₁₂ representa C₁₋₄ alquilo, halógeno, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalcoxi, o Cy³;

R₁₃ representa C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo o C₁₋₄ hidroxialquilo;

R₁₃' representa hidrógeno o R₁₃;

R₁₄ representa C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ hidroxialquilo;

20 R₁₄' representa hidrógeno o R₁₄; y

Cy³ representa fenilo, heteroarilo, C₃₋₇ cicloalquilo o heterociclilo, que pueden estar todos opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados entre C₁₋₄ alquilo, halógeno, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalquilo y C₁₋₄ haloalcoxi, para ser usado en terapia.

25 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por la p38.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de



fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por citocinas.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por TNF- α , IL-1, IL-6 y/o IL-8.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada entre enfermedades inmunes, autoinmunes e inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas, trastornos de la resorción ósea, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades proliferativas y procesos asociados a la inducción de ciclooxigenasa-2.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por la p38.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por citocinas.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por TNF- α , IL-1, IL-6 y/o IL-8.

25 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada entre enfermedades inmunes, autoinmunes e inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas, trastornos de la resorción ósea, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades proliferativas y procesos asociados a la inducción de ciclooxigenasa-2.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por la p38 en un sujeto necesitado del mismo, especialmente un ser humano, que comprende

87
27

administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

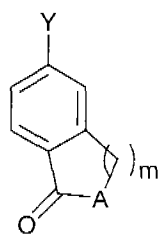
Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento o prevención de una enfermedad mediadas por citocinas en un sujeto
5 necesitado del mismo, especialmente un ser humano, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por TNF- α , IL-1, IL-6 y/o
10 IL-8 en un sujeto necesitado del mismo, especialmente un ser humano, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

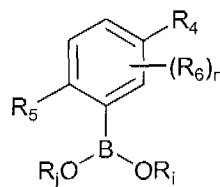
Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada entre enfermedades
15 inmunes, autoinmunes e inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas, trastornos de la resorción ósea, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades proliferativas y procesos asociados a la inducción de ciclooxygenasa-2, en un sujeto necesitado del mismo, especialmente un ser humano, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad
20 terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general I según se ha definido anteriormente, que comprende:

25 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III



II

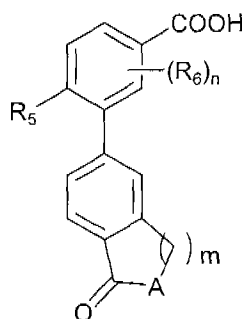


III

88
88

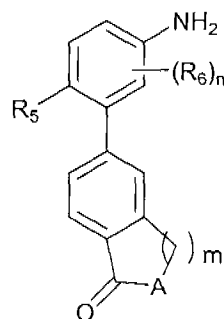
donde A, R₄, R₅, R₆, m y n tienen el significado descrito anteriormente, Y representa halógeno o trifluorometansulfonato, y cada R_i y R_j representa H o C₁₋₄ alquilo o bien ambos grupos pueden estar unidos formando junto con los átomos de B y O un anillo de cinco o seis miembros que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos metilo; o

(b) cuando en un compuesto de fórmula I R₄ representa -CONR₈R₉, hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV con una amina de fórmula HNR₈R₉ (V)



IV

donde A, R₅, R₆, R₈, R₉, m y n tienen el significado descrito anteriormente; o
(c) cuando en un compuesto de fórmula I R₄ representa -NHCOR₈, hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI con un ácido de fórmula R₈COOH (VII)



VI

donde A, R₅, R₆, R₈, m y n tienen el significado descrito anteriormente; o
(d) cuando en un compuesto de fórmula I R₄ representa -NHCONHR₈, hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI con un isocianato de fórmula R₈NCO

(VIII); o

(e) transformar, en una o varias etapas, un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I.

5 En las definiciones anteriores, el término C_{1-n} alquilo, como grupo o parte de un grupo, significa una cadena alquílica lineal o ramificada que contiene de 1 a n átomos de carbono. Cuando n es 4, incluye los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *tert*-butilo. Cuando n es 6, ejemplos incluyen entre otros los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo.

10 Un grupo C_{1-4} haloalquilo significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C_{1-4} alquilo por uno o más átomos de halógeno (es decir fluoro, cloro, bromo o yodo), que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos incluyen entre otros los grupos trifluorometilo, fluorometilo, 1-cloroetilo, 2-cloroetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2,2-
15 trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 4-fluorobutilo, y nonafluorobutilo.

Un grupo C_{1-4} alcoxi significa un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, donde la parte alquílica tiene el mismo significado descrito anteriormente.
20 Ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *tert*-butoxi.

Un grupo C_{1-4} haloalcoxi significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C_{1-4} alcoxi por uno o más átomos de halógeno (es decir fluoro, cloro, bromo o yodo), que pueden ser iguales o
25 diferentes. Ejemplos incluyen, entre otros, trifluorometoxi, fluorometoxi, 1-cloroetoxi, 2-cloroetoxi, 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2-bromoetoxi, 2-yodoetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, 3-fluoropropoxi, 3-cloropropoxi, 2,2,3,3-tetrafluoropropoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, heptafluoropropoxi, 4-fluorobutoxi y nonafluorobutoxi.

30 Un grupo C_{1-4} hidroxialquilo significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C_{1-4} alquilo por uno o más grupos hidroxilo. Ejemplos incluyen, entre otros, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 1-hidroxipropilo, 2,3-

90
90

dihidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo y 1-hidroxibutilo.

Un radical halógeno significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

Un grupo C₃₋₇ cicloalquilo significa un anillo carbocíclico monocíclico saturado de 3 a 7 átomos de carbono, es decir ciclopropilo, ciclobutilo, 5 ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término heteroarilo se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros o bicíclico de 8 a 12 miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O. El grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Los 10 átomos de N del anillo pueden estar opcionalmente oxidados, formando N⁺O⁻. El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido según se ha descrito anteriormente en las definiciones de Cy¹, Cy² y Cy³; si está sustituido, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden estar en cualquier posición disponible del anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen entre otros 15 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, imidazopirazinilo, imidazopiridazinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, indazolilo, indolilo, 20 isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, pirazolopirazinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolinilo y quinoxalinilo.

Un grupo heterociclilo significa un anillo carbocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros o un anillo carbocíclico bicíclico de 8 a 12 miembros que puede ser saturado o parcialmente insaturado (es decir no aromático) y que contiene de 1 a 25 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, y donde dicho anillo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Adicionalmente, uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar opcionalmente oxidados, formando grupos CO, SO o SO₂. El grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido según se ha descrito anteriormente en las 30 definiciones de Cy¹ y Cy³; si está sustituido, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden estar en cualquier posición disponible del anillo. Preferiblemente, el grupo heterociclilo es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros. Más preferiblemente, el anillo heterocíclico es de 5 o 6 miembros. Ejemplos de

9.1

grupos heterociclicos incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, oxiranilo, oxetanilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolidinilo, tiazolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, azepinilo, oxazinilo, oxazolinilo, pirrolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, imidazolinilo, isoxazolinilo, isotiazolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, 2-oxo-piperidinilo, 4-oxo-piperidinilo, 2-oxopiperazinilo, 2(1H)-piridonilo, 2(1H)-pirazinonilo, 2(1H)-pirimidinonilo, 2(1H)-piridazinonilo y ftalimidilo.

En la definición anterior de heteroarilo, cuando los ejemplos indicados se refieren a un anillo bicíclico en términos generales, se incluyen todas las disposiciones posibles de los átomos. Así por ejemplo, el término pirazolopiridinilo debe interpretarse de modo que incluye grupos como 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, 1H-pirazolo[3,4-c]piridinilo, 1H-pirazolo[4,3-c]piridinilo y 1H-pirazolo[4,3-b]piridinilo; el término imidazopirazinilo debe interpretarse de modo que incluye grupos como 1H-imidazo[4,5-b]pirazinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo y imidazo[1,5-a]pirazinilo y el término pirazolopirimidinilo debe interpretarse de modo que incluye grupos como 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, 1H-pirazolo[4,3-d]pirimidinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo y pirazolo[1,5-c]pirimidinilo.

La expresión "opcionalmente sustituido por uno o más" significa la posibilidad de un grupo de estar sustituido por uno o más, preferiblemente por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, más preferiblemente por 1 ó 2 sustituyentes, siempre que dicho grupo disponga de suficientes posiciones disponibles susceptibles de ser sustituidas. Si están presentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden estar situados sobre cualquier posición disponible.

En un compuesto de fórmula I, el grupo R₆ puede estar ausente (n=0) o presente (n=1). Cuando está presente, R₆ puede estar situado sobre cualquier posición disponible del anillo de fenilo.

Cuando en una definición de un sustituyente aparecen dos o más grupos con la misma numeración (por ejemplo -NR₉CONR₉-, -NR₁₀R₁₀-, -NR₁₄CONR₁₄R₁₄-, etc), esto no significa que tengan que ser idénticos. Cada uno de ellos se selecciona independientemente entre la lista de posibles significados dada para dicho grupo, y por tanto pueden ser iguales o diferentes.

La invención se refiere pues a los compuestos de fórmula I según se han definido anteriormente.

92
92

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde A representa CR_1R_2 .

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde A representa NR_3 .

- 5 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde m es 1.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde m es 2.

- 10 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde A representa CR_1R_2 y m es 1.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde A representa NR_3 y m es 1.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde R_1 es idéntico a R_2 .

- 15 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde R_1 es idéntico a R_2 y ambos representan metilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde p es 0 o 1.

- 20 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde p en R_3 es 0 or 1.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde p en R_8 es 0 or 1.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde R_3 representa $-(CH_2)_p-Cy^1$.

- 25 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde R_3 representa $-(CH_2)_p-Cy^1$ y p en R_3 es 0.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde R_3 representa $-(CH_2)_p-Cy^1$, p en R_3 es 0 y Cy^1 representa fenilo o heteroarilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más R_{11} .

- 30 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde R_3 representa $-(CH_2)_p-Cy^1$, p en R_3 es 0 y Cy^1 representa fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R_{11} .

93

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde R_3 representa $-(CH_2)_p-Cy^1$, p en R_3 es 0 y Cy^1 representa fenilo sustituido por un grupo hidroxilo y que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre R_{11} .

- 5 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde R_5 representa C_{1-4} alquilo, halógeno o C_{1-4} alcoxi.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde R_5 representa metilo, halógeno o metoxi.

- 10 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde R_5 representa metilo o halógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde n es 0.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde B representa $-CONH-$, $-NHCO-$ o $-NHCONH-$.

- 15 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde B representa $-CONH-$ o $-NHCO-$.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde B representa $-CONR_9-$.

- 20 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde R_8 representa $-(CH_2)_p-Cy^2$.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde R_8 representa $-(CH_2)_p-Cy^2$ y Cy^2 representa C_{3-7} cicloalquilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde B representa $-CONR_9-$ y R_8 representa $-(CH_2)_p-Cy^2$.

- 25 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde B representa $-CONR_9-$, R_8 representa $-(CH_2)_p-Cy^2$ y Cy^2 representa C_{3-7} cicloalquilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde B representa $-CONH-$ y R_8 representa ciclopropilo.

- 30 Asimismo, la presente invención cubre todas las combinaciones posibles de los grupos particulares y preferidos descritos aquí arriba.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I que producen más de un 50% de inhibición de actividad p38 a 10 μM , más

preferiblemente a 1 μ M y aún más preferiblemente a 0.1 μ M, en un ensayo de p38 como los que se describen en el Ejemplo 15.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I seleccionado entre:

- 5 *N*-Ciclopropil-3-(2-fenil-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il)-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropilmetil-3-(2-fenil-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il)-4-metilbenzamida;
3-(2-Bencil-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida;
3-(2-Bencil-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il)-*N*-ciclopropilmetil-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropil-3-[2-(2,2-dimetil-3-hidroxiopropil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-
10 metilbenzamida;
N-Ciclopropil-3-[2-(1-hidroximetilciclopentil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-
metilbenzamida;
(1*S*,2*S*)-*N*-Ciclopropil-3-[2-[2-fenil-2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-1-oxo-2,3-
dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
15 *trans*-*N*-Ciclopropil-3-[2-(1-hidroxiciclohex-4-il)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-
metilbenzamida;
N-Ciclopropil-3-[2-(2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropil-3-[2-(2-hidroxi-5-sulfamoilfenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-
metilbenzamida;
20 *N*-Ciclopropil-3-[2-(3-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropil-3-[2-(2-hidroxi-6-metilfenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-
metilbenzamida;
N-Ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-2-(tiazol-2-il)-2,3-dihidroisoindol-5-il]benzamida;
N-Ciclopropil-3-[2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
25 *N*-Ciclopropil-4-cloro-3-[2-(2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]benzamida;
N-Ciclopropil-3-[2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-
metilbenzamida;
N-Ciclopropil-3-[2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-
metilbenzamida;
30 *N*-Ciclopropil-3-(2-(2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il)-4-
metoxibenzamida;
N-Ciclopropil-3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilbenzamida;

95
95

- N*-Ciclopropilmetil-3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilbenzamida;
N-Butil-3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilbenzamida;
3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-*N*-fenil-4-metilbenzamida;
3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metil-*N*-(piridin-4-il)benzamida;
5 3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-*N*-isopropil-4-metilbenzamida;
3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metil-*N*-(tiazol-2-il)benzamida;
3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metil-*N*-[3-(morfolin-4-il)fenil]benzamida;
3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metil-*N*-[3-(piridin-2-il)fenil]benzamida;
N-Bencil-3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilbenzamida;
10 *N*-Ciclopropil-3-(2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-metilbenzamida;
3-(2-Bencil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-*N*-ciclopropil-4-
metilbenzamida;
3-(2-Bencil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-*N*-ciclopropilmetil-4-
metilbenzamida;
15 *N*-Ciclopropil-3-[2-(2-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-4-
metilbenzamida;
N-Ciclopropil-3-(2,2-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-6-il)-4-
metilbenzamida,
N-Ciclopropilmetil-3-(2,2-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-6-il)-4-
20 metilbenzamida;
N-Ciclopropil-3-[2-(2-hidroxietyl)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-2-(piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidroisoindol-5-
il]benzamida;
N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-(3-nitrobencil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]benzamida;
25 3-[2-(3-Cianofenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-(3-(morfolin-4-il)fenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-
il]benzamida;
3-[2-(Bifenil-3-il)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropil-3-[2-(3-hidroxiopropil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-
30 metilbenzamida;

96
96

- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]benzamida;
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-2-(2-piridin-3-iletíl)-2,3-dihidroisoindol-5-il]benzamida;
- 5 *N*-Ciclopropil-3-[2-(indazol-6-il)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
- N*-Ciclopropil-3-[2-(indol-5-il)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
- 3-[2-(1-Acetilpiperidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]benzamida;
- 10 *N*-Ciclopropil-3-[2-etil-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
- N*-Ciclopropil-3-[2-(2-metoxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida,
- N*-Ciclopropil-5-fluoro-3-[2-(2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida,
- 15 *N*-Ciclopropil-5-fluoro-3-[2-(2,2-dimetil-3-hidroxipropil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida,
- 2-Ciclopropil-*N*-[3-(2-fenil-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il)-4-metilfenil]acetamida;
- N*-[3-(2-Fenil-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il)-4-metilfenil]furan-3-carboxamida;
- N*-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil] ciclopropilcarboxamida;
- 20 2-Ciclopropil-*N*-[3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]acetamida;
- 2-Cloro-*N*-[3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]isonicotinamida;
- N*-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]tiofeno-3-carboxamida;
- N*-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]furan-3-carboxamida;
- N*-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]-2-(pirrolidin-1-il)isonicotinamida;
- 25 *N*-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]-2-(morfolin-4-il)isonicotinamida;
- 1-Bencil-3-[3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]urea;
- 1-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]-3-isopropilurea;
- 3-[2-(3-Aminobencil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- 30 *N*-Ciclopropil-3-[2-(3-metanosulfonilaminobencil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida; y
- 3-(2-Bencil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-*N*-ciclopropilbenzamida.

97

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más nitrógenos básicos y podrían por tanto formar sales con ácidos, tanto orgánicos como inorgánicos. Ejemplos de dichas sales incluyen: sales con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; y sales con ácidos orgánicos, como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido acético, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido glicólico, ácido succínico y ácido propiónico, entre otros. Algunos compuestos de la presente invención podrían contener uno o más protones ácidos y por tanto podrían formar sales con bases. Ejemplos de dichas sales incluyen: sales con cationes inorgánicos como sodio, potasio, calcio, magnesio, litio, aluminio, zinc, etc; y sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables como amoníaco, alquilaminas, hidroxialquilaminas, lisina, arginina, *N*-metilglucamina, procaína y similares.

No hay limitación en el tipo de sal que se puede utilizar, con la condición de que cuando se usen con fines terapéuticos sean farmacéuticamente aceptables. Se entiende por sales farmacéuticamente aceptables aquellas sales que, a criterio médico, son adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos u otros mamíferos sin provocar una toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica o similar. Las sales farmacéuticamente aceptables son ampliamente conocidas por cualquier experto en la materia.

Las sales de un compuesto de fórmula I pueden obtenerse durante el aislamiento final y purificación de los compuestos de la invención o bien pueden prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula I con una cantidad suficiente del ácido o la base deseados para dar la sal de una forma convencional. Las sales de los compuestos de fórmula I se pueden transformar a su vez en otras sales de compuestos de fórmula I por intercambio de iones mediante una resina de intercambio iónico.

Los compuestos de fórmula I y sus sales pueden diferir en ciertas propiedades físicas, pero son equivalentes a efectos de la invención. Todas las sales de los compuestos de fórmula I quedan incluidas dentro del ámbito de la invención.

Los compuestos de la presente invención pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o desde los que se hacen precipitar o cristalizar. Estos complejos se conocen como solvatos. Tal como se utiliza aquí, el término solvato se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (un compuesto de fórmula I o una sal del mismo) y un disolvente. Ejemplos de disolventes incluyen los disolventes farmacéuticamente aceptables como agua, etanol y similares. Un complejo con agua se conoce como hidrato. Los solvatos de los compuestos de la invención (o sus sales), incluyendo hidratos, quedan incluidos dentro del ámbito de la invención.

Algunos compuestos de la presente invención podrían existir en forma de varios diastereoisómeros y/o varios isómeros ópticos. Los diastereoisómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales como la cromatografía o la cristalización fraccionada. Los isómeros ópticos pueden ser resueltos mediante el uso de técnicas convencionales de resolución óptica, para dar los isómeros ópticamente puros. Esta resolución puede realizarse sobre cualquier intermedio de síntesis que sea quiral o bien sobre los productos de fórmula general I. Los isómeros ópticamente puros también pueden ser obtenidos individualmente empleando síntesis enantioespecíficas. La presente invención cubre tanto los isómeros individuales como sus mezclas (por ejemplo mezclas racémicas o mezclas de diastereoisómeros), tanto si se obtienen por síntesis como mezclándolos físicamente.

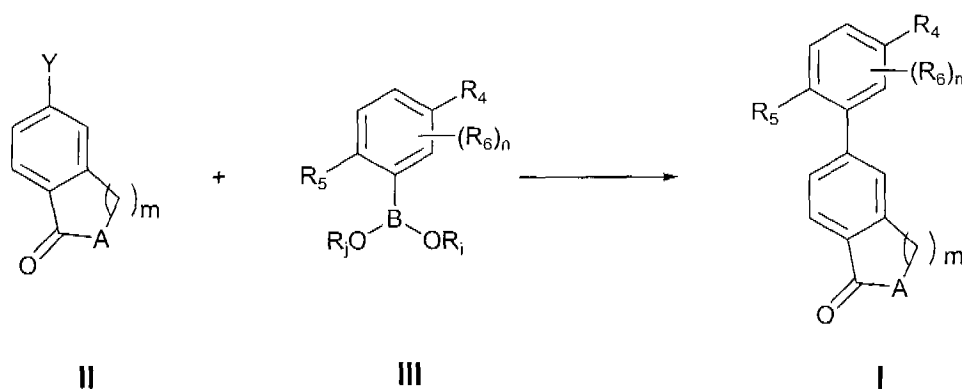
Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse siguiendo los procedimientos descritos a continuación. Como será evidente para un experto en la materia, el método preciso utilizado para la preparación de un compuesto dado puede variar en función de su estructura química. Asimismo, en alguno de los procedimientos que se detallan a continuación puede ser necesario o conveniente proteger los grupos reactivos o lábiles mediante grupos protectores convencionales. Tanto la naturaleza de dichos grupos protectores como los procedimientos para su introducción y eliminación son bien conocidos y forman parte del estado de la técnica (véase por ejemplo Greene T.W. y Wuts P.G.M, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3ª edición, 1999). A título de ejemplo, como grupos protectores de una función amino pueden emplearse los grupos *tert*-butoxicarbonilo (Boc) o bencilo (Bn). Los grupos

carboxilo pueden protegerse por ejemplo en forma de ésteres de C₁₋₄ alquilo o ésteres de arilalquilo, como bencilo, mientras que los grupos hidroxilo pueden protegerse por ejemplo con grupos tetrahidropiraniilo (THP) o bencilo (Bn). Siempre que esté presente algún grupo protector, será necesaria una posterior

5 etapa de desprotección, que se realiza en las condiciones habituales en síntesis orgánica, como las descritas en la referencia arriba mencionada.

Excepto que se indique lo contrario, en los métodos que se describen a continuación los significados de los distintos sustituyentes son los significados descritos anteriormente en relación con un compuesto de fórmula general I.

10 La mayoría de compuestos de fórmula I se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III, según se muestra en el siguiente esquema:



15

donde A, R₄, R₅, R₆, m y n tienen el significado descrito anteriormente en relación con un compuesto de fórmula general I, Y representa halógeno, preferiblemente bromo, o trifluorometansulfonato, y cada R_i y R_j representa H o C₁₋₄ alquilo o bien ambos grupos pueden estar unidos formando junto con los átomos de B y O un

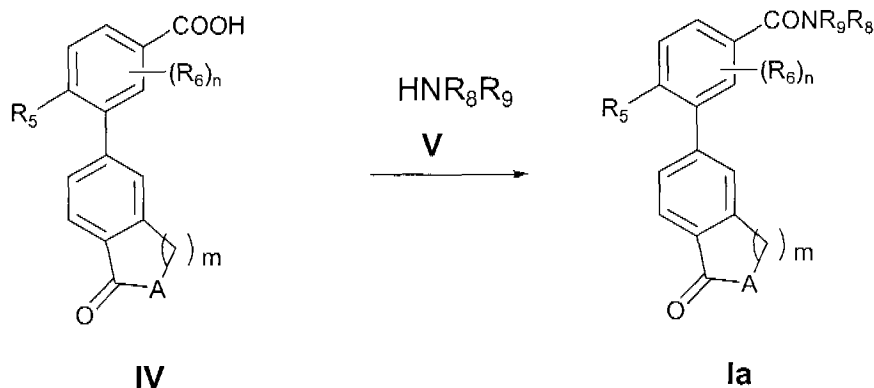
20 anillo de cinco o seis miembros que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos metilo. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base, tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, CsF o K₃PO₄, y un catalizador de paladio, como Pd(PPh₃)₄, en un disolvente como dimetoxietano, dioxano, diglimes o dimetilformamida, opcionalmente en presencia de agua, y calentando,

25 preferiblemente a reflujo.

Alternativamente, un compuesto de fórmula I donde R₄ = -CONR₉R₈ (Ia) se

100
100

puede obtener a partir de un compuesto de fórmula **IV** y una amina de fórmula **V**, según se muestra en el siguiente esquema:

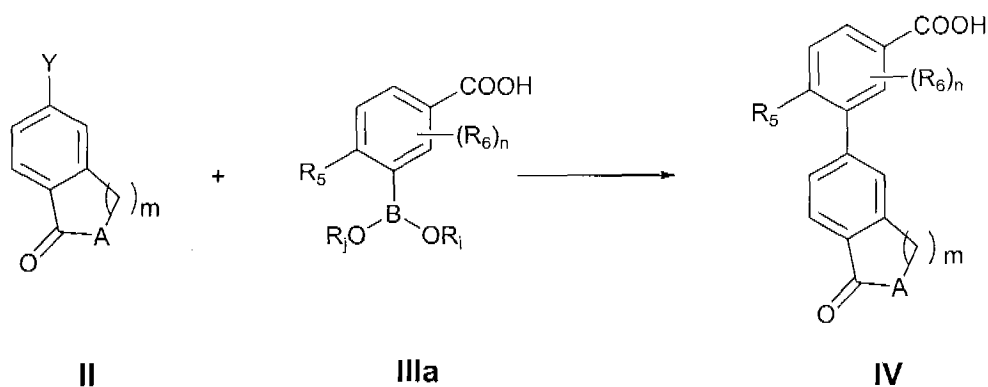


5

donde A, R₅, R₆, R₈, R₉, m y n tienen el significado descrito anteriormente. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un agente activante tal como (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato o N,N-diciclohexilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, y en presencia de una base como N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina y en un disolvente adecuado como dimetilformamida. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo mediante conversión del ácido carboxílico de fórmula **IV** en un cloruro de acilo, usando condiciones standard en síntesis orgánica, seguido de transformación de éste en una amida de fórmula **Ia** por reacción con una amina de fórmula **V** en presencia de una base como trietilamina, en un disolvente adecuado como por ejemplo diclorometano, y enfriando, preferiblemente a 0 °C.

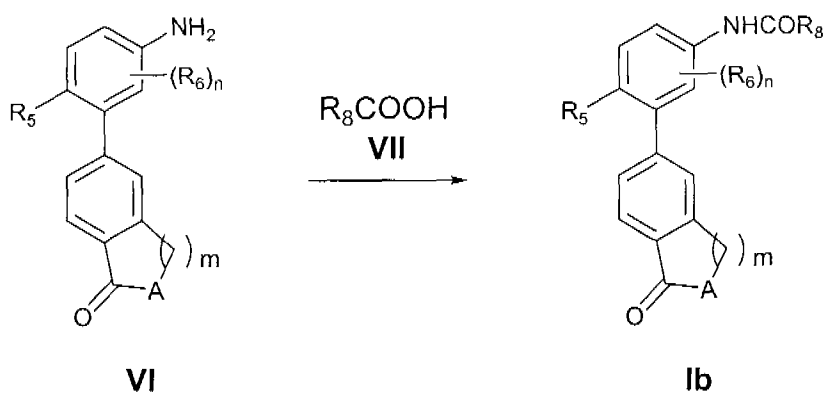
Los compuestos de fórmula **IV** se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula **II** con un compuesto de fórmula **IIIa**, según se muestra en el siguiente esquema:

20



donde A, R₅, R₆, m, n, Y, R_i y R_j tienen el significado descrito anteriormente. Esta reacción se lleva a cabo en las mismas condiciones descritas anteriormente para la preparación de un compuesto **I** a partir de compuestos **II** y **III**.

Los compuestos de fórmula **I** donde R₄ = -NHCOR₈ (**Ib**) se pueden obtener a partir de un compuesto de fórmula **VI** y un ácido de fórmula **VII**, según se muestra en el siguiente esquema:



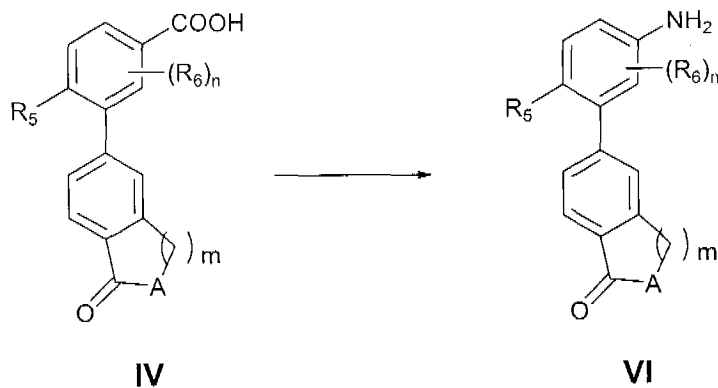
10

donde A, R₅, R₆, R₈, m y n tienen el significado descrito anteriormente. Esta reacción se lleva a cabo en las mismas condiciones descritas anteriormente para la preparación de compuestos **Ia** a partir de compuestos **IV** y **V**.

Los compuestos de fórmula **I** donde R₄ = -NR₉COR₈ y R₉ = C₁₋₄ alquilo se pueden obtener a partir del correspondiente compuesto de fórmula **Ib** mediante alquilación en condiciones básicas, siguiendo procedimientos habituales.

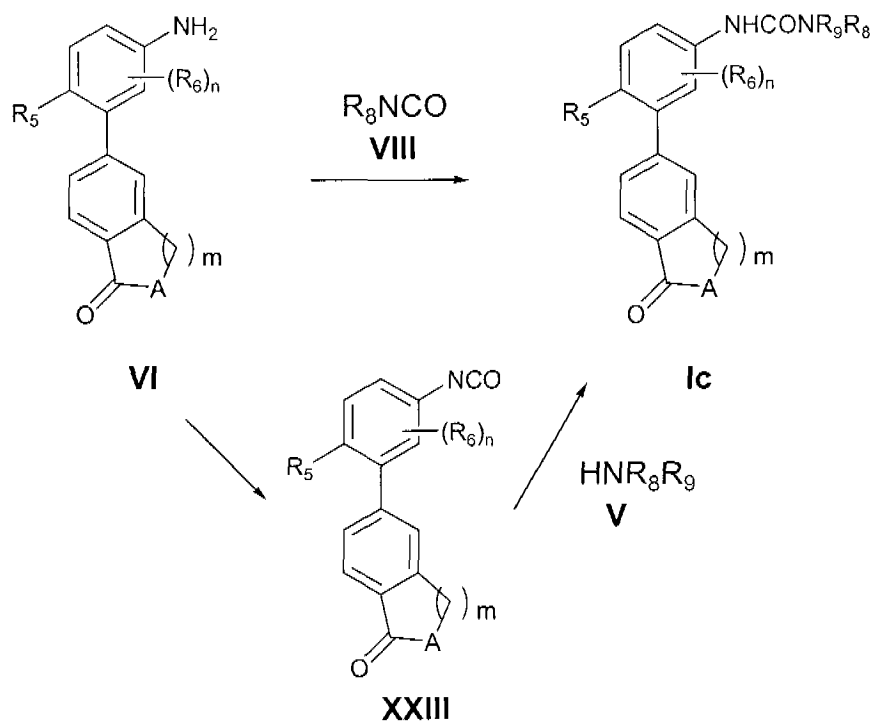
Los compuestos de fórmula **VI** se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula **IV**, según se muestra en el siguiente esquema:

20



donde A, R_5 , R_6 , m y n tienen el significado descrito anteriormente. Esta reacción se puede llevar a cabo en las condiciones habituales de una Curtius, por ejemplo por tratamiento con difenilfosforilazida, en presencia de una base, como por ejemplo trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida y a una temperatura adecuada, preferiblemente a 100 °C, seguido de tratamiento acuoso.

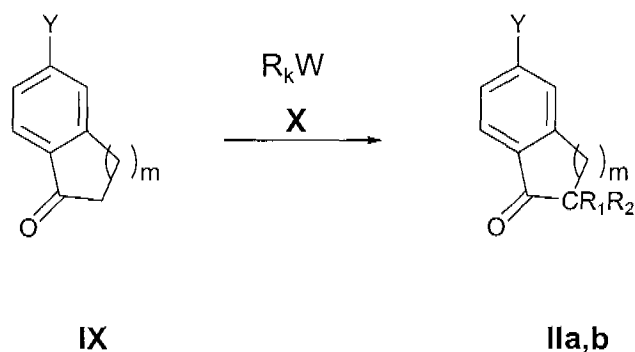
Los compuestos de fórmula I donde $R_4 = -\text{NHCONR}_9\text{R}_8$ (**Ic**) se pueden obtener a partir de un compuesto de fórmula VI, según se muestra en el siguiente esquema:



103
103

donde A, R₅, R₆, R₈, R₉, m y n tienen el significado descrito anteriormente. Los compuestos de fórmula **Ic** donde R₉ = H se pueden obtener por reacción de un compuesto **VI** con un isocianato de fórmula **VIII**. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida, y a una temperatura adecuada comprendida entre temperatura ambiente y la del punto de ebullición del disolvente. Alternativamente, un compuesto de fórmula **Ic** se puede obtener a partir de un compuesto de fórmula **VI** en una secuencia de dos etapas que implica transformar la amina en el correspondiente isocianato (**XXIII**) con trifosgeno, en presencia de una base tal como *N,N*-diisopropiletilamina, trietilamina o *N*-metilmorfolina, en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo o un hidrocarburo halogenado como cloroformo o diclorometano; y entonces hacer reaccionar el isocianato resultante **XXIII** con una amina de fórmula **V** en un disolvente adecuado, tal como el disolvente utilizado en la primera etapa.

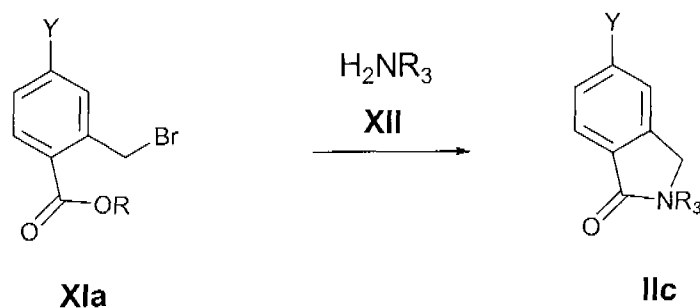
Los compuestos de fórmula **II** donde A= CR₁R₂ (**Ila**: A= CR₁R₂, m= 1; **Ilb**: A= CR₁R₂, m= 2) y Y representa halógeno se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula **IX** con un agente alquilante de fórmula **X**, tal como se muestra en el siguiente esquema:



donde R₁, R₂ y m tienen el significado descrito anteriormente, Y representa halógeno, preferiblemente bromo, R_k representa R₁ o R₂ y W representa halógeno o alquilsulfonato, preferiblemente yodo. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como hidruro sódico, en un disolvente adecuado tal como tolueno, tetrahidrofurano o dimetilformamida, y a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la del punto de ebullición del disolvente. Cuando R₁ ≠ R₂, esta reacción se lleva a cabo en una secuencia en

dos etapas que implica la alquilación de un compuesto de fórmula **IX** con un agente alquilante R_1W para dar un intermedio mono-alquilado y entonces hacer reaccionar este intermedio con un segundo agente alquilante R_2W para dar el compuesto de fórmula **IIa,b**.

- 5 Los compuestos de fórmula **II** donde $A = NR_3$ y $m = 1$ (**IIc**) se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula **XIa** con una amina de fórmula **XII**, según se muestra en el siguiente esquema:



10

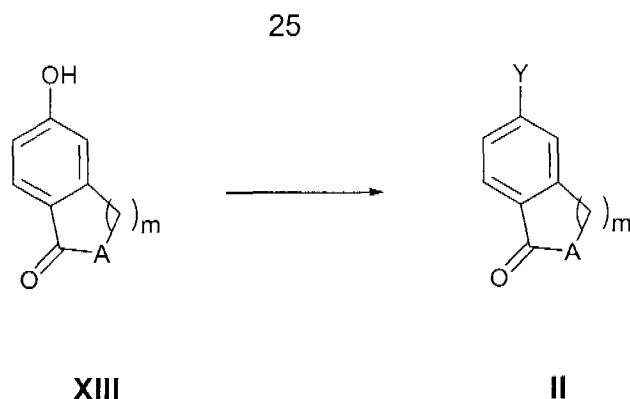
donde R_3 tiene el significado descrito anteriormente, R representa C_{1-4} alquilo y Y representa halógeno, preferiblemente bromo. Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol o dimetilformamida, opcionalmente en presencia de una base tal como una amina terciaria (como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina), carbonato sódico o carbonato potásico, y a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la del punto de ebullición del disolvente. Alternativamente, esta reacción se puede llevar a cabo en una secuencia en dos etapas que implica desplazar el bromo de un compuesto de fórmula **XIa** con la amina **XII** en un disolvente adecuado como metanol, etanol o dimetilformamida, para dar un aminoéster intermedio, y ciclación final a un compuesto de fórmula **IIc** calentando en ácido acético o ácido polifosfórico.

20

Los compuestos de fórmula **II** donde Y representa trifluorometansulfonato se pueden obtener a partir de un compuesto de fórmula **XIII**, según se muestra en el siguiente esquema:

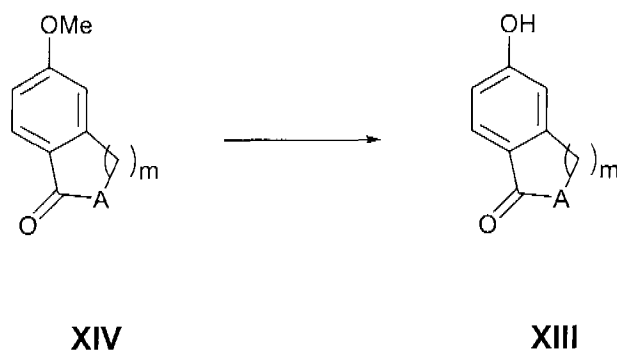
25

105



donde A y m tienen el significado descrito anteriormente e Y representa trifluorometansulfonato. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de un agente sulfonilante adecuado tal como anhídrido trifluorometanosulfónico o cloruro de trifluorometansulfonilo, en un disolvente adecuado tal como piridina o diclorometano, en presencia de una base tal como piridina o trietilamina, y a una temperatura adecuada comprendida entre 0 °C y temperatura ambiente.

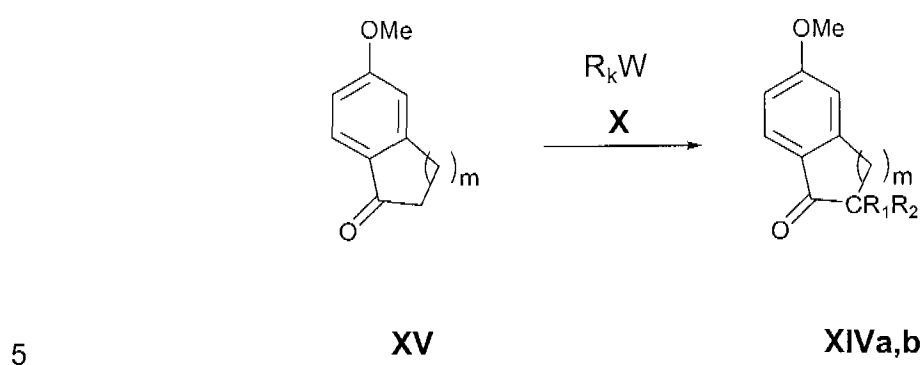
Los compuestos de fórmula **XIII** se pueden obtener a partir de un compuesto de fórmula **XIV**, según se muestra en el siguiente esquema:



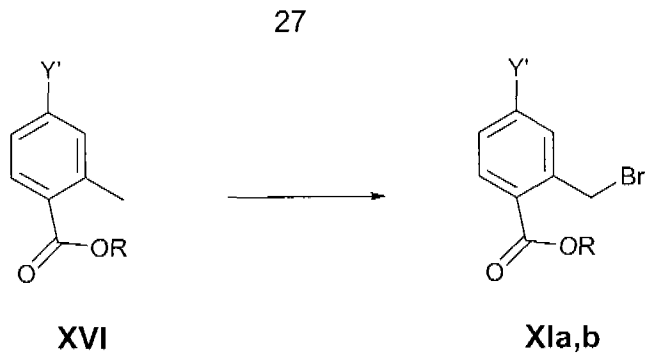
donde A y m tienen el significado descrito anteriormente. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de un ácido fuerte tal como HBr 48%, y a una temperatura adecuada comprendida entre temperatura ambiente y la del punto de ebullición del disolvente, o bien en presencia de un ácido de Lewis tal como tribromuro de boro, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, y a una temperatura comprendida preferiblemente entre -78 °C y temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula **XIV** donde A= CR₁R₂ (**XIVa**: A= CR₁R₂, m= 1; **XIVb**: A= CR₁R₂, m= 2) se pueden obtener por reacción de un compuesto de

fórmula **XV** bajo las mismas condiciones descritas anteriormente para la transformación de un compuesto de fórmula **IX** en un compuesto de fórmula **IIa,b**, según se muestra en el siguiente esquema:



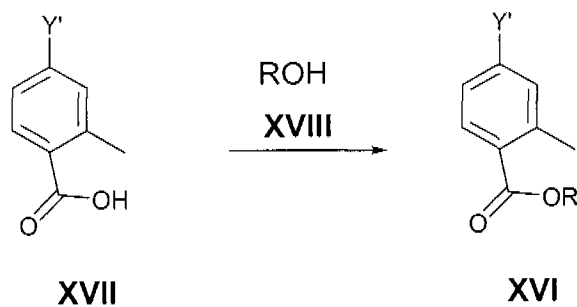
107
107



5 donde R tiene el significado descrito anteriormente e Y' representa halógeno, preferiblemente bromo, o metoxi. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de un agente halogenante adecuado, tal como *N*-bromosuccinimida, opcionalmente en presencia de un iniciador radicalario tal como 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo) o peróxido de benzoilo, en un disolvente adecuado tal como CCl₄, CHCl₃, acetonitrilo o clorobenceno, y a una temperatura adecuada comprendida entre temperatura ambiente y la del punto de ebullición del disolvente, opcionalmente irradiando la mezcla.

10

Los compuestos de fórmula **XVI** se pueden obtener por reacción de un ácido carboxílico de fórmula **XVII** con un alcohol de fórmula **XVIII**, según se muestra en el siguiente esquema:



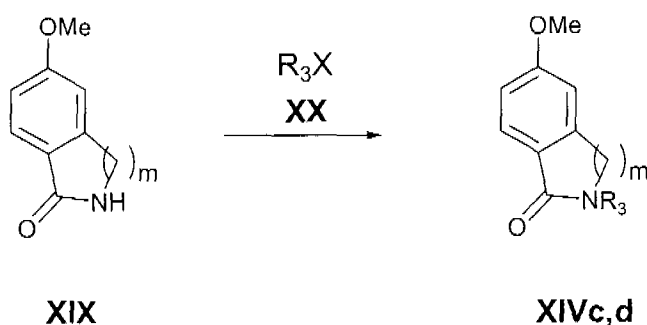
15 donde R tiene el significado descrito anteriormente e Y' representa halógeno, preferiblemente bromo, o metoxi. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de un ácido inorgánico tal como ácido sulfúrico concentrado, utilizando el alcohol de fórmula **XVIII** como disolvente, y a una temperatura adecuada comprendida entre temperatura ambiente y la del punto de ebullición del disolvente. Alternativamente, se puede transformar un compuesto de fórmula **XVII** en el correspondiente cloruro de acilo utilizando condiciones estándar y

20

108
108

transformar entonces éste en el correspondiente éster de fórmula **XVI** por reacción con un alcohol de fórmula **XVIII**, en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, y a una temperatura adecuada comprendida entre 0 °C y temperatura ambiente.

- 5 Los compuestos de fórmula **XIV** donde A= NR₃ (**XIVc**: m= 1; **XIVd**: m= 2) se pueden obtener a partir de un compuesto de fórmula **XIX**, según se muestra en el siguiente esquema:

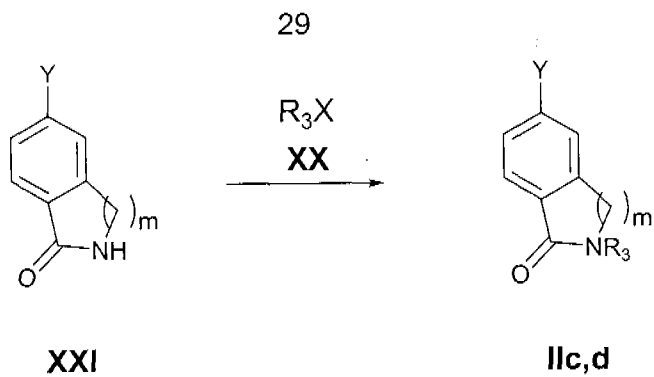


10

- donde R₃ y m tienen el significado descrito anteriormente. Cuando R₃ es un grupo de tipo alquilo, esta reacción se puede llevar a cabo por tratamiento con un agente alquilante tal como un haluro o un alquilsulfonato de fórmula **XX**, preferiblemente un yoduro de alquilo, en presencia de una base tal como hidruro sódico, en un disolvente adecuado tal como tolueno, tetrahidrofurano o dimetilformamida, y a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la del punto de ebullición del disolvente. Cuando R₃ es un grupo fenilo o heteroarilo, esta reacción se puede llevar a cabo por reacción con un haluro de fórmula **XX**, preferiblemente un bromuro, en presencia de una base, tal como
- 15 K₂CO₃, Na₂CO₃ o K₃PO₄, y un catalizador de cobre, tal como yoduro de cobre(I), en un disolvente tal como *N*-metilpirrolidona y calentando, preferiblemente a reflujo.

- Alternativamente, los compuestos de fórmula **II** donde A= NR₃ (**IIc**: m= 1; **IId**: m= 2) se pueden obtener de forma análoga partiendo de un compuesto de
- 20 fórmula **XXI**, según se muestra en el siguiente esquema:

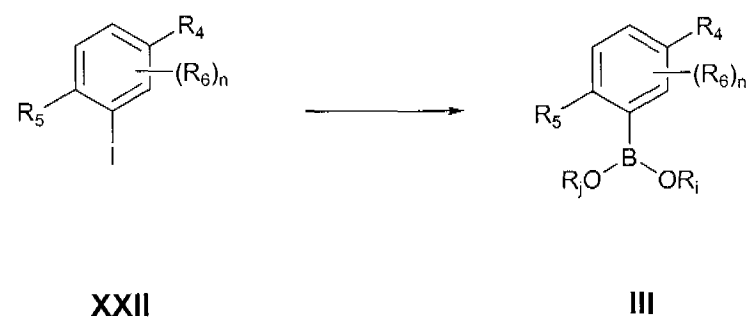
109
109



donde R_3 y m tienen el significado descrito anteriormente e Y representa halógeno, preferiblemente bromo. Esta reacción se lleva a cabo en las mismas condiciones de reacción descritas arriba para la preparación de los compuestos **XIVc,d** a partir de **XIX**.

Los compuestos de fórmula **III** son comerciales o se pueden obtener a partir de un compuesto de fórmula **XXII**, según se muestra en el siguiente esquema:

10



donde A , R_4 , R_5 , R_6 , n , R_i y R_j tienen el significado descrito anteriormente. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un reactivo de boro tal como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II) y una base tal como acetato potásico, en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida, dimetoxietano o dioxano, y a una temperatura adecuada, comprendida entre temperatura ambiente y la del punto de ebullición del disolvente, preferiblemente calentando; o alternativamente en presencia de un trialquilborato y una base fuerte, tal como butil litio, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, y a una temperatura adecuada, preferiblemente enfriando a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, opcionalmente

XO
110

seguido de hidrólisis del éster borónico para dar el correspondiente ácido borónico.

Los compuestos de fórmula **V, VII, VIII, IX, X, XII, XV, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI y XXII** son comerciales o se pueden preparar por métodos ampliamente descritos en la literatura, y pueden estar convenientemente protegidos.

Asimismo, algunos compuestos de la presente invención se pueden obtener a partir de otros compuestos de fórmula **I** mediante reacciones de transformación de grupos funcionales adecuadas, en una o más etapas, utilizando reacciones ampliamente conocidas en química orgánica bajo las condiciones experimentales habituales.

Dichas interconversiones se pueden llevar a cabo sobre los grupos R_3 o R_4 e incluyen, por ejemplo:

la transformación de un grupo nitro en una amina por reacción con un agente reductor tal como hidrógeno en presencia de un catalizador de Pd tal como Pd sobre carbono activado, o un agente reductor metálico tal como cloruro de estaño (II) o hierro, en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol o ácido acético;

la transformación de una amina en una sulfonamida por reacción con un haluro de sulfonilo, tal como cloruro de sulfonilo, opcionalmente en presencia de cantidades catalíticas de una base tal como 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente adecuado tal como dioxano, cloroformo, diclorometano o piridina, opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina o piridina;

la transformación de una amina en una amida, carbamato o urea bajo condiciones estándar, por ejemplo siguiendo los métodos descritos anteriormente;

la transformación de un haluro aromático en una amina aromática por reacción con una amina, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, y preferiblemente calentando;

la alquilación de una amida por tratamiento con un agente alquilante en condiciones básicas.

Algunas de estas reacciones de interconversión se explican con más detalle en los ejemplos.

Como será evidente para los entendidos en la materia, estas reacciones de interconversión se pueden llevar a cabo tanto sobre los compuestos de fórmula **I**

H
777

como sobre cualquier intermedio de síntesis adecuado de los mismos.

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la presente invención actúan como inhibidores de la cinasa p38, induciendo la reducción de citocinas pro-inflamatorias. Por ello, estos compuestos podrían ser útiles para el

5 tratamiento o prevención de enfermedades en las que la participación de la cinasa p38 es importante en mamíferos, incluyendo seres humanos. Esto incluye enfermedades causadas por la sobreproducción de citocinas como TNF- α , IL-1, IL-6 o IL-8. Tales enfermedades incluyen, sin limitación, enfermedades inmunes, autoinmunes e inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades

10 infecciosas, trastornos de la resorción ósea, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades proliferativas y procesos asociados a la inducción de ciclooxigenasa-2. Enfermedades preferidas que pueden ser tratadas o prevenidas con los compuestos de la invención son enfermedades inmunes, autoinmunes y inflamatorias.

15 A título de ejemplo, las enfermedades inmunes, autoinmunes e inflamatorias que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos de la presente invención incluyen enfermedades reumáticas (p. ej. artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis infecciosa, artritis crónica progresiva, artritis deformante, osteoartritis, artritis traumática, artritis gotosa, síndrome de Reiter, policondritis,

20 sinovitis aguda y espondilitis), glomerulonefritis (con o sin síndrome nefrótico), trastornos hematológicos autoinmunes (p. ej. anemia hemolítica, anemia aplásica, trombocitopenia idiopática, y neutropenia), gastritis autoinmune y enfermedades inflamatorias intestinales autoinmunes (p. ej. colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), reacción de injerto contra huésped, rechazo de aloinjertos, tiroiditis

25 crónica, enfermedad de Graves, esclerodermia, diabetes (tipo I y tipo II), hepatitis activa (aguda y crónica), cirrosis biliar primaria, miastenia grave, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, quemaduras solares de la piel, insuficiencia renal crónica, síndrome de Stevens-Johnson, esprue idiopático, sarcoidosis, síndrome de

30 Guillain-Barré, uveitis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, otitis media, enfermedad periodontal, fibrosis intersticial pulmonar, asma, bronquitis, rinitis, sinusitis, neumoconiosis, síndrome de insuficiencia pulmonar, enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar, silicosis, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica (p. ej. enfermedad

XZ
112

pulmonar obstructiva crónica) y otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías aéreas.

Como enfermedades cardiovasculares que pueden tratarse o prevenirse se pueden citar entre otras infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, insuficiencia
5 cardíaca, trastornos causados por isquemia-reperfusión, trombosis, agregación plaquetaria inducida por trombina, síndromes coronarios agudos, aterosclerosis y accidentes cerebrovasculares.

Las enfermedades infecciosas que pueden tratarse o prevenirse incluyen entre otras sepsis, shock séptico, shock endotóxico, sepsis por Gram negativos,
10 shigelosis, meningitis, malaria cerebral, neumonía, tuberculosis, miocarditis viral, hepatitis vírica (hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección con VIH, retinitis causada por citomegalovirus, influenza, herpes, tratamiento de infecciones asociadas a quemaduras graves, mialgias causadas por infecciones, caquexia secundaria a infecciones, así como infecciones virales veterinarias tales como
15 lentivirus, virus artrítico caprino, virus visna-maedi, virus de inmunodeficiencia felino, virus de inmunodeficiencia bovino o virus de inmunodeficiencia canino.

Los trastornos de la resorción ósea que pueden tratarse o prevenirse incluyen osteoporosis, osteoartritis, artritis traumática y artritis gotosa, así como también los trastornos óseos relacionados con el mieloma múltiple, fractura ósea
20 e injerto óseo y, en general, todos aquellos procesos donde es necesario inducir la actividad osteoblástica e incrementar la masa ósea.

Las enfermedades neurodegenerativas que pueden tratarse o prevenirse incluyen la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales y enfermedad neurodegenerativa traumática, entre otras.
25

Las enfermedades proliferativas que pueden tratarse o prevenirse incluyen endometriosis, tumores sólidos, leucemia mieloide aguda y crónica, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, melanoma metastático, y trastornos angiogénicos como neovascularización ocular y hemangioma infantil.

Los inhibidores de la cinasa p38 también inhiben la expresión de proteínas pro-inflamatorias tales como la ciclooxigenasa-2 (COX-2), enzima responsable de
30 la producción de prostaglandinas. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por la COX-2 y en particular para el tratamiento de

procesos que transcurren con edema, fiebre y dolor neuromuscular, como cefalea, dolor causado por el cáncer, dolor dental, dolor artrítico, hiperalgesia y alodinia.

5 Los ensayos in vitro e in vivo que pueden utilizarse para determinar la capacidad de un compuesto para inhibir la actividad de la p38 son ampliamente conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, un compuesto a ensayar se puede poner en contacto con el enzima p38 purificado para determinar si existe inhibición de la actividad p38. Alternativamente, se puede utilizar ensayos celulares para medir la capacidad de un compuesto para inhibir la producción de
10 citocinas tales como TNFalfa, por ejemplo en células mononucleares de sangre periférica (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) estimuladas o en otros tipos de células. Una descripción detallada de ensayos que se pueden utilizar para determinar la actividad biológica de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la p38 se puede encontrar más abajo (ver Ejemplo 15).

15 Para seleccionar compuestos activos, el ensayo a 10 μ M debe resultar en una actividad de más del 50% de inhibición en al menos uno de los tests mencionados en el Ejemplo 15. Más preferiblemente, los compuestos deberían presentar más del 50% de inhibición a 1 μ M, y aún más preferiblemente, deberían presentar más del 50% de inhibición a 0.1 μ M.

20 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención (o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la composición y de no ser perjudiciales para quién tome dicha composición.
25

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en forma de cualquier formulación farmacéutica, la naturaleza de la cual, como es bien sabido, dependerá de la naturaleza del principio activo y de su vía de administración. En principio se puede utilizar cualquier vía de administración, por ejemplo oral, parenteral, nasal, ocular, rectal, y tópica.
30

Las composiciones sólidas para la administración oral incluyen comprimidos, granulados y cápsulas. En cualquier caso el método de fabricación está basado en una mezcla simple, granulación seca o granulación húmeda del

114
114

principio activo con excipientes. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes tales como lactosa, celulosa microcristalina, manitol o hidrogenofosfato cálcico; agentes aglutinantes como por ejemplo almidón, gelatina o polivinilpirrolidona; disgregantes como carboximetilalmidón sódico o croscarmelosa sódica; y agentes lubricantes como por ejemplo estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser además recubiertos con excipientes adecuados y mediante técnicas conocidas con el objeto de retrasar su disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y así conseguir una acción sostenida durante un mayor período de tiempo, o simplemente para mejorar sus propiedades organolépticas o su estabilidad. El principio activo puede también ser incorporado por recubrimiento sobre *pellets* inertes mediante el uso de agentes filmógenos naturales o sintéticos. También es posible la realización de cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o con un medio oleoso, por ejemplo aceite de coco, parafina líquida o aceite de oliva.

Se pueden obtener polvos y granulados para la preparación de suspensiones orales mediante la adición de agua, mezclando el principio activo con agentes dispersantes o humectantes; suspensantes y conservantes. También pueden añadirse otros excipientes, por ejemplo edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Como formas líquidas para la administración oral se pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados, tales como agua destilada, etanol, sorbitol, glicerol, polietilenglicoles (macrogoles) y propilénglicol. Dichas composiciones pueden también contener coadyuvantes como agentes humectantes, suspensantes, edulcorantes, aromatizantes, conservantes y reguladores de pH.

Preparaciones inyectables, de acuerdo con la presente invención, para la administración parenteral, comprenden soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, en un solvente acuoso o no acuoso como propilénglicol, polietilénglicol o aceites vegetales. Estas composiciones pueden también contener coadyuvantes, como humectantes, emulsionantes, dispersantes y conservantes. Podrían ser esterilizadas por cualquiera de los métodos conocidos o preparadas como composiciones sólidas estériles que serán disueltas en agua o cualquier otro

HS
115

medio inyectable estéril inmediatamente antes de uso. También es posible partir de materias primas estériles y mantenerlas en estas condiciones durante todo el proceso de fabricación.

5 Para la administración rectal, el principio activo puede ser formulado preferentemente como supositorio en una base oleosa, como por ejemplo aceites vegetales o glicéridos semisintéticos sólidos, o en una base hidrófila como polietilenglicoles (macrogol).

10 Los compuestos de la invención pueden también ser formulados para su aplicación tópica para el tratamiento de patologías en zonas o órganos accesibles por esta vía, como ojos, piel y tracto intestinal. Formulaciones incluyen cremas, lociones, geles, polvos, soluciones y parches en las que el compuesto se encuentra dispersado o disuelto en excipientes adecuados.

15 Para la administración nasal o por inhalación, el compuesto puede presentarse formulado en forma de aerosol de donde es convenientemente liberado con el empleo de propelentes adecuados.

La dosificación y la frecuencia de las dosis variará en función de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar, la edad, la condición general y el peso del paciente, así como también del compuesto particular administrado y la vía de administración, entre otros factores. Un ejemplo representativo de un rango de dosificación adecuado a de alrededor de 0.01 mg/Kg hasta alrededor de 100 mg/Kg por día, que pueden administrarse como dosis única o en varias tomas.

La invención se ilustra a continuación mediante los siguientes ejemplos.

25 Ejemplos

Se han utilizado las siguientes abreviaturas en los ejemplos:

ACN: acetonitrilo

DMF: dimetilformamida

30 DMSO: dimetilsulfóxido

EDC.HCl: *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida hidrocloreuro

EtOAc: acetato de etilo

EtOH: etanol

HOAc: ácido acético

HOBT: 1-hidroxibenzotriazol hidrato

MeOH: metanol

PiBOP: (Benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato

5 TEA: trietilamina

TF: tetrahidrofurano

t_R : tiempo de retención

LC-MS: cromatografía líquida-espectrometría de masas

10 Los espectros de LC-MS se han realizado utilizando el siguiente método cromatográfico:

Método 1: Columna Tracer Excel 120, ODSB 5 μm (10 mm x 0.21 mm), temperatura: 30 °C, flujo: 0.35 mL/min, eluyente: A= ACN, B = 0.1 % HCOOH, gradiente: 0 min 10% A - 10 min 90% A – 15 min 90% A

15 Método 2: Columna X-Terra MS C18 5 μm (100 mm x 2.1 mm), temperatura: 30 °C, flujo: 0.35 mL/min, eluyente: A= ACN, B = 10 mM bicarbonato amónico, gradiente: 0 min 10% A - 10 min 90% A -15 min 90% A.

Método 3: Columna X-Terra MS C18 5 μm (150 mm x 2.1 mm), temperatura: 30 °C, flujo: 0.35 mL/min, eluyente: A= ACN, B = 0.1 % HCOOH, gradiente: 0 min 10% A - 10 min 90% A- 15 min 90% A.

Los espectros de masas se han obtenido utilizando la técnica de ionización electrospray en modo positivo en un rango de barrido desde 100 a 800 amu.

25

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

4-Bromo-2-metilbenzoato de metilo

A una disolución de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (6.17 g, 0.29 mol) en MeOH (170 mL) se añadió H₂SO₄ 95% (3 mL). Se calentó a reflujo durante una noche y se dejó que alcanzara temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se añadió EtOAc. Se lavó la fase orgánica con disolución saturada de NaHCO₃, Na₂CO₃ acuoso y agua. Las fases orgánicas juntas se secaron sobre Na₂SO₄ y se

117

evaporó el disolvente, para dar 6.43 g del compuesto titular como un aceite (rendimiento: 98%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 2.58 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 7.36 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.41 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J' = 1.8$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H).

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

4-Bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo

A una disolución de 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (9.60 g, 0.42 mol, obtenido en el ejemplo de referencia 1) en CCl_4 (150 mL), se añadieron *N*-bromosuccinimida (7.46 g, 0.42 mol) y peróxido de benzoilo (0.19 g, 0.79 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente irradiando con una lámpara de 250 Watt y entonces se filtró para eliminar el sólido precipitado. El filtrado se lavó con NaOH 1N y agua y se secó sobre Na_2SO_4 . Se evaporó el disolvente para dar 11.87 g del compuesto deseado como un aceite que solidifica con el tiempo (rendimiento: 92%, sin corregir).

15

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 3.94 (s, 3 H), 4.90 (s, 2 H), 7.51 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J' = 2.1$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H).

20

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

5-Bromo-2-fenil-2,3-dihidroisoindol-1-ona

A una disolución de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (4.9 mmol, obtenido en el ejemplo de referencia 2) en MeOH (40 mL), se añadieron anilina (0.93 g, 5.1 mmol) y TEA (1.05 mL, 7.6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h y entonces se dejó que alcanzara temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando como eluyente mezclas de hexano-EtOAc de polaridad creciente, para dar 1.07 g del compuesto deseado, impurificado con anilina de partida. El producto se disolvió en CHCl_3 y se lavó la fase orgánica con HCl 1N, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó para dar 0.98 g del compuesto titular (rendimiento: 67%).

25

30

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 4.85 (s, 2 H), 7.18 (m, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 7.64-7.86 (señal compleja, 5 H)

EJEMPLOS DE REFERENCIA 3A-3P, 3AA-3AC

5

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 3, pero partiendo de la amina adecuada en cada caso, se obtuvieron los compuestos de la siguiente tabla:

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Amina de partida	LC-MS		
			Método	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
3A	2-Bencil-5-bromo-2,3-dihidroisoindol-1-ona	Bencilamina	1	8.69	302.0/ 304.0
3B	5-Bromo-2-(piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	4-Aminometilpiridina	1	4.01	303.0/ 305.0
3C	5-Bromo-2-(3-nitrobencil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	3-Nitrobencilamina hidrocloruro	1	8.32	347.0/ 349.0
3D	5-Bromo-2-(3-cianofenil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	3-Aminobenzonitrilo	1	-	RMN (ver abajo)
3E	5-Bromo-2-(3-(morfolin-4-il)fenil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	Ejemplo de referencia 30	1	8.72	373.1/ 375.1
3F	2-(Bifenil-3-il)-5-bromo-2,3-dihidroisoindol-1-ona	3-Aminobifenilo	1	10.79	364.0/ 366.1
3G	5-Bromo-2-(3-hidroxipropil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	3-Amino-1-propanol	1	5.23	270.0/ 272.0
3H	5-Bromo-2-(2-hidroxietil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	Etanolamina	1	4.89	256.0/ 258.0
3I	5-Bromo-2-(2-morfolin-4-iletíl)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	2-Morfolinoetilamina	1	3.70	325.1/ 327.1
3J	5-Bromo-2-(2-piridin-3-iletíl)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	2-(Piridin-3-il)etilamina	1	4.07	317.1/ 319.1
3K	5-Bromo-2-(indol-5-il)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	5-Aminoindol	1	8.63	327.1/ 329.1

119

3L	5-Bromo-2-(1-hidroximetilciclopentil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	1-Amino-1-ciclopentanometanol	1	7.14	310.0/ 312.0
3M	5-Bromo-2-(2,2-dimetil-3-hidroxipropil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	3-Amino-2,2-dimetilpropanol	1	7.41	298.1/ 300.1
3N	5-Bromo-2-(2-hidroxifenil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	2-Aminofenol	1	7.55	304.0/ 306.0
3O	5-Bromo-2-(3-hidroxifenil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	3-Aminofenol	1	7.44	302.0/ 304.0 [M-H]
3P	5-Bromo-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	5-Amino-2-metoxipiridina	1	8.09	319.0/ 321.0
3AA	5-Bromo-2-(2-metoxifenil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	2-metoxifenilamina	2	7.68	318.1/ 320.1
3AB	5-Bromo-2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	2-amino-4-clorofenol	2	7.76	338.0/ 340.1
3AC	5-Bromo-2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	2-amino-5-clorofenol	2	7.62	338.0/ 340.1

Ejemplo de referencia 3D: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 4.86 (s, 2H), 7.45-7.60 (señal compleja, 2H), 7.71 (m, 2 H), 7.80 (m, 1H), 8.19 (m, 2 H).

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 3Q

(1S,2S)-5-Bromo-2-[2-fenil-2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,3-dihidroisoindol-1-ona

10 A una disolución de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (0.8 mmol, obtenido en el ejemplo de referencia 2) en MeOH (7 mL), se añadió (1S,2S)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol (0.27 g, 1.6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche y se dejó que alcanzara temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y el crudo resultante se suspendió en CHCl₃ y se filtró. Los sólidos se

lavaron con CHCl_3 y agua, y se secaron al vacío para dar 0.13 g del compuesto titular (rendimiento: 45%).

LC-MS (método 1): $t_R = 6.54$ min; $m/z = 362.0/364.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

EJEMPLOS DE REFERENCIA 3R-3Y

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 3Q, pero partiendo de la amina apropiada en cada caso, se obtuvieron los compuestos de la siguiente tabla:

10

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Amina de partida	LC-MS		
			Método	t_R (min)	m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
3R	<i>trans</i> -5-Bromo-2-(1-hidroxiciclohex-4-il)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	<i>trans</i> -4-Aminociclohexanol hidrocloreuro	1	6.10	310.0/ 312.0
3S	5-Bromo-2-(2-hidroxi-5-sulfamoilfenil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	3-Amino-4-hidroxibencenosulfon amida	1	6.10	380.9/ 382.9 $[\text{M}-\text{H}]^-$
3T	5-Bromo-2-(indazol-6-il)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	6-Aminoindazol	1	7.54	327.9/ 329.9
3U	2-(1-Acetilpiperidin-4-il)-5-bromo-2,3-dihidroisoindol-1-ona	1-Acetil-4-aminopiperidina	1	5.91	337.0/ 339.0
3V	5-Bromo-2-etil-2,3-dihidroisoindol-1-ona	Etilamina	1	6.83	240.0/ 242.0
3W	5-Bromo-2-(2-hidroxi-6-metilfenil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	2-Amino-3-metilfenol	1	7.77	317.9/ 319.9
3X	5-Bromo-2-(tiazol-2-il)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	2-Aminotiazol	1	4.40	294.9/ 296.9
3Y	5-Bromo-2-(4-hidroxifenil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	4-Aminofenol	1	7.20	304.0/ 306.0

121
121**EJEMPLO DE REFERENCIA 4****5-Bromo-2,2-dimetilindan-1-ona**

A una suspensión de hidruro sódico (55% en aceite mineral, 1.37 g, 31.3 mmol) en tolueno (8.5 mL), se añadieron 5-bromo-1-indanona (3.00 g, 14.2 mmol) y yoduro de metilo (4.43 g, 31.3 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante una noche y se dejó que alcanzara temperatura ambiente. Después de añadir algunas gotas de MeOH para destruir el exceso de hidruro, se añadió EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se reextrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas juntas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando como eluyente mezclas de hexano-EtOAc de polaridad creciente, para dar 2.43 g del compuesto titular (rendimiento: 72 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.25 (s, 6 H), 2.98 (s, 2 H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.60-7.63 (señal compleja, 2 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 5**2,2-Dimetil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona**

A una suspensión de hidruro sódico (55% en aceite mineral, 26.80 g, 0.55 mol) en benceno (159 mL), se añadieron 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona (50.00 g, 0.28 mol) y yoduro de metilo (99.10 g, 0.69 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche y se dejó que alcanzara temperatura ambiente. Después de añadir unas gotas de MeOH para destruir el exceso de hidruro, se añadió EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se reextrajo con EtOAc. Las fases orgánicas juntas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente para dar el compuesto titular (rendimiento cuantitativo).

¹H RMN (80 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.19 (s, 6 H), 1.94 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.93 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 6.67 (s ancho, 1 H), 6.80 (dd, J = 9 Hz, J' = 2 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 9 Hz, 1 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 6**2,2-Dimetil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona**

Una mezcla de 2,2-dimetil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona (20.0 g, 98 mmol, obtenido en el ejemplo de referencia 5) y HBr 48% acuoso (279 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. Entonces el HBr se eliminó mediante destilación y el crudo de reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se diluyó con agua y dietil éter. Las fases se separaron y el producto se extrajo de la fase orgánica con NaOH 1N. La fase acuosa básica se acidificó con HCl 2N y el sólido obtenido se aisló mediante filtración y se secó a vacío, para dar 16.06 g del compuesto deseado como un sólido oscuro (rendimiento: 86%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.21 (s, 6 H), 1.96 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.92 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 5.62 (s, 1 H, OH), 6.65 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.76 (dd, J = 8.4 Hz, J' = 2.4 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 7

Trifluorometanosulfonato de 2,2-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-6-ilo

A una disolución de 2,2-dimetil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona (15.00 g, 78.8 mmol, obtenido en el ejemplo de referencia 6) en piridina (40 mL), enfriada a 0 °C, se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (24.46 g, 86.7 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Tras disolución con agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se reextrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas juntas se lavaron una vez con agua y dos veces más con HCl 10%, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando como eluyente mezclas de hexano-EtOAc de polaridad creciente, para dar 21.54 g del compuesto deseado (rendimiento: 85%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.23 (s, 6 H), 2.02 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.03 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.7 Hz, J' = 2.4 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 1 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 8

N-[2-(3-Metoxifenil)etil]carbamato de etilo

723
123

A una disolución de 3-metoxifenetilamina (25.00 g, 0.17 mol) y TEA (25 mL, 0.18 mol) en CH₂Cl₂ (500 mL), enfriada a 0 °C, se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (19.53 g, 0.18 mol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1.5 h. Se añadió entonces agua y las fases se separaron. La fase acuosa se reextrajo con

5 CH₂Cl₂. Las fases orgánicas juntas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente para dar el compuesto deseado (rendimiento cuantitativo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.78 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.43 (q, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.10 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 4.69 (s ancho, 1 H), 6.74-6.79 (señal compleja, 3 H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1 H).

10

EJEMPLO DE REFERENCIA 9

6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona

Una mezcla de *N*-[2-(3-metoxifenil)etil]carbamato de etilo (18.98 g, 85.0 mmol, obtenido en el ejemplo de referencia 8) y ácido polifosfórico (60 g) se calentó a

15 120 °C durante 3 h y entonces se dejó enfriar hasta llegar a 60 °C. Se añadió agua y EtOAc y se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase acuosa se reextrajo varias veces con CHCl₃. Las fases orgánicas juntas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El crudo

20 obtenido se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando como eluyente mezclas de EtOAc-MeOH de polaridad creciente, para dar 10.24 g del compuesto deseado (rendimiento: 68%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 2.97 (m, 2 H), 3.55 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 6.31 (s ancho, 1 H), 6.70 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 8.7 Hz, J' = 2.4 Hz, 1

25 H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 10

2-(2-Clorofenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona

30 A una disolución de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona (1.50 g, 8.5 mmol, obtenido en el ejemplo de referencia 9) en *N*-metilpirrolidona (4 mL) bajo argon, se añadió 1-bromo-2-clorobenceno (2.34 g, 12.3 mmol), yoduro de cobre (I) (0.33 g, 1.7 mmol) y carbonato potásico (2.33 g, 16.9 mmol) y la mezcla se

724
124

calentó a 200 °C durante una noche. Se dejó enfriar y se añadieron CHCl_3 y NaOH 1N. Las fases se separaron y la fase acuosa se reextrajo 2 veces con CHCl_3 . Las fases orgánicas juntas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en sílica gel
5 utilizando como eluyente mezclas de hexano-EtOAc de polaridad creciente, para dar 2.01 g del compuesto deseado (rendimiento: 77%).
LC-MS (método 1): $t_R = 8.05$ min; $m/z = 288.1/290.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 11

10 **2-(2-Clorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona**

A una disolución de 2-(2-clorofenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona (2.01 g, 7.0 mmol, obtenido en el ejemplo de referencia 10) en CH_2Cl_2 seco (40 mL) bajo argon, enfriada a -78 °C, se añadió tribromuro de boro (1M en CH_2Cl_2 ,
15 13.9 mL, 13.9 mmol). La mezcla se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de enfriar con hielo, se añadió HCl 1N y la mezcla se agitó a 30 °C durante 30 min. Se separaron las fases y la fase acuosa se reextrajo con CHCl_3 . Las fases orgánicas juntas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente para dar 1.86 g del compuesto deseado (rendimiento: 98%).
20 LC-MS (método 1): $t_R = 6.41$ min; $m/z = 274.1/276.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 12

Trifluorometanosulfonato de 2-(2-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo

25 A una disolución de 2-(2-clorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona (1.82 g, 6.7 mmol, obtenido en el ejemplo de referencia 11) en CH_2Cl_2 (50 mL), se añadió piridina (1.1 mL, 13.3 mmol). La disolución se enfrió a 0 °C y se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (2.06 g, 7.3 mmol). Se dejó que la mezcla de
30 reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Tras diluir con agua, las fases se separaron y la fase acuosa se reextrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas juntas se lavaron con HCl 1N, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en

228
125

sílica gel utilizando como eluyente mezclas de hexano-EtOAc de polaridad creciente, para dar 2.14 g del compuesto deseado (rendimiento: 80%).

LC-MS (método 1): t_R = 9.65 min; m/z = 406.0/408.0 $[M+H]^+$.

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 13

2-Etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona

A una disolución de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona (3.00 g, 16.9 mmol, obtenido en el ejemplo de referencia 9) en tolueno (40 mL) y THF (40 mL),
10 se añadió hidruro sódico (55% en aceite mineral, 3.80 g, 87.2 mmol) en porciones. Se añadió entonces yoduro de etilo (6.73 g, 43.2 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante una noche. Se añadieron porciones adicionales de yoduro de etilo (6.73 g, 43.2 mmol) durante tres días consecutivos mientras la mezcla se calentó a 50 °C. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara
15 temperatura ambiente y entonces se añadieron algunas gotas de metanol para destruir el exceso de hidruro. Se diluyó con EtOAc y agua y se separaron las fases. La fase acuosa se reextrajo exhaustivamente con EtOAc y las fases orgánicas juntas se lavaron con NaOH 2N y HCl 1N. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente. El crudo obtenido se purificó mediante
20 cromatografía en sílica gel utilizando como eluyente mezclas de hexano-EtOAc de polaridad creciente, para dar 1.60 g del compuesto titular (rendimiento: 46%).

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (TMS): 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.95 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.51-3.64 (señal compleja, 4 H), 3.64 (s, 3 H), 6.65 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J = 8.7 Hz, J' = 2.7 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 1 H).

25

EJEMPLO DE REFERENCIA 14

2-Etil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 11,
30 pero partiendo de 2-etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona (obtenido en el ejemplo de referencia 13), se obtuvo el compuesto deseado.

LC-MS (método 1): t_R = 4.66 min; m/z = 192.1 $[M+H]^+$.

126
126**EJEMPLO DE REFERENCIA 15****Trifluorometanosulfonato de 2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo**

- 5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 12, pero partiendo de 2-etil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona (obtenido en el ejemplo de referencia 14), se obtuvo el compuesto deseado.
- LC-MS (método 1): $t_R = 8.44$ min; $m/z = 324.0$ $[M+H]^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 16

10 **2-Bencil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona**

- Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 13, pero usando bromuro de bencilo en lugar de yoduro de etilo, se obtuvo el compuesto deseado.
- 15 LC-MS (método 1): $t_R = 8.50$ min; $m/z = 268.0$ $[M+H]^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 17**2-Bencil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona**

- 20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 11, pero partiendo de 2-bencil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona (obtenido en el ejemplo de referencia 16), se obtuvo el compuesto deseado.
- LC-MS (método 1): $t_R = 6.53$ min; $m/z = 254.2$ $[M+H]^+$.

25 **EJEMPLO DE REFERENCIA 18**

Trifluorometanosulfonato de 2-bencil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo

- 30 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 12, pero partiendo de 2-bencil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona (obtenido en el ejemplo de referencia 17), se obtuvo el compuesto deseado.
- LC-MS (método 1): $t_R = 9.82$ min; $m/z = 386.1$ $[M+H]^+$.

727
127**EJEMPLO DE REFERENCIA 19****Ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzoico**

A una disolución de ácido 3-yodo-4-metilbenzoico (3.71 g, 14.2 mmol) en DMF
5 (130 mL), se añadieron bis(pinacolato)diboro (7.20 g, 28.4 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II) (1.04 g, 1.28 mmol) y acetato potásico (6.95 g, 70.9 mmol) bajo argon. La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche y entonces se dejó que alcanzara temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y el residuo se diluyó con agua y EtOAc. Se separaron las fases y la
10 fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas juntas se lavaron dos veces con HCl 3N y se secaron sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando como eluyente mezclas de hexano-EtOAc de polaridad creciente, para dar el compuesto titular impurificado con bis(pinacolato)diboro de partida. El producto se suspendió
15 en hexano, se filtró y se secó a vacío para dar 2.41 g de material puro (rendimiento: 65%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.36 (s, 12 H), 2.61 (s, 3 H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J = 8.1 Hz, J' = 2.1 Hz, 1 H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1 H).

LC-MS (método 1): t_R = 7.57 min; m/z = 261.0 [M-H]⁺.

20

EJEMPLO DE REFERENCIA 19A**Ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzoico**

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 19,
25 pero partiendo del ácido 3-yodobenzoico, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.28 (s, 12 H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.03 (m, 1 H), 8.19 (m, 1 H), 8.55 (s, 1H).

EJEMPLO REFERENCIA 19B

30 **Ácido 4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzoico**

128
128

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 19, pero partiendo del ácido 4-cloro-3-yodobenzoico, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.38 (s, 12 H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J = 8.4 Hz, J' = 2.4 Hz, 1 H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 19C

Ácido 4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzoico

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 19, pero partiendo del ácido 3-yodo-4-metoxibenzoico, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.36 (s, 12 H), 3.91 (s, 3 H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.15 (dd, J = 8.7 Hz, J' = 2.4 Hz, 1 H), 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 1 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 20

Ácido 3-(2-fenil-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il)-4-metilbenzoico

A una suspensión de 5-bromo-2-fenil-2,3-dihidroisoindol-1-ona (400 mg, 1.39 mmol, obtenido en el ejemplo de referencia 3), ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzoico (0.36 g, 1.39 mmol, obtenido en el ejemplo de referencia 19) y Pd(PPh₃)₄ (0.16 g, 0.14 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 mL), se añadió Na₂CO₃ 1M (12 mL) bajo argon. La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 h. Se dejó enfriar y se añadió NaOH 2N y CHCl₃. Las fases se separaron y la fase acuosa se reextrajo con NaOH 2N. Las fases acuosas básicas combinadas se acidificaron con HCl 3N y se extrajeron con CHCl₃. Las fases orgánicas juntas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando como eluyente mezclas de hexano-EtOAc de polaridad creciente, para dar 0.13 g del compuesto titular (rendimiento: 27 %).

LC-MS (método 1): t_R = 8.41 min; m/z = 344.0 [M+H]⁺.

EJEMPLOS DE REFERENCIA 20A-200

129
29

Siguiendo un proceso similar al descrito en el ejemplo de referencia 20, pero partiendo de compuestos apropiados en cada caso, se obtuvieron los compuestos de la siguiente tabla:

5

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Materiales de partida	LC-MS		
			Método	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
20A	Ácido 3-(2-bencil-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il)-4-metilbenzoico	Ejemplo de referencia 3A y Ejemplo de referencia 19	1	7.99	356.1 [M-H] ⁻
20B	Ácido 3-[2-(1-hidroximetil ciclopentil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzoico	Ejemplo de referencia 3L y Ejemplo de referencia 19	1	7.18	366.1
20C	Ácido (1S,2S)-3-[2-[2-fenil-2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzoico	Ejemplo de referencia 3Q y Ejemplo de referencia 19	1	6.36	418.1
20D	Ácido 3-[2-(2,2-dimetil-3-hidroxiopropil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzoico	Ejemplo de referencia 3M y Ejemplo de referencia 19	1	6.83	354.1
20E	Ácido <i>trans</i> -3-[2-(1-hidroxiciclohex-4-il)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzoico	Ejemplo de referencia 3R y Ejemplo de referencia 19	1	5.96	366.1
20F	Ácido 3-[2-(2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzoico	Ejemplo de referencia 3N y Ejemplo de referencia 19	1	7.35	360.1
20G	Ácido 3-[2-(2-hidroxi-5-sulfamoilfenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzoico	Ejemplo de referencia 3S y Ejemplo de referencia 19	1	6.18	437.0 [M-H] ⁻
20H	Ácido 3-[2-(3-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-	Ejemplo de referencia 3O y Ejemplo de	1	7.42	360.1

130
130

	metilbenzoico	referencia 19			
20I	Ácido 3-[2-(2-hidroxi-6-metilfenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzoico	Ejemplo de referencia 3W y Ejemplo de referencia 19	1	7.44	372.0 [M-H] ⁺
20J	Ácido 4-metil-3-[1-oxo-2-(tiazol-2-il)-2,3-dihidroisoindol-5-il]benzoico	Ejemplo de referencia 3X y Ejemplo de referencia 19	1	5.04	351.0
20K	Ácido 3-[2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzoico	Ejemplo de referencia 3Y y Ejemplo de referencia 19	1	6.90	360.0
20L	Ácido 4-cloro-3-[2-(2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]benzoico	Ejemplo de referencia 3N y Ejemplo de referencia 19B	3	7.67	378.3/ 380.3 [M-H].
20M	Ácido 3-[2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzoico	Ejemplo de referencia 3AB y ejemplo de referencia 19	2	5.32	394.2/ 396.2
20N	Ácido 3-[2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzoico	Ejemplo de referencia 3AC y ejemplo de referencia 19	2	5.28	392.1/ 394.1 [M-H].
20O	Ácido 3-[2-(2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metoxibenzoico	Ejemplo de referencia 3N y ejemplo de referencia 19C	2	4.53	376.4

EJEMPLOS DE REFERENCIA 21-25

5 Siguiendo un proceso similar al descrito en el ejemplo de referencia 20, pero utilizando como material de partida el compuesto apropiado en cada caso, se obtuvieron los compuestos de la siguiente tabla:

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Materiales de partida	LC-MS		
			Método	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺

131
131

21	Ácido 3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilbenzoico	Ejemplo de referencia 4 y Ejemplo de referencia 19	1	8.37	293.1 [M-H] ⁺
22	Ácido 3-(2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-4-metilbenzoico	Ejemplo de referencia 15 y Ejemplo de referencia 19	1	-	RMN Ver abajo
23	Ácido 3-(2-bencil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-4-metilbenzoico	Ejemplo de referencia 18 y Ejemplo de referencia 19	1	8.63	372.1
23A	Ácido 3-(2-bencil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)benzoico	Ejemplo de referencia 18 y Ejemplo de referencia 19A	1	8.06	358.2
24	Ácido 3-[2-(2-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il]-4-metilbenzoico	Ejemplo de referencia 12 y Ejemplo de referencia 19	1	8.48	392.1/ 394.1
25	Ácido 3-(2,2-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-6-il)-4-metilbenzoico	Ejemplo de referencia 7 y Ejemplo de referencia 19	1	9.56	309.2

Ejemplo de referencia 22: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.24 (señal compleja, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 3.05 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.60-3.71 (señal compleja, 4 H), 7.14 (s ancho, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.96-8.01 (señal compleja, 2 H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 26

5-(5-Amino-2-metilfenil)-2-fenil-2,3-dihidroisoindol-1-ona

- 10 A una disolución de ácido 3-(2-fenil-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il)-4-metilbenzoico (0.39 g, 1.14 mmol, obtenido en el ejemplo de referencia 20) en DMF (30 mL), bajo argon, se añadió una disolución de TEA (0.17 g, 1.71 mmol) en DMF (3 mL) gota a gota seguida de una disolución de difenilfosforilazida (0.47 g, 1.71 mmol) en DMF (3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h.
- 15 Después de adicionar agua (1.6 mL), la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h y entonces se dejó que alcanzara temperatura ambiente. Se evaporó

132
132

el disolvente y se añadió CHCl_3 . Se lavó la fase orgánica 3 veces con solución saturada de NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando como eluyente mezclas de hexano-EtOAc de polaridad creciente, para dar 0.18 g del compuesto titular (rendimiento: 50 %).

LC-MS (método 1): $t_R = 6.90$ min; $m/z = 315.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 27

5-(5-Amino-2-metilfenil)-2,2-dimetilindan-1-ona

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 26, pero partiendo del ácido 3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilbenzoico (obtenido en el ejemplo de referencia 21), se obtuvo el compuesto deseado.

LC-MS (método 1): $t_R = 6.48$ min; $m/z = 266.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 28

N-Ciclopropil-4-metil-3-yodobenzamida

A una disolución de ácido 4-metil-3-yodobenzoico (4.5 g, 17.2 mmol) en DMF (150 mL), se añadieron EDC.HCl (3.93 g, 20.5 mmol), HOBT (2.32 g, 17.2 mmol), y N-metilmorfolina (5.21 g, 51.5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió ciclopropilamina (0.98 g, 17.2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente y se añadieron CHCl_3 y solución saturada de NaHCO_3 . Las fases se separaron y la fase orgánica entonces se secó sobre Na_2SO_4 . Se evaporó el disolvente y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando como eluyente mezclas de hexano-EtOAc de polaridad creciente, para dar 4.12 g del compuesto titular (rendimiento: 80%).

LC-MS (método 1): $t_R = 7.39$ min; $m/z = 302.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 29

N-Ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzamida

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 19, pero partiendo de *N*-ciclopropil-4-metil-3-yodobenzamida (obtenido en el ejemplo de referencia 28), se obtuvo el compuesto deseado.

LC-MS (método 1): $t_R = 8.58$ min; $m/z = 302.2$ $[M+H]^+$.

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 30

4-(3-Aminofenil)morfolina

a) 4-(3-Nitrofenil)morfolina

10

A una disolución de morfolina (6.8 mL, 77.9 mmol) en DMSO (25 mL), se añadió 1-fluoro-3-nitrobenceno (2.0 g, 14.2 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 48 h. Se añadió morfolina adicional (3.4 mL, 38.9 mmol) y se continuó agitando a 110 °C durante otras 24 h. La mezcla de reacción se vertió entonces sobre agua, y el precipitado obtenido se filtró y se secó en la estufa de vacío para dar 2.35 g del compuesto titular (rendimiento: 79%).

15

LC-MS (método 1): $t_R = 7.18$ min; $m/z = 209.1$ $[M+H]^+$.

b) Compuesto titular

20

A una disolución de 4-(3-nitrofenil)morfolina (2.34 g, 11.3 mmol, obtenido en el apartado a) en una mezcla 4:1 de EtOH y DMF (120 mL), se añadió 0.23 g de Pd/C 10% (húmedo, 50% agua) y se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 4 h. La mezcla se filtró a través de un pad de celita y el filtrado se concentró a sequedad para dar 1.87 g del compuesto titular (rendimiento: 93%).

25

LC-MS (método 1): $t_R = 1.47$ min; $m/z = 179.2$ $[M+H]^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 31

30

2-(3-Aminofenil)piridina

A una suspensión de 2-bromopiridina (0.5 g, 3.2 mmol), ácido 3-aminofenilborónico (0.49 g, 3.2 mmol), K_2CO_3 anhidro (0.87 g, 6.3 mmol) y

134
134

- Pd(PPh₃)₄ (0.36 g, 0.32 mmol) en 1,2-dimetoxietano (50 mL) bajo argon, se añadió agua (0.66 mL). La mezcla se calentó bajo argon a 80 °C durante una noche. Se dejó enfriar y se añadió agua y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se reextrajo con EtOAc. Las fases orgánicas juntas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando como eluyente mezclas de hexano-EtOAc de polaridad creciente, para dar 0.22 g del compuesto titular (rendimiento: 42%).
- LC-MS (método 1): t_R = 1.46 min; m/z = 171.2 [M+H]⁺.

10

EJEMPLO DE REFERENCIA 32**Ácido 5-(ciclopropilaminocarbonil)-3-fluoro-2-metilborónico****a) Ácido 3-fluoro-4-metil-5-yodobenzoico**

- 15 A una mezcla de ácido 3-fluoro-4-metilbenzoico (1.54 g, 10.0 mmol) en ácido trifluorometansulfónico (10 mL), enfriada a 0 °C, se añadió *N*-yodosuccinimida (2.25 g, 10.0 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3h y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. El crudo resultante se vertió sobre 40 mL de agua helada. El sólido que precipitó se filtró y lavó con
- 20 agua. Este sólido crudo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente para dar 2.3 g del compuesto deseado (rendimiento: 82%).
- LC-MS (método 2): t_R = 4.17 min; m/z = 279.2 [M-H]⁻.

25 b) Cloruro de 3-fluoro-4-metil-5-yodobenzoilo

- Se calentó una mezcla de ácido 3-fluoro-4-metil-5-yodobenzoico (2.3 g, 8.2 mmol, obtenido en el apartado a) en cloruro de tionilo (3mL) a 100 °C durante 2.5h. Se eliminó el disolvente por destilación para dar el compuesto deseado en forma de
- 30 un crudo que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

c) *N*-Ciclopropil 3-fluoro-4-metil-5-yodobenzamida

135

Se agitó una mezcla de cloruro de 3-fluoro-4-metil-5-yodobenzoilo (8.2 mmol, obtenido en el apartado b), carbonato sódico (2.5 g, 23.5 mmol) y ciclopropilamina (1.3 mL, 18.7 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) a temperatura ambiente durante 72 h. El sólido que precipitó se filtró y se lavó con CH₂Cl₂ y EtOAc. El filtrado se concentró a sequedad y el crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel utilizando como eluyente mezclas hexano-EtOAc de polaridad creciente, para dar 1.8 g del compuesto deseado (rendimiento: 69 %). LC-MS (método 2): t_R = 7.41 min; m/z = 320.3 [M+H]⁺.

10

d) Compuesto titular

Una mezcla de *N*-Ciclopropil 3-fluoro-4-metil-5-yodobenzamida (1.8 g, 5.6 mmol, obtenida en el apartado c) en THF (27 mL) se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de argon. A continuación, se añadió hidruro sódico (0.44 g 60% en aceite mineral, 11 mmol) en porciones. Cuando paró la evolución de hidrógeno, se enfrió la mezcla de reacción a -78 °C y se añadió *n*-butilitio (7.2 mL de una solución 1.6M en hexanos, 11.5 mmol) lentamente a lo largo de un periodo de 25 min manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C. Entonces, se añadió triisopropil borato (2.88 mL, 12.4 mmol) lentamente y se agitó la mezcla a -70 °C durante 4 h más. A continuación se añadió agua (7.2 mL) para parar la reacción, y se dejó que la mezcla se calentara hasta 5 °C. Se añadieron EtOAc y cloruro amónico saturado y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con más cloruro amónico saturado y con solución saturada de cloruro sódico y se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El crudo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel utilizando como eluyente mezclas de hexano-EtOAc de polaridad creciente, para dar 0.62 g del compuesto titular (rendimiento: 46%). LC-MS (método 2): t_R = 4.11 min; m/z = 238.4 [M+H]⁺.

30

EJEMPLO 1

N-Ciclopropil-3-(2-fenil-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il)-4-metilbenzamida

136

5 A una disolución de ácido 3-(2-fenil-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il)-4-metilbenzoico (62 mg, 0.18 mmol, obtenido en el ejemplo de referencia 20) en DMF (5 mL), se añadieron ciclopropilamina (12 mg, 0.21 mmol), HOBT (24 mg, 0.18 mmol), PiBOP (94 mg, 0.18 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.09 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente y se añadieron CHCl₃ y Na₂CO₃ 1N. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente y el crudo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando como eluyente mezclas de hexano-EtOAc de polaridad creciente, para dar 34 mg del compuesto titular (rendimiento: 49 %).

10 LC-MS (método 1): t_R = 8.38 min; m/z = 383.0 [M+H]⁺.

EJEMPLOS 1A-1C

15 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, pero partiendo de los compuestos apropiados en cada caso, se obtuvieron los compuestos de la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre del compuesto	Productos de partida	LC-MS		
			Método	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
1A	<i>N</i> -Ciclopropilmetil-3-(2-fenil-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il)-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 20 y ciclopropilmetilamina	1	8.97	397.1
1B	3-(2-Bencil-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il)- <i>N</i> -ciclopropil-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 20A y ciclopropilamina	1	8.11	397.2
1C	3-(2-Bencil-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il)- <i>N</i> -ciclopropilmetil-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 20A y ciclopropilmetilamina	1	8.66	411.1

EJEMPLO 1D

***N*-Ciclopropil-3-[2-(2,2-dimetil-3-hidroxipropil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida**

BT
BT

A una solución de ácido 3-[2-(2,2-dimetil-3-hidroxipropil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzoico (85 mg, 0.24 mmol, obtenido en el ejemplo de referencia 20D) en DMF (3 mL), se añadieron EDC.HCl (50 mg, 0.26 mmol), HOBT (30 mg, 0.24 mmol) y *N*-metilmorfolina (67 mg, 0.69 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió ciclopropilamina (13 mg, 0.24 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente y se añadieron CHCl₃ y solución saturada de NaHCO₃. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl y entonces se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando como eluyente mezclas de hexano-EtOAc de polaridad creciente, para dar 49 mg del compuesto titular (rendimiento: 52%).

LC-MS (método 1): t_R = 6.89 min; m/z = 393.2 [M+H]⁺.

EJEMPLOS 1E-1Q

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1D, pero partiendo de compuestos apropiados en cada caso, se obtuvieron los compuestos de la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre del compuesto	Materiales de partida	LC-MS		
			Método	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
1E	<i>N</i> -Ciclopropil-3-[2-(1-hidroximetilciclopentil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 20B y ciclopropilamina	1	7.19	405.1
1F	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N</i> -Ciclopropil-3-[2-(2-fenil-2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 20C y ciclopropilamina	1	6.46	457.1
1G	<i>trans</i> - <i>N</i> -Ciclopropil-3-[2-(1-hidroxiciclohex-4-il)-1-oxo-2,3-	Ejemplo de referencia 20E y	1	6.08	405.1

	dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida	ciclopropilamina			
1H	N-Ciclopropil-3-[2-(2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 20F y ciclopropilamina	1	7.28	397.1 [M-H] ⁺
1I	N-Ciclopropil-3-[2-(2-hidroxil-5-sulfamoilfenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 20G y ciclopropilamina	1	6.36	476.0 [M-H] ⁺
1J	N-Ciclopropil-3-[2-(3-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 20H y ciclopropilamina	1	7.27	399.0
1K	N-Ciclopropil-3-[2-(2-hidroxil-6-metilfenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 20I y ciclopropilamina	1	7.53	413.1
1L	N-Ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-2-(tiazol-2-il)-2,3-dihidroisoindol-5-il]benzamida	Ejemplo de referencia 20J y ciclopropilamina	1	5.07	390.0
1M	N-Ciclopropil-3-[2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 20K y ciclopropilamina	1	7.05	399.1
1N	N-Ciclopropil-4-cloro-3-[2-(2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]benzamida	Ejemplo de referencia 20L y ciclopropilamina	2	6.93	419.3/ 421.3
1O	N-Ciclopropil-3-[2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 20M y ciclopropilamina	2	7.63	433.2/ 435.2
1P	N-Ciclopropil-3-[2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 20N y ciclopropilamina	2	7.53	433.2/ 435.2
1Q	N-Ciclopropil-3-(2-(2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-	Ejemplo de referencia 20O y	2	6.45	415.4

138

138

239
139

	dihidroisoindol-5-il)-4-metoxibenzamida	ciclopropilamina			
--	---	------------------	--	--	--

EJEMPLO 2

N-Ciclopropil-3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilbenzamida

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, pero partiendo de ácido 3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilbenzoico (obtenido en el ejemplo de referencia 21), se obtuvo el compuesto deseado.
LC-MS (método 1): t_R = 8.34 min; m/z = 334.2 [M+H]⁺.

10 EJEMPLOS 2A-2I

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2, pero partiendo de compuestos apropiados en cada caso, se obtuvieron los compuestos de la siguiente tabla:

15

Ejemplo	Nombre del compuesto	Materiales de partida	LC-MS		
			Método	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
2A	N-Ciclopropilmetil-3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 21 y ciclopropilmetilamina	1	9.04	348.2
2B	N-Butil-3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 21 y butilamina	1	9.46	350.2
2C	3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-N-fenil-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 21 y anilina	1	10.02	370.2
2D	3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metil-N-(piridin-4-il)benzamida	Ejemplo de referencia 21 y 4-aminopiridina	1	5.93	371.2
2E	3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-N-isopropil-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 21 y isopropilamina	1	9.03	336.2
2F	3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-	Ejemplo de referencia	1	9.59	377.2

140
140

	il)-4-metil-N-(tiazol-2-il)benzamida	21 y 2-aminotiazol			
2G	3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metil-N-[3-(morfolin-4-il)fenil]benzamida	Ejemplo de referencia 21 y Ejemplo de referencia 30	1	9.72	455.2
2H	3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metil-N-[3-(piridin-2-il)fenil]benzamida	Ejemplo de referencia 21 y Ejemplo de referencia 31	1	9.53	447.3
2I	N-Bencil-3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 21 y bencilamina	1	9.59	384.2

EJEMPLO 3

N-Ciclopropil-3-(2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-metilbenzamida

5

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, pero partiendo del ácido 3-(2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-metilbenzoico (obtenido en el ejemplo de referencia 22), se obtuvo el compuesto deseado.

LC-MS (método 1): t_R = 7.12 min; m/z = 349.2 [M+H]⁺.

10

EJEMPLO 4

3-(2-Bencil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

15

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, pero partiendo del ácido 3-(2-bencil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-metilbenzoico (obtenido en el ejemplo de referencia 23), se obtuvo el compuesto deseado.

LC-MS (método 1): t_R = 8.54 min; m/z = 411.3 [M+H]⁺.

20

EJEMPLO 4A

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4, pero partiendo de compuestos apropiados, se obtuvo el compuesto de la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre del compuesto	Material de partida	LC-MS		
			Método	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
4A	3-(2-Bencil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-N-ciclopropilmetil-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 23 y ciclopropilmetilamina	1	9.22	425.3

EJEMPLO 5

N-Ciclopropil-3-[2-(2-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il]-4-metilbenzamida

5

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, pero partiendo del ácido 3-[2-(2-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il]-4-metilbenzoico (obtenido en el ejemplo de referencia 24), se obtuvo el compuesto deseado.

10 LC-MS (método 1): t_R = 8.60 min; m/z = 431.1/433.2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 6

N-Ciclopropil-3-(2,2-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-6-il)-4-metilbenzamida

15

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, pero partiendo del ácido 3-(2,2-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-6-il)-4-metilbenzoico (obtenido en el ejemplo de referencia 25), se obtuvo el compuesto deseado.

LC-MS (método 1): t_R = 9.23 min; m/z = 348.2 [M+H]⁺.

20

EJEMPLO 6A

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 6, pero partiendo de compuestos apropiados, se obtuvo el compuesto de la siguiente tabla:

25

			LC-MS
--	--	--	-------

742
1412

Ejemplo	Nombre del compuesto	Material de partida	LC-MS		
Ejemplo	Nombre del compuesto	Material de partida	Método	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
6A	N-Ciclopropil-3-[2-(2-hidroxi- dimetil-1-oxo-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-6-il)-4- metilbenzamida	Ejemplo de referencia 25 y ciclopropilmetilamina	1	9.87	362.3

EJEMPLO 7

N-Ciclopropil-3-[2-(2-hidroxi-
etil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-
metilbenzamida

5

A una suspensión de 5-bromo-2-(2-hidroxi-
etil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona (150 mg,
0.59 mmol, obtenido en el ejemplo de referencia 3H), N-ciclopropil-4-metil-3-
(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzamida (176 mg, 0.59 mmol,
obtenido en el ejemplo de referencia 29) y Pd(PPh₃)₄ (67 mg, 0.06 mmol) en 1,2-
dimetoxietano (22 mL), se añadió bajo argon Na₂CO₃ 1M (5.2 mL). La mezcla se
calentó a 90 °C durante una noche y se dejó que alcanzara temperatura
ambiente. Se añadieron agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se
reextrajo con EtOAc. Las fases orgánicas juntas se lavaron con solución saturada
de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El crudo resultante
se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando como eluyente mezclas
de hexano-EtOAc de polaridad creciente, para dar 56 mg del compuesto titular
(rendimiento: 28 %).

LC-MS (método 1): t_R = 5.41 min; m/z = 351.2 M+H]⁺.

20

EJEMPLOS 7A-7P

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 7, pero partiendo de
compuestos apropiados en cada caso, se obtuvieron los compuestos de la
siguiente tabla:

25

			LC-MS		
			Método	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺

143

23

7A	N-Ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-2-(piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidroisoindol-5-il]benzamida	Ejemplo de referencia 3B y Ejemplo de referencia 29	1	4.51	398.2
7B	N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-(3-nitrobencil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]benzamida	Ejemplo de referencia 3C y Ejemplo de referencia 29	1	7.88	442.2
7C	3-[2-(3-Cianofenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 3D y Ejemplo de referencia 29	1	8.34	408.3
7D	N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-(3-(morfolin-4-il)fenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]benzamida	Ejemplo de referencia 3E y Ejemplo de referencia 29	1	7.98	468.3
7E	3-[2-(Bifenil-3-il)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 3F y Ejemplo de referencia 29	1	10.04	459.3
7F	N-Ciclopropil-3-[2-(3-hidroxipropil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 3G y Ejemplo de referencia 29	1	5.54	365.2
7G	N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]benzamida	Ejemplo de referencia 3I y Ejemplo de referencia 29	1	4.39	420.2
7H	N-Ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-2-(2-piridin-3-iletal)-2,3-dihidroisoindol-5-il]benzamida	Ejemplo de referencia 3J y Ejemplo de referencia 29	1	4.59	412.2
7I	N-Ciclopropil-3-[2-(indazol-6-il)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 3T y Ejemplo de referencia 29	1	7.29	423.1
7J	N-Ciclopropil-3-[2-(indol-5-il)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 3K y Ejemplo de referencia 29	1	8.13	422.2
7K	3-[2-(1-Acetilpiperidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 3U y Ejemplo de referencia 29	1	6.00	432.2
7L	N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]benzamida	Ejemplo de referencia 3P y Ejemplo de referencia 29	1	7.73	414.1

149

		referencia 29			
7M	N-Ciclopropil-3-[2-etil-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 3V y Ejemplo de referencia 29	1	6.82	335.1
7N	N- Ciclopropil-3-[2-(2-metoxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 3AA y Ejemplo de referencia 29	2	7.33	413.3
7O	N- Ciclopropil-5-fluoro-3-[2-(2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 3N y Ejemplo de referencia 32	2	7.15	415.3 [M-H] ⁻
7P	N- Ciclopropil-5-fluoro-3-[2-(2,2-dimetil-3-hidroxipropil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida	Ejemplo de referencia 3M y Ejemplo de referencia 32	2	6.65	409.4 [M-H] ⁻

EJEMPLO 8

2-Ciclopropil-N-[3-(2-fenil-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il)-4-metilfenil]acetamida

5

A una disolución de 5-(5-amino-2-metilfenil)-2-fenil-2,3-dihidroisoindol-1-ona (90 mg, 0.28 mmol, obtenido en el ejemplo de referencia 26) en DMF (8 mL), se añadieron ácido ciclopropilacético (34 mg, 0.34 mmol), HOBT (38 mg, 0.28 mmol), PiBOP (145 mg, 0.28 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.15 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente y se añadieron CHCl₃ y disolución saturada de NaHCO₃. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando como eluyente mezclas de hexano-EtOAc de polaridad creciente, para dar 70 mg del compuesto titular (rendimiento: 62%).

10

15

LC-MS (método 1): t_R = 9.76 min; m/z = 397.2 [M+H]⁺.

EJEMPLOS 8A-8D

145

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 8, pero partiendo de compuestos apropiados en cada caso, se obtuvieron los compuestos de la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre del compuesto	Material de partida	LC-MS		
			Método	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
8A	N-[3-(2-Fenil-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il)-4-metilfenil]furan-3-carboxamida	Ejemplo de referencia 26 y ácido 3-furoico	1	9.75	407.1 [M-H] ⁻
8B	N-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]ciclopropilcarboxamida	Ejemplo de referencia 27 y ácido ciclopropano carboxílico	1	9.23	334.2
8C	2-Ciclopropil-N-[3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]acetamida	Ejemplo de referencia 27 y ácido ciclopropilacético	1	9.29	348.2
8D	2-Cloro-N-[3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]isonicotinamida	Ejemplo de referencia 27 y ácido 2-cloroisonicotínico	1	9.93	405.2/ 407.2

5

EJEMPLO 9

N-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]tiofeno-3-carboxamida

10 A una disolución de ácido tiofeno-3-carboxílico (24 mg, 0.19 mmol) en DMF (5 mL), se añadieron EDC.HCl (43 mg, 0.19 mmol), HOBT (25 mg, 0.19 mmol) y N-metilmorfolina (57 mg, 0.56 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 5-(5-amino-2-metilfenil)-2,2-dimetilindan-1-ona (50 mg, 0.19 mmol, obtenido en el ejemplo de referencia 27) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente y se
15 añadieron EtOAc y NaOH 1N. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 1N HCl y solución saturada de NaCl, y se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando como eluyente mezclas de hexano-EtOAc de polaridad creciente, para dar 46 mg del compuesto titular (rendimiento: 66%).

LC-MS (método 1): $t_R = 9.70$ min; $m/z = 376.1$ $[M+H]^+$.

148
146

EJEMPLO 9A

- 5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 9, pero partiendo de compuestos apropiados, se obtuvo el compuesto de la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre del compuesto	Material de partida	LC-MS		
			Método	t_R (min)	m/z $[M+H]^+$
9A	<i>N</i> -[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]furan-3-carboxamida	Ejemplo de referencia 27 y ácido 3-furoico	1	9.27	360.2

EJEMPLO 10

- 10 ***N*-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]-2-(pirrolidin-1-il)isonicotinamida**

Una disolución de 2-cloro-*N*-[3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]isonicotinamida (105 mg, 0.26 mmol, obtenido en el ejemplo 8D) en pirrolidina (0.28 mL) se calentó a 80 °C durante una noche. Se evaporó el disolvente y se añadieron agua y CHCl₃. Las fases se separaron y la fase acuosa se reextrajo con CHCl₃. Las fases orgánicas juntas se secaron sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando como eluyente mezclas de hexano-EtOAc de polaridad creciente, para dar 68 mg del compuesto titular (rendimiento: 59%).

LC-MS (método 1): $t_R = 6.60$ min; $m/z = 440.3$ $[M+H]^+$.

EJEMPLO 10A

- 25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 10, pero partiendo de compuestos apropiados, se obtuvo el compuesto de la siguiente tabla:

		Materiales de	LC-MS
--	--	---------------	-------

147
147

Ejemplo	Nombre del compuesto	partida	LC-MS		
Ejemplo	Nombre del compuesto	partida	Método	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
10A	N-[3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]-2-(morfolin-4-il)isonicotinamida	Ejemplo 8D y morfolina	1	8.92	456.3

EJEMPLO 11

1-Bencil-3-[3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]urea

- 5
- A una disolución de 5-(5-amino-2-metilfenil)-2,2-dimetilindan-1-ona (75 mg, 0.28 mmol, obtenido en el ejemplo de referencia 27) en DMF (1 mL), se añadió bencil isocianato (45 mg, 0.34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando como eluyente mezclas de hexano-EtOAc de polaridad creciente, para dar 84 mg del compuesto titular (rendimiento: 56%).
- 10
- LC-MS (método 1): t_R = 9.51 min; m/z = 399.3 [M+H]⁺.

EJEMPLO 11A

- 15
- Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 11, pero partiendo de compuestos apropiados, se obtuvo el compuesto de la siguiente tabla:

			LC-MS		
			Método	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
11A	1-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]-3-isopropilurea	Ejemplo de referencia 27 y isopropil isocianato	1	8.78	351.2

EJEMPLO 12

- 20
- 3-[2-(3-Aminobencil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

A una disolución de N-ciclopropil-4-metil-3-[2-(3-nitrobencil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]benzamida (73 mg, 0.17 mmol, obtenido en el ejemplo 7B) en

248

148

EtOH (5.5 mL), se añadió cloruro de estaño (II) hidrato (0.19 g, 0.83 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Se dejó que alcanzara temperatura ambiente, se evaporó el disolvente y el residuo se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con solución saturada de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl, y se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando como eluyente mezclas de hexano-EtOAc de polaridad creciente, para dar 54 mg del compuesto titular (rendimiento: 80%).

LC-MS (método 1): t_R = 5.62 min; m/z = 412.3 [M+H]⁺.

10

EJEMPLO 13

***N*-Ciclopropil-3-[2-(3-metanosulfonilaminobencil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida**

15 A una mezcla de 3-[2-(3-aminobencil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (44 mg, 0.11 mmol, obtenido en el ejemplo 12), 4-dimetilaminopiridina (0.5 mg, 0.004 mmol) y piridina (10 mg, 0.13 mmol) en CH₂Cl₂ seco (0.5 mL), se añadió bajo argón una disolución de cloruro de metanosulfonilo (15 mg, 0.13 mmol) en CH₂Cl₂ seco (0.5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó entonces con CH₂Cl₂ y solución saturada de NaHCO₃ y las fases se separaron. La fase acuosa se reextrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas juntas se lavaron con solución saturada de NaCl y se secaron sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando como eluyente mezclas de hexano-EtOAc de polaridad creciente, para dar 45 mg del compuesto titular (rendimiento: 86%).

20

25

LC-MS (método 1): t_R = 6.89 min; m/z = 490.3 [M+H]⁺.

EJEMPLO 14

30 **3-(2-Bencil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-*N*-ciclopropilbenzamida**

249
149

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, pero partiendo del ácido 3-(2-bencil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)benzoico (obtenido en el ejemplo de referencia 23A), se obtuvo el compuesto deseado.

LC-MS (método 1): $t_R = 8.15$ min; $m/z = 397.2$ $[M+H]^+$.

5

EJEMPLO 15

Ensayos biológicos

Inhibición de la actividad enzimática p38 α (test 1):

10

En un volumen final de 25 μ L, se incuban 5 μ L del producto a probar (concentración final, 0.001-10 μ M), 5-10 mU de p38- α con 0.33 mg/mL de proteína básica de mielina, acetato de Mg^{2+} (10 mM) y $[\gamma^{33}P\text{-ATP}]$ (100 μ M, actividad específica 500 cpm/pmol) en tampón Tris 25 mM pH7.5, EGTA 0.02 mM. La reacción se inicia por la adición del $Mg^{2+}[\gamma^{33}P\text{-ATP}]$. Después de 40 min de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 μ L de una solución de ácido fosfórico al 3%. La mezcla de reacción (10 μ L) se pasa a través de un filtro (P30) y se lava tres veces durante 5 min con una solución de ácido fosfórico 75 mM y una vez con metanol antes de secarla y contarla, mediante centelleo líquido.

20

Inhibición de la actividad enzimática p38 α (test 2):

Soluciones stock de los compuestos en 100% DMSO se diluyen primero con DMSO hasta una concentración de 1×10^{-3} hasta 3.2×10^{-8} M y se diluyen a continuación con tampón de ensayo de cinasas (10 mM Tris-HCl, pH 7.2, 10 mM $MgCl_2$, 0.01% tween 20, 0.05% NaN_3 , 1 mM DTT) hasta un rango de concentraciones de 4×10^{-5} hasta 1.3×10^{-9} M. De cada solución de compuesto se transfiere 5 μ L a placas de 384-pocillos Optiplat negras (Packard, 6007279), seguido de la adición de 5 μ L de ATP (Boehringer, 519987), 5 μ L de sustrato peptídico EGFR marcado con Fluoresceína y 5 μ L de p38 α activa (proteína de fusión con GST correspondiente a la p38 α humana completa; expresada en E.coli

25

30

150
150

por Upstate, 14-251), todos diluidos en tampón de ensayo de cinasas (ver concentraciones finales en Tabla 1). Se incubaba la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se para la reacción mediante la adición de 60 µL de reactivo IMAP, diluido 400-veces en tampón de ensayo IMAP (concentración stock diluida 5 veces en Milli Q). Después de incubar durante 30 min a temperatura ambiente, se mide FP con un lector de placas de fluorescencia multimodo Analyst™ (Molecular Devices) a una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 530 nm (1 seg/pozo).

10 Tabla 1: condiciones ensayo

Cinasa (de Upstate)	Concentración final	Sustrato	Concentración final	ATP concentración final
p38α/SAPK2a, activa	0.30 U/mL	LVEPLTPSGEAPNQK- (FI)	240 nM	20 µM

El procesamiento de los datos se lleva a cabo del siguiente modo: se calcula los porcentajes de efecto tomando los efectos observados en ausencia de p38 como efecto inhibitorio máximo y con adición de p38 como efecto inhibitorio mínimo. En cada experimento, se prueba cada concentración de compuesto por duplicado y se calcula el % de efecto para cada concentración.

Inhibición de la liberación de TNF-α inducida por LPS en células mononucleares de sangre periférica humana (PBMCs)

20

Obtención de PBMCs: La sangre venosa heparinizada, obtenida de voluntarios sanos, se diluye con igual volumen de tampón fosfato salino sin calcio y magnesio. Se transfieren alícuotas de 30 mL de esta mezcla a tubos de centrifuga de 50 mL que contienen 15 mL de Ficoll-Hypaque (1.077 g/mL). Los tubos se centrifugan a 1200 x g durante 20 min a temperatura ambiente sin freno. Se elimina, con ayuda de una pipeta, aproximadamente dos terceras partes de la banda de plaquetas localizada por encima de las células mononucleares. Se transfieren cuidadosamente las células mononucleares a un tubo de 50 mL, se

25

251

151

lavan dos veces con tampón fosfato salino, centrifugando a 300 x g durante 10 min a temperatura ambiente, y se resuspenden en RPMI suplementado con 1% de suero bovino fetal inactivado a una densidad celular de 2×10^6 células/mL.

- Ensayo: 100 μ L de células mononucleares (2×10^6 células/mL) se incuban en
- 5 placas de 96 pocillos con 50 μ L del producto a probar (concentración final, 0.001-10 μ M) y 50 μ L de LPS (*E. coli* 055B5, Sigma) a una concentración final de 400 ng/mL durante 19 h a 37 °C en atmósfera de CO₂ al 5%. Se cuantifica la cantidad de TNF- α liberado en el sobrenadante mediante un kit de ELISA comercial (Biosource International).

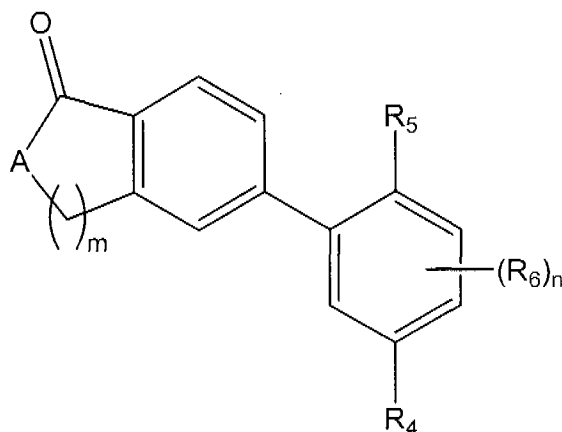
10

Los compuestos de todos los ejemplos presentaron más de 50% inhibición a 10 μ M en al menos uno de estos ensayos.

152
152

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula general I



5

donde:

A representa CR_1R_2 o NR_3 ;

R_1 y R_2 representan independientemente C_{1-4} alquilo;

R_3 representa $-(\text{CH}_2)_p\text{-Cy}^1$, o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por uno o más

10 R_7 ;

m representa 1 o 2;

R_4 representa $-\text{B}-\text{R}_8$;

R_5 representa hidrógeno, C_{1-4} alquilo, halógeno o C_{1-4} alcoxi;

15 R_6 puede estar unido a cualquier átomo de carbono disponible del anillo de fenilo y representa halógeno o metilo;

n representa 0 o 1;

B representa $-\text{CONR}_9-$, $-\text{NR}_9\text{CO}-$ o $-\text{NR}_9\text{CONR}_9-$;

R_7 representa hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, $-\text{NR}_{10}\text{R}_{10}$ o fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre C_{1-4} alquilo, halógeno, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} haloalcoxi, y adicionalmente dos grupos R_7 sobre el mismo átomo de carbono pueden estar unidos formando un grupo $-(\text{CH}_2)_q-$;

20

R_8 representa C_{1-6} alquilo o $-(\text{CH}_2)_p\text{-Cy}^2$;

p representa 0, 1 o 2;

q representa 2, 3, 4, 5 o 6;

25 Cy^1 representa fenilo, heteroarilo, C_{3-7} cicloalquilo o heterociclilo, que pueden

153
153

estar todos opcionalmente sustituidos por uno o más R_{11} ;

Cy^2 representa fenilo, heteroarilo o C_{3-7} cicloalquilo, que pueden estar todos opcionalmente sustituidos por uno o más R_{12} ;

R_9 y R_{10} representan independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

- 5 R_{11} representa halógeno, R_{13} , $-OR_{13'}$, $-NO_2$, $-CN$, $-COR_{13'}$, $-CO_2R_{13'}$, $-CONR_{14'}R_{14'}$, $-NR_{14'}R_{14'}$, $-NR_{14'}COR_{13'}$, $-NR_{14'}CONR_{14'}R_{14'}$, $-NR_{14'}CO_2R_{13}$, $-NR_{14'}SO_2R_{13}$, $-SR_{13'}$, $-SOR_{13}$, $-SO_2R_{13}$, $-SO_2NR_{14'}R_{14'}$, o Cy^3 ;

R_{12} representa C_{1-4} alquilo, halógeno, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalcoxi, o Cy^3 ;

- 10 R_{13} representa C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo o C_{1-4} hidroxialquilo;

$R_{13'}$ representa hidrógeno o R_{13} ;

R_{14} representa C_{1-4} alquilo o C_{1-4} hidroxialquilo;

$R_{14'}$ representa hidrógeno o R_{14} ; y

Cy^3 representa fenilo, heteroarilo, C_{3-7} cicloalquilo o heterociclilo, que pueden

- 15 estar todos opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados entre C_{1-4} alquilo, halógeno, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} haloalcoxi; o una sal del mismo.

2.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R_3 representa $-(CH_2)_p-Cy^1$.

- 20 3.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde A representa CR_1R_2 .

4.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 donde A representa NR_3 .

5.- Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde m es 1.

6.- Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde

- 25 m es 2.

7.- Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5 o 6 donde R_3 representa $-(CH_2)_p-Cy^1$, p en R_3 es 0 y Cy^1 representa fenilo o heteroarilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más R_{11} .

8.- Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde

- 30 R_5 representa C_{1-4} alquilo, halógeno o C_{1-4} alcoxi.

9.- Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde B representa $-CONR_9-$.

- 10.- Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde R_8 representa $-(CH_2)_p-Cy^2$.
- 11.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 donde R_8 representa $-(CH_2)_p-Cy^2$ y Cy^2 representa C_{3-7} cicloalquilo.
- 5 12.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:
N-Ciclopropil-3-(2-fenil-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il)-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropilmetil-3-(2-fenil-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il)-4-metilbenzamida;
3-(2-Bencil-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida;
3-(2-Bencil-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il)-*N*-ciclopropilmetil-4-metilbenzamida;
- 10 *N*-Ciclopropil-3-[2-(2,2-dimetil-3-hidroxipropil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropil-3-[2-(1-hidroximetilciclopentil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
(1*S*,2*S*)-*N*-Ciclopropil-3-[2-[2-fenil-2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-1-oxo-2,3-
- 15 dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
trans-*N*-Ciclopropil-3-[2-(1-hidroxiciclohex-4-il)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropil-3-[2-(2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropil-3-[2-(2-hidroxi-5-sulfamoilfenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-
- 20 metilbenzamida;
N-Ciclopropil-3-[2-(3-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropil-3-[2-(2-hidroxi-6-metilfenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-2-(tiazol-2-il)-2,3-dihidroisoindol-5-il]benzamida;
- 25 *N*-Ciclopropil-3-[2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropil-4-cloro-3-[2-(2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]benzamida;
N-Ciclopropil-3-[2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropil-3-[2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-
- 30 metilbenzamida;
N-Ciclopropil-3-(2-(2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il)-4-metoxibenzamida;

- N*-Ciclopropil-3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropilmetil-3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilbenzamida;
N-Butil-3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilbenzamida;
3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-*N*-fenil-4-metilbenzamida;
5 3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metil-*N*-(piridin-4-il)benzamida;
3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-*N*-isopropil-4-metilbenzamida;
3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metil-*N*-(tiazol-2-il)benzamida;
3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metil-*N*-[3-(morfolin-4-il)fenil]benzamida;
3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metil-*N*-[3-(piridin-2-il)fenil]benzamida;
10 *N*-Bencil-3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropil-3-(2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-metilbenzamida;
3-(2-Bencil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-*N*-ciclopropil-4-
metilbenzamida;
3-(2-Bencil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-*N*-ciclopropilmetil-4-
15 metilbenzamida;
N-Ciclopropil-3-[2-(2-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-4-
metilbenzamida;
N-Ciclopropil-3-(2,2-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-6-il)-4-
metilbenzamida,
20 *N*-Ciclopropilmetil-3-(2,2-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-6-il)-4-
metilbenzamida;
N-Ciclopropil-3-[2-(2-hidroxietyl)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-2-(piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidroisoindol-5-
il]benzamida;
25 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-(3-nitrobencil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]benzamida;
3-[2-(3-Cianofenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-(3-(morfolin-4-il)fenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-
il]benzamida;
3-[2-(Bifenil-3-il)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida;
30 *N*-Ciclopropil-3-[2-(3-hidroxiopropil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-
metilbenzamida;

f56
56

- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]benzamida;
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-2-(2-piridin-3-iletíl)-2,3-dihidroisoindol-5-il]benzamida;
- 5 *N*-Ciclopropil-3-[2-(indazol-6-il)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
- N*-Ciclopropil-3-[2-(indol-5-il)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
- 3-[2-(1-Acetilpiperidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]benzamida;
- 10 *N*-Ciclopropil-3-[2-etil-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
- N*-Ciclopropil-3-[2-(2-metoxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida,
- N*-Ciclopropil-5-fluoro-3-[2-(2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida,
- 15 *N*-Ciclopropil-5-fluoro-3-[2-(2,2-dimetil-3-hidroxipropil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida,
- 2-Ciclopropil-*N*-[3-(2-fenil-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il)-4-metilfenil]acetamida;
- N*-[3-(2-Fenil-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il)-4-metilfenil]furan-3-carboxamida;
- N*-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil] ciclopropilcarboxamida;
- 20 2-Ciclopropil-*N*-[3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]acetamida;
- 2-Cloro-*N*-[3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]isonicotinamida;
- N*-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]tiofeno-3-carboxamida;
- N*-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]furan-3-carboxamida;
- N*-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]-2-(pirrolidin-1-il)isonicotinamida;
- 25 *N*-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]-2-(morfolin-4-il)isonicotinamida;
- 1-Bencil-3-[3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]urea;
- 1-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]-3-isopropilurea;
- 3-[2-(3-Aminobencil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- 30 *N*-Ciclopropil-3-[2-(3-metanosulfonilaminobencil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida; y
- 3-(2-Bencil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-*N*-ciclopropilbenzamida.

157
157

13.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 14.- Uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por la p38.

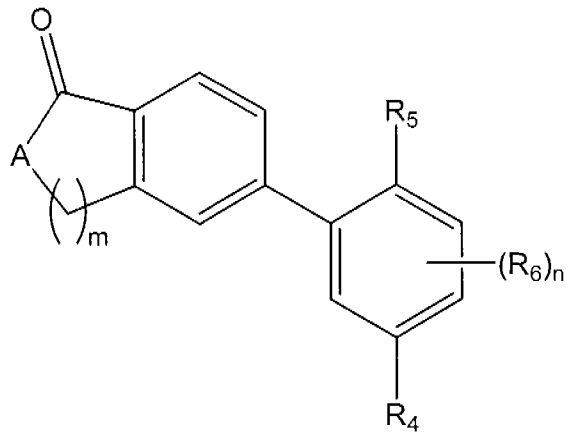
10 15.- Uso de acuerdo con la reivindicación 14, donde la enfermedad mediada por la p38 se selecciona entre enfermedades inmunes, autoinmunes e inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas, trastornos de la resorción ósea, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades proliferativas y procesos asociados a la inducción de ciclooxigenasa-2.

158
158

RESUMEN

Nuevos derivados bicíclicos de fórmula I, donde los significados de los distintos sustituyentes son los indicados en la descripción. Estos compuestos son útiles

5 como inhibidores de la cinasa p38.



I

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/006255

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D209/46 C07C233/65 A61K31/4035 A61K31/165

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CURTIN, MICHAEL L. ET AL: "Isoindolinone ureas: a novel class of KDR kinase inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 14(17), 4505-4509 CODEN: BMCLE8; ISSN: 0960-894X, 2004, XP002351072 abstract page 4507 - page 4506; tables 1-5	1-15
X	WO 2004/108672 A (ABBOTT LABORATORIES; CURTIN, MICHAEL, L; DAVIDSEN, STEVEN, K; FREY, RO) 16 December 2004 (2004-12-16) page 1, paragraph 1 claim 1	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 August 2006

Date of mailing of the international search report

05/09/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Samsam Bakhtiary, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/006255

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/039564 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; GREEN, JEREMY; MARHEFKA, CRAIG) 6 May 2005 (2005-05-06) page 1, paragraph 1 claim 1	1-15
A	WO 2005/035503 A (UBE INDUSTRIES, LTD; SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD; HAGIHARA, MASAHIK) 21 April 2005 (2005-04-21) claim 1	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

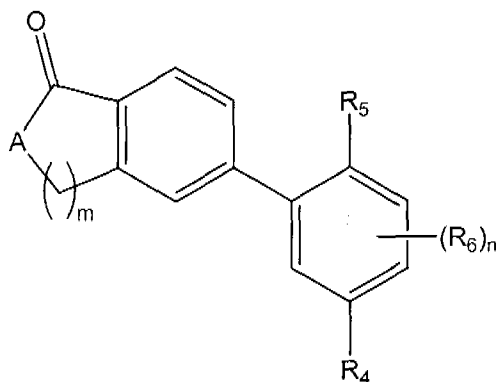
PCT/EP2006/006255

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004108672 A	16-12-2004	CA 2527814 A1 EP 1633710 A1 MX PA05013076 A	16-12-2004 15-03-2006 09-03-2006
WO 2005039564 A	06-05-2005	NONE	
WO 2005035503 A	21-04-2005	NONE	

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 05380140.3 29/06/2005 EP		(51) Int Cl: C07D 209/046 (71) Solicitante(s) PALAU PHARMA, S.A. (72) Inventor(es) CARMEN ALMANSA ROSALES Y MARINA VIRGILI BERNADÓ (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 29/01/2008 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 28/06/2006 No. de solicitud PCT/EP2006/006255		(87) Publicación internacional Fecha: 04/01/2007 N° publicación: WO 2007/000339 A1	
(54) Título: DERIVADOS BICICLICOS COMO INHIBIDORES DE LA CINASA p38			

Reivindicación(es):

1.- Un compuesto de fórmula general I



donde:

A representa CR_1R_2 o NR_3 ;

R₁ y R₂ representan independientemente C₁₋₄ alquilo;

R₃ representa -(CH₂)_p-Cy¹, o C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido por uno o más R₇;

m representa 1 o 2;

R₄ representa -B-R₈;

R₅ representa hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, halógeno o C₁₋₄ alcoxi;

R₆ puede estar unido a cualquier átomo de carbono disponible del anillo de fenilo y representa halógeno o metilo;

n representa 0 o 1;

B representa -CONR₉-, -NR₉CO- o -NR₉CONR₉-;

R₇ representa hidroxilo, C₁₋₄ alcoxi, halógeno, -NR₁₀R₁₀ o fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre C₁₋₄ alquilo, halógeno, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalquilo y C₁₋₄ haloalcoxi, y adicionalmente dos grupos R₇ sobre el mismo átomo de carbono pueden estar unidos formando un grupo - (CH₂)_q-;

R₈ representa C₁₋₆ alquilo o -(CH₂)_p-Cy²;

p representa 0, 1 o 2:

q representa 2, 3, 4, 5 o 6;

Cy¹ representa fenilo, heteroarilo, C₃₋₇ cicloalquilo o heterociclilo, que pueden estar todos opcionalmente sustituidos por uno o más R₁₁;

Cy² representa fenilo, heteroarilo o C₃₋₇ cicloalquilo, que pueden estar todos opcionalmente sustituidos por uno o más R₁₂;

R₉ y R₁₀ representan independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

R₁₁ representa halógeno, R₁₃, -OR₁₃^{*}, -NO₂, -CN, -COR₁₃^{*}, -CO₂R₁₃^{*}, -CONR₁₄^{*}R₁₄^{*}, -NR₁₄^{*}R₁₄^{*}, -NR₁₄^{*}COR₁₃^{*}, -NR₁₄^{*}CONR₁₄^{*}R₁₄^{*}, -NR₁₄^{*}CO₂R₁₃, -NR₁₄^{*}SO₂R₁₃, -SR₁₃^{*}, -SOR₁₃, -SO₂R₁₃, -SO₂NR₁₄^{*}R₁₄^{*}, o C_Y³;

R₁₂ representa C₁₋₄ alquilo, halógeno, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalcoxi, o C₃^y;

R₁₃ representa C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo o C₁₋₄ hidroxialquilo;

R_{13'} representa hidrógeno o R₁₃;

R₁₄ representa C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ hidroxialquilo;

R_{14'} representa hidrógeno o R₁₄; y

Cy³ representa fenilo, heteroarilo, C₃₋₇ cicloalquilo o heterociclilo, que pueden estar todos opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados entre C₁₋₄ alquilo, halógeno, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalquilo y C₁₋₄ haloalcoxi; o una sal del mismo.