



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0613502-1 A2**

(22) Data de Depósito: 28/06/2006
(43) Data da Publicação: 11/01/2011
(RPI 2088)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 209/46
C07C 233/65
A61K 31/4035
A61K 31/165

(54) Título: **DERIVADOS BICÍCLICOS COMO INIBIDORES DE p38 CINASE**

(30) Prioridade Unionista: 29/06/2005 EP 05 380140.3

(73) Titular(es): PALAU PHARMA, S.A.

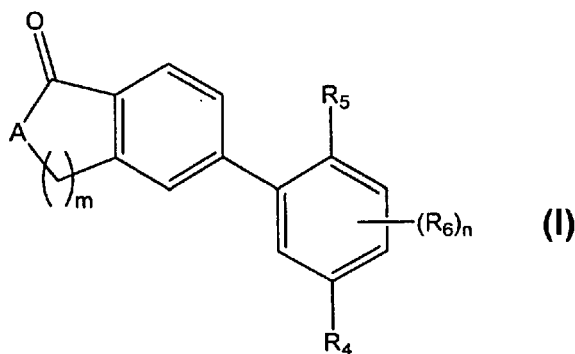
(72) Inventor(es): CARMEN ALMANSA ROSALES, MARINA VIRGILI BERNADO

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006006255 de 28/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/000339 de 04/01/2007

(57) Resumo: DERIVADOS BICICLICOS COMO INIBIDORES DE p38 CINASE, A presente invenção refere se a novos derivados biciclicos de fórmula I, em que os significados para os vários substituintes são conforme descrito no relatório. Esses compostos são úteis como inibidores de p38 cinase.





PI0613502-1

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS BICÍCLICOS COMO INIBIDORES DE p38 CINASE**".

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma nova série de derivados bicíclicos, a processos para prepará-los, a composições farmacêuticas con-
5 tendo esses compostos bem como ao seu uso em terapia.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Cinases são proteínas envolvidas em respostas celulares diferentes a sinais externos. Nos anos noventa, uma nova família de cinases
10 chamada MAPK (proteína cinases ativadas por mitógeno) foi encontrada. MAPK ativa seus substratos através de fosforilação em resíduos de serina e treonina.

MAPK são ativadas por outras cinases em resposta a uma ampla faixa de sinais incluindo fatores de crescimento, citocinas pró-
15 inflamatórias, radiação UV, endotoxinas e estresse osmótico. Uma vez ativadas, MAPK ativam através de fosforilação outras cinases ou proteínas, tal como fatores de transcrição que, por último, induzem um aumento ou uma diminuição em expressão de um gene específico ou grupo de genes.

A família MAPK inclui cinases tal como p38, ERK (*extracelular-proteína cinase regulada*) e JNK (*cinase N-terminal C-Jun*)
20

A cinase p38 desempenha um papel crucial em resposta celular a estresse e no curso de ativação na síntese de várias citocinas, especialmente fator de necrose de tumor (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8).

25 IL-1 e TNF- α são produzidas por macrófagos e monócitos e estão envolvidas na mediação de processos de imunorregulação e outras condições fisiopatológicas. Por exemplo, níveis elevados de TNF- α estão associados com doenças inflamatórias e autoimunes e com processos que dispararam a degradação de tecido conectivo e ósseo tal como artrite reumatóide, osteoartrite, diabetes, doença inflamatória do intestino e sepsia.
30

Então, acredita-se que inibidores de p38 cinase possam ser úteis para tratar ou prevenir doenças mediadas por citocinas tal como IL-1 e

TNF- α , tal como as mencionadas acima.

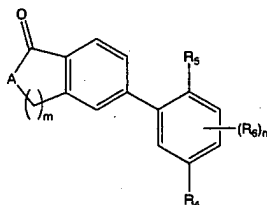
Por outro lado, foi também constatado que inibidores de p38 inibem outras proteínas pró-inflamatórias tal como IL-6, IL-8, interferon- γ e GM-CSF (fator de estimulação de colônia de granulócito-macrófago). Além disso, em estudos recentes foi constatado que inibidores de p38 não apenas bloqueiam a síntese de citocina, mas também a cascata de sinais que essas induzem, tal como indução da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2).

Deste modo, seria desejável prover novos compostos que sejam capazes de inibir a p38 cinase.

O WO 2004/108672 descreve compostos contendo uma porção isoindolin-1-ona como inibidores de certas proteínas tirosina cinases, particularmente KDR.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Um aspecto da presente invenção refere-se aos compostos da fórmula geral I



onde

A representa CR_1R_2 ou NR_3 ;

R_1 e R_2 representam independentemente C_{1-4} alquila;

R_3 representa $-(CH_2)_p-Cy^1$ ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com um ou mais R_7 ;

m representa 1 ou 2;

R_4 representa $-B-R_8$;

R_5 representa hidrogênio, C_{1-4} alquila, halogênio ou C_{1-4} alcóxi;

R_6 pode ser ligado a qualquer átomo de carbono disponível do anel fenila e representa halogênio ou metila;

n representa 0 ou 1;

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

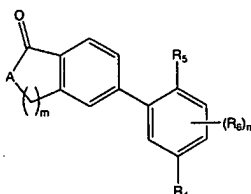
- R_7 representa hidróxi, C_{1-4} alcóxi, halogênio, $-NR_{10}R_{10}$ ou fenila
 opcionalmente substituída com um ou mais grupos selecionados de C_{1-4} al-
 quila, halogênio, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalquila e C_{1-4} haloalcóxi, e adicionalmen-
 te dois grupos R_7 no mesmo átomo de carbono podem ser ligados para for-
 5 mar um grupo $-(CH_2)_q-$;
 R_8 representa C_{1-6} alquila ou $-(CH_2)_p-Cy^2$;
 p representa 0, 1 ou 2;
 q representa 2, 3, 4, 5 ou 6;
 Cy^1 representa fenila, heteroarila, C_{3-7} cicloalquila ou heterocicli-
 10 la, que podem ser todas opcionalmente substituídas com um ou mais R_{11} ;
 Cy^2 representa fenila, heteroarila ou C_{3-7} cicloalquila, que podem
 ser todas opcionalmente substituídas com um ou mais R_{12} ;
 R_9 e R_{10} representam independentemente hidrogênio ou C_{1-4} al-
 quila;
 15 R_{11} representa halogênio, R_{13} , $-OR_{13'}$, $-NO_2$, $-CN$, $-COR_{13'}$, $-$
 $CO_2R_{13'}$, $-CONR_{14'}R_{14'}$, $-NR_{14'}R_{14'}$, $-NR_{14'}COR_{13'}$, $-NR_{14'}CONR_{14'}R_{14'}$, $-$
 $NR_{14'}CO_2R_{13'}$, $-NR_{14'}SO_2R_{13'}$, $-SR_{13'}$, $-SOR_{13'}$, $-SO_2R_{13'}$, $-SO_2NR_{14'}R_{14'}$ ou Cy^3 ;
 R_{12} representa C_{1-4} alquila, halogênio, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalquila,
 C_{1-4} haloalcóxi ou Cy^3 ;
 20 R_{13} representa C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila ou C_{1-4} hidroxialquila;
 $R_{13'}$ representa hidrogênio ou R_{13} ;
 R_{14} representa C_{1-4} alquila ou C_{1-4} hidroxialquila;
 $R_{14'}$ representa hidrogênio ou R_{14} ; e
 Cy^3 representa fenila, heteroarila, C_{3-7} cicloalquila ou heterocicli-
 25 la, que podem ser todas opcionalmente substituídas com um ou mais grupos
 selecionados de C_{1-4} alquila, halogênio, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalquila e C_{1-4} ha-
 loalcóxi.

A presente invenção refere-se também aos sais e solvatos dos
 compostos da fórmula I.

- 30 Alguns compostos da fórmula I podem ter centros quirais que
 podem dar origem a vários etereoisômeros. A presente invenção refere-se a
 cada um desses estereoisômeros e também a suas misturas.

Os compostos da fórmula I são inibidores de p38 cinase e também inibem a produção de citocinas tal como TNF- α .

Deste modo, um outro aspecto da invenção refere-se a um composto da fórmula geral I



5

onde

A representa CR_1R_2 ou NR_3 ;

R_1 e R_2 representam independentemente C_{1-4} alquila;

R_3 representa $-(CH_2)_p-Cy^1$ ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com um ou mais R_7 ;

10

m representa 1 ou 2;

R^4 representa $-B-R_8$;

R^5 representa hidrogênio, C_{1-4} alquila, halogênio ou C_{1-4} alcóxi;

R^6 pode ser ligado a qualquer átomo de carbono disponível do anel fenila e representa halogênio ou metila;

15

N representa 0 ou 1;

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

R_7 representa hidróxi, C_{1-4} alcóxi, halogênio, $-NR_{10}R_{10}$ ou fenila opcionalmente substituída com um ou mais grupos selecionados de C_{1-4} alquila, halogênio, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalquila e C_{1-4} haloalcóxi, e adicionalmente dois grupos R_7 no mesmo átomo de carbono podem ser ligados para formar um grupo $-(CH_2)_q-$;

20

R_8 representa C_{1-6} alquila ou $-(CH_2)_p-Cy^2$;

p representa 0, 1 ou 2;

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

25

Cy^1 representa fenila, heteroarila, C_{3-7} cicloalquila ou heterocíclica, que podem ser todas opcionalmente substituídas com um ou mais R_{11} ;

Cy^2 representa fenila, heteroarila ou C_{3-7} cicloalquila, que podem ser todas opcionalmente substituídas com um ou mais R_{12} ;

R_9 e R_{10} representam independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

R^{11} representa halogênio, R_{13} , $-OR_{13}'$, $-NO_2$, $-CN$, $-COR_{13}'$, $-CO_2R_{13}'$, $-CONR_{14}'R_{14}'$, $-NR_{14}'R_{14}'$, $-NR_{14}'COR_{13}'$, $-NR_{14}'CONR_{14}'R_{14}'$, $-NR_{14}'CO_2R_{13}$, $-NR_{14}'SO_2R_{13}$, $-SR_{13}'$, $-SOR_{13}'$, $-SO_2R_{13}$, $-SO_2NR_{14}'R_{14}'$ ou Cy^3 ;

R_{12} representa C_{1-4} alquila, halogênio, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} haloalcóxi ou Cy^3 ;

R_{13} representa C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila ou C_{1-4} hidroxialquila;

R_{13}' representa hidrogênio ou R_{13} ;

R_{14} representa C_{1-4} alquila ou C_{1-4} hidroxialquila;

R_{14}' representa hidrogênio ou R_{14} ; e

Cy^3 representa fenila, heteroarila, C_{3-7} cicloalquila ou heterocíclica, que podem ser todas opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados de C_{1-4} alquila, halogênio, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalquila e C_{1-4} haloalcóxi,

para uso em terapia.

Um outro aspecto da invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Um outro aspecto da presente invenção refere-se ao uso de um composto da fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de doenças mediadas por p38.

Um outro aspecto da presente invenção refere-se ao uso de um composto da fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de doenças mediadas por citocinas.

Um outro aspecto da presente invenção refere-se ao uso de um composto da fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de doenças mediadas por $TNF-\alpha$, IL-1, IL-6 e/ou IL-8.

Um outro aspecto da presente invenção refere-se ao uso de um composto da fórmula I ou um seu sal farmacologicamente aceitável para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença selecionada de doenças imunes, autoimunes e inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças infecciosas, distúrbios de reabsorção óssea, doenças neurodegenerativas, doenças proliferativas e processos associados com a indução de ciclooxigenase-2.

Um outro aspecto da presente invenção refere-se ao uso de um composto da fórmula I ou um seu sal farmacologicamente aceitável para o tratamento ou prevenção de doenças mediadas por p38.

Um outro aspecto da presente invenção refere-se ao uso de um composto da fórmula I ou um seu sal farmacologicamente aceitável para o tratamento ou prevenção de doenças mediadas por citocinas.

Um outro aspecto da presente invenção refere-se ao uso de um composto da fórmula I ou um seu sal farmacologicamente aceitável para o tratamento ou prevenção de doenças mediadas por TNF- α , IL-1, IL-6 e/ou IL-8.

Um outro aspecto da presente invenção refere-se ao uso de um composto da fórmula I ou um seu sal farmacologicamente aceitável para o tratamento ou prevenção de uma doença selecionada de doenças imunes, autoimunes e inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças infecciosas, distúrbios de reabsorção óssea, doenças neurodegenerativas, doenças proliferativas e processos associados com a indução de ciclooxigenase-2.

Um outro aspecto da presente invenção refere-se a um método de tratamento ou prevenção de uma doença mediada por p38 em um indivíduo com necessidade dele, especialmente um ser humano, que compreende administrar ao dito indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula I ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Um outro aspecto da presente invenção refere-se a um método de tratamento ou prevenção de uma doença mediada por citocinas em um indivíduo com necessidade dele, especialmente um ser humano, que compreende administrar ao dito indivíduo uma quantidade terapêuticamente efi-

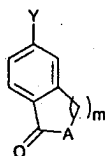
caz de um composto da fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Um outro aspecto da presente invenção refere-se a um método de tratamento ou prevenção de uma doença mediada por TNF- α , IL-1, IL6 e/ou IL-8 em um indivíduo com necessidade dele, especialmente um ser humano, que compreende administrar ao dito indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

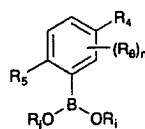
Um outro aspecto da presente invenção refere-se a um método de tratamento ou prevenção de uma doença selecionado de doenças imunes, autoimunes e inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças infecciosas, distúrbios de reabsorção óssea, doenças neurodegenerativas, doenças proliferativas e processos associados com a indução de ciclooxygenase-2 em um indivíduo com necessidade dele, especialmente um ser humano, que compreende administrar ao dito indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Um outro aspecto da presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto da fórmula I conforme acima definido, o qual compreende:

reação de um composto da fórmula II com um composto da fórmula III



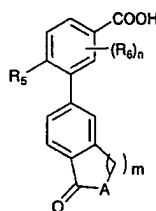
II



III

onde A, R₄, R₅, R₆, m e n têm o significado acima descrito, Y representa halogênio ou trifluormetanossulfonato e cada R_i e R_j representa H ou C₁₋₄ alquila ou eles podem ser ligados para formar junto com B e átomos de O um anel de cinco ou seis membros que pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos metila; ou

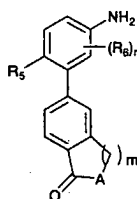
Quando em um composto da fórmula I R_4 representar $-\text{CONR}_9\text{R}_8$, reação de um composto da fórmula IV com uma amina da fórmula HNR_8R_9 (V)



IV

5 onde A, R_5 , R_6 , R_8 , R_9 e m têm o significado conforme acima descrito; ou

quando em um composto da fórmula I R_4 representar $-\text{NHCOR}_8$, reação de um composto da fórmula VI com um ácido de fórmula R_8COOH (VII)



VI

10 onde A, R_5 , R_6 , R_8 , m e n têm o mesmo significado acima descrito; ou

quando em um composto da fórmula I R_4 representar $-\text{NHCONHR}_8$, reação de um composto da fórmula VI com um isocianato de fórmula R_8NCO (VIII); ou

15 conversão, em uma ou uma pluralidade de etapas, de um composto da fórmula I em um outro composto da fórmula I.

Nas definições acima, o termo C_{1-n} alquila, como um grupo ou parte de um grupo, significa uma cadeia alquila reta ou ramificada que contém de a partir de 1 a n átomos de carbono. Quando n é 4, ele inclui os grupos metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila e terc-butila.
20 Quando n é 6, exemplos incluem dentre outros os grupos metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, isopentila, neopentila e hexila.

Um grupo C_{1-4} haloalquila significa um grupo resultante da substituição de um ou mais átomos de hidrogênio de um grupo C_1-C_4 alquila com um ou mais átomos de halogênio (isto é, flúor, cloro, bromo ou iodo), que podem ser iguais ou diferentes. Exemplos incluem, dentre outros, trifluormetila, fluormetila, 1-cloroetila, 2-cloroetila, 1-fluoretila, 2-fluoretila, 2-bromoetila, 2-iodoetila, 2,2,2-trifluoretila, pentafluoretila, 3-fluorpropila, 3-cloropropila, 2,2,3,3-tetrafluorpropila, 2,2,3,3,3-pentafluorpropila, heptafluorpropila, 4-fluorbutila e nonafluorbutila.

Um grupo C_{1-4} alcóxi significa um grupo alcóxi tendo de a partir de 1 a 4 átomos de carbono, a porção alquila tendo o mesmo significado que anteriormente definido. Exemplos incluem metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, sec-butóxi e terc-butóxi.

Um grupo C_{1-4} haloalcóxi significa um grupo resultando da substituição de um ou mais átomos de hidrogênio de um grupo C_{1-4} alcóxi com um ou mais átomos de halogênio (isto é, flúor, cloro, bromo ou iodo), que podem ser iguais ou diferentes. Exemplos incluem, dentre outros, trifluormetóxi, fluormetóxi, 1-cloroetóxi, 2-cloroetóxi, 1-fluoretóxi, 2-fluoretóxi, 2-bromoetóxi, 2-iodoetóxi, 2,2,2-trifluoretóxi, pentafluoretóxi, 3-fluorpropóxi, 3-cloropropóxi, 2,2,3,3-tetrafluorpropóxi, 2,2,3,3,3-pentafluorpropóxi, heptafluorpropóxi, 4-fluorbutóxi e nonafluorbutóxi.

Um grupo C_{1-4} hidroxialquila significa um grupo resultante da substituição de um ou mais átomos de hidrogênio de um grupo C_{1-4} alquila com um ou mais grupos hidróxi. Exemplos incluem, dentre outros, hidroximetila, 1-hidroxietila, 2-hidroxietila, 1,2-diidroxietila, 3-hidroxipropila, 2-hidroxipropila, 1-hidroxipropila, 2,3-diidroxipropila, 4-hidroxibutila, 3-hidroxibutila, 2-hidroxibutila e 1-hidroxibutila.

Um radical halogênio significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

Um grupo C_{3-7} cicloalquila significa um anel hidrocarbono monocíclico saturado tendo 3 a 7 átomos de carbono, isto é, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e cicloeptila.

O termo heteroarila significa um anel monocíclico de 5 ou 6 membros ou bicíclico de 8 a 12 membros aromático que contém de a partir

de 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, S e O. O grupo heteroarila pode ser ligado ao resto da molécula através de qualquer átomo de carbono ou nitrogênio disponível. Átomos de N no anel podem ser opcionalmente oxidados formando N^+O^- . O grupo heteroarila pode ser opcionalmente substituído conforme descrito acima nas definições de Cy^1 , Cy^2 e Cy^3 ; se substituído, os substituintes podem ser iguais ou diferentes e podem ser postos em qualquer posição disponível no anel. Exemplos de grupos heteroarila incluem dentre outros 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, furila, imidazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxazolila, pirazolila, pirrolila, tiazolila, tienila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, pirazinila, piridazinila, piridinila, pirimidinila, benzimidazolila, benzofuranila, benzotiazolila, benzotiofenila, imidazopirazinila, imidazopiridazinila, imidazopiridinila, imidazopirimidinila, indazolila, indolila, isoindolila, isoquinolinila, naftiridinila, pirazolpirazinila, pirazolpiridinila, pirazolpirimidinila, purinila, quinazolinila, quinolinila e quinoxalinila.

Um grupo heterocíclico significa um anel carbocíclico monocíclico de 3 a 7 membros ou um anel carbocíclico bicíclico de 8 a 12 membros que pode ser saturado ou parcialmente insaturado (isto é, não-aromático) e que contém de a partir de 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, S e O, e onde o dito anel pode ser ligado ao resto da molécula através de qualquer átomo de carbono ou nitrogênio disponível. Adicionalmente, um ou mais átomos de C ou S no anel pode ser opcionalmente oxidado, formando grupos CO, SO e SO_2 . O grupo heterociclila pode ser opcionalmente substituído conforme acima descrito nas definições de Cy^1 e Cy^3 ; se substituído, os substituintes podem ser iguais ou diferentes e podem ser postos em qualquer posição disponível no anel. De preferência, a heterociclila é um anel monocíclico de 3 a 7 membros. Com mais preferência, o anel heterociclila tem 5 ou 6 átomos no anel. Exemplos de grupos heterociclila incluem, mas não estão limitados a, aziridinila, oxiranila, oxetanila, imidazolidinila, isotiazolidinila, isoxazolidinila, oxazolidinila, pirazolidinila, pirrolidinila, tiazolidinila, dioxanila, morfolinila, piperazinila, piperidinila, piranila, tetraidropiranila, aze-pinila, oxazinila, oxazolinila, pirrolinila, tiazolinila, pirazolinila, imidazolinila,

isoxazolinila, isotiazolinila, tetraidroisoquinolinila, 2-oxo-pirrolidinila, 2-oxo-piperidinila, 4-oxo-piperidinila, 2-oxopiperazinila, 2(1H)-piridonila, 2(1H)-pirazinonila, 2(1H)-pirimidinonila, 2(1H)-piridazinonila e ftalimidila.

Na definição acima de heteroarila, quando os exemplos especificados referem-se a um biciclo em termos gerais, todas as disposições possíveis dos átomos estão incluídas. Por exemplo, o termo pirazolpiridinila deve ser compreendido como incluindo grupos tal como 1H-pirazol[3,4-b]piridinila, pirazol[1,5-a]piridinila, 1H-pirazol[3,4-c]piridinila, 1H-pirazol[4,3-c]piridinila e 1H-pirazol[4,3-b]piridinila; o termo imidazopirazinila deve ser compreendido como incluindo grupos tal como 1H-imidazo[4,5-b]pirazinila, imidazo[1,2-a]pirazinila e imidazo[1,5-a]pirazinila e o termo pirazolpirimidinila deve ser compreendido como incluindo grupos tal como 1H-pirazol[3,4-d]pirimidinila, 1H-pirazol[4,3-d]pirimidinila, pirazol[1,5-a]pirimidinila e pirazol[1,5-c]pirimidinila.

A expressão "opcionalmente substituído com um ou mais" significa que um grupo pode ser substituído com um ou mais, de preferência com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, com mais preferência com 1 ou 2 substituintes, contanto que o dito grupo tenha posições suficientes disponíveis suscetíveis de ser substituídas. Quando presentes, os ditos substituintes podem ser iguais ou diferentes e podem ser postos em qualquer posição disponível.

Em um composto da fórmula I, o grupo R_6 pode estar ausente ($n=0$) ou presente ($n=1$). R_6 está presente, ele pode ser posto em qualquer posição disponível no anel fenila.

Quando em uma definição de um substituinte, dois ou mais grupos carregando a mesma numeração são mostrados (por exemplo, $-NR_9CONR_9$ -, $-NR_{10}R_{10}$ -, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ -, etc), isto não significa que eles têm que ser idênticos. Cada um deles é independentemente selecionado da lista de possíveis significados provida para aquele grupo, e então eles podem ser iguais ou diferentes.

A invenção então refere-se aos compostos de fórmula I conforme aqui acima definido.

Em uma outra modalidade, a invenção refere-se a compostos de

fórmula I onde A representa CR_1R_2 .

Em uma outra modalidade, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde A representa NR_3 .

5 Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde m é 1.

Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde m é 2.

Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde A representa CR_1R_2 e m é 1.

10 Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde A representa NR_3 e m é 1.

Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde R_1 é idêntico a R_2 .

15 Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde R_1 é idêntico a R_2 e ambos representam metila.

Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde p é 0 ou 1.

Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde p em R_3 é 0 ou 1.

20 Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde p em R_8 é 0 ou 1.

Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde R_3 representa $-(CH_2)_p-CY^1$.

25 Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde R_3 representa $-(CH_2)_p-Cy_1$ e p em R_3 é 0.

Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde R_3 representa $-(CH_2)_p-Cy^1$, p em R_3 é 0 e Cy^1 representa fenila ou heteroarila, que podem ser todas opcionalmente substituídas com um ou mais R^{11} .

30 Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde R_3 representa $-(CH_2)_p-Cy^1$, p em R_3 é 0 e Cy^1 representa fenila, que pode ser opcionalmente substituída com um ou mais R^{11} .

Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde R_3 representa $-(CH_2)_p-Cy^1$, p em R_3 é 0 e Cy^1 representa fenila substituída com um grupo hidróxi e que pode ser opcionalmente substituída com um ou mais grupos selecionados de R^{11} .

5 Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde R^5 representa C_{1-4} alquila, halogênio ou C_{1-4} alcóxi.

Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde R_5 representa metila, halogênio ou metóxi.

10 Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde R_5 representa metila ou halogênio.

Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde n é 0.

Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde B representa $-CONH-$, $-NHCO$ ou $-NHCONH-$.

15 Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde B representa $-CONH-$ ou $-NHCO-$.

Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde B representa $-CONR_9-$.

20 Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde R_8 representa $-(CH_2)_p-Cy^2$.

Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde R_8 representa $-(CH_2)_p-Cy^2$ e Cy^2 representa C_{3-7} cicloalquila.

25 Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde B representa $-CONR_9-$ e R_8 representa $-(CH_2)_p-Cy^2$.

Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde B representa $-CONR_9-$, R_8 representa $-(CH_2)_p-Cy^2$ e Cy^2 representa C_{3-7} cicloalquila.

30 Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I onde B representa $-CONH-$ e R_8 representa ciclopropila.

Ainda, a presente invenção compreende todas as possíveis combinações de grupos particulares e preferidos descritos acima.

Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de acordo com a fórmula I acima que provêem mais de 50% de inibição de atividade de p38 a 10 μ M, com mais preferência a 1 μ M e com mais preferência ainda a 0,1 μ M, em um ensaio de p38 tal como aqueles descritos no exemplo 15.

Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a compostos de fórmula I selecionados de:

N-Ciclopropil-4-metil-3-(1-oxo-2-fenil-2,3-diidroisoindol-5-il)benzamida;

10 N-Ciclopropilmetil-4-metil-3-(1-oxo-2-fenil-2,3-diidroisoindol-5-il)benzamida;

3-(2-Benzil-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

15 3-(2-Benzil-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il)-N-ciclopropilmetil-4-metilbenzamida;

N-Ciclopropil-3-[2-(2,2-dimetil-3-hidroxiopropil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;

N-Ciclopropil-3-[2-(1-hidroximetilciclopentil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;

20 (1S,2S)-N-Ciclopropil-3-[2-(2-hidróxi-1-hidroximetil-2-feniletil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;

trans-N-Ciclopropil-3-[2-(1-hidroxicicloex-4-il)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;

25 N-Ciclopropil-3-[2-(2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;

N-Ciclopropil-3-[2-(2-hidróxi-5-sulfamoilfenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;

N-Ciclopropil-3-[2-(3-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;

30 N-Ciclopropil-3-[2-(2-hidróxi-6-metilfenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;

N-Ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-2-(tiazol-2-il)-2,3-diidroisoindol-5-

- il)benzamida;
 N-Ciclopropil-3-[2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-dihidroisoindol-5-il]-4-
 metilbenzamida;
 4-Cloro-N-ciclopropil-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;
 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)-4-metil-N-fenilbenzamida;
 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;
 N-Benzil-3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilbenzamida;
 N-Ciclopropil-3-(2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il)-4-
 metilbenzamida;
 3-(2-Benzil-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il)-N-ciclopropil-4-
 metilbenzamida;
 3-(2-Benzil-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il)-N-
 ciclopropilmetil-4-metilbenzamida;
 3-[2-(2-Clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]-N-
 ciclopropil-4-metilbenzamida;

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

N-Ciclopropilmetil-3-(2,2-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetraidronaftalen-6-il)-4-metilbenzamida;

5 N-Ciclopropil-3-[2-(2-hidroxietyl)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;

N-Ciclopropil-4-metil-3-(1-oxo-2-(piridin-4-ilmetil)-2,3-diidroisoindol-5-il)benzamida;

10 N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-(3-nitrobenzil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]benzamida;

3-[2-(3-Cianofenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-(3-(morfolin-4-il)fenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]benzamida;

15 3-(2-(Bifenil-3-il)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

N-Ciclopropil-3-[2-(3-hidroxiopropil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;

20 N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-(2-(morfolin-4-il)etyl)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]benzamida;

N-Ciclopropil-4-metil-3-[1-(oxo-2-(2-piridin-3-iletel)-2,3-diidroisoindol-5-il]benzamida;

N-Ciclopropil-3-[2-(indazol-6-il)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;

25 N-Ciclopropil-3-[2-(indol-5-il)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;

3-[2-(1-Acetilpiperidin-4-il)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

30 N-Ciclopropil-3-[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;

N-Ciclopropil-3-[2-etyl-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;

- N-Ciclopropil-3-[2-(2-metoxifenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
- N-Ciclopropil-5-flúor-3-[2-(2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
- 5 N-Ciclopropil-5-flúor-3-[2-(2,2-dimetil-3-hidroxiopropil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
- 2-Ciclopropil-N-[4-metil-3-(1-oxo-2-fenil-2,3-diidroisoindol-5-il)fenil]acetamida;
- 10 N-[4-Metil-3-(1-oxo-2-fenil-2,3-diidroisoindol-5-il)fenil]furan-3-carboxamida;
- N-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]ciclopropilcarboxamida;
- 2-Ciclopropil-N-[3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]acetamida;
- 15 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-
- 20 carboxamida;
- N-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]-2-(pirrolidin-1-il)isonicotinamida;
- N-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]-2-(morfolin-4-il)isonicotinamida;
- 25 1-Benzil-3-[3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]uréia;
- 1-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]-3-isopropiluréia;
- 3-[2-(3-Aminobenzil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- N-Ciclopropil-3-[2-(3-metanossulfonilaminobenzil)-1-oxo-2,3-
- 30 diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida; e
- 3-(2-Benzil-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il)-N-ciclopropilbenzamida.

Os compostos da presente invenção podem conter um ou mais nitrogênios básicos e podem, então, formar sais com ácidos orgânicos ou inorgânicos. Exemplos desses sais incluem: sais com ácidos inorgânicos tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido hidroiodico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico ou ácido fosfórico; e sais com ácidos orgânicos tal como ácido metanossulfônico, ácido trifluormetanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido acético, ácido maléico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido malônico, ácido glicólico, ácido succínico e ácido propiônico, dentre outros. Alguns dos compostos da presente invenção podem conter um ou mais prótons ácidos e, então, eles podem também formar sais com bases. Exemplos desses sais incluem: sais com cátions inorgânicos tal como sódio, potássio, cálcio, magnésio, lítio, alumínio, zinco, etc; e sais formados com aminas farmacologicamente aceitáveis tal como amônia, alquilaminas, hidroxialquilaminas, lisina, arginina, N-metilglucamina, procaína e similar.

Não há nenhuma limitação do tipo de sal que podem ser usado, contanto que esses sejam farmacologicamente aceitáveis quando eles forem usados para propósitos terapêuticos. O termo sal farmacologicamente aceitável representa aqueles sais que são, de acordo com o julgamento médico, adequados para uso em contato com os tecidos de humanos e outros mamíferos sem toxidez, irritação, resposta alérgica indevida e similar. Sais farmacologicamente aceitáveis são bem-conhecidos na técnica.

Os sais de um composto da fórmula I podem ser obtidos durante isolamento e purificação finais dos compostos da invenção ou podem ser preparados através de tratamento de um composto da fórmula I com uma quantidade suficiente do ácido ou base desejado para dar o sal na maneira convencional. Os sais dos compostos da fórmula I podem ser convertidos em outros sais dos compostos da fórmula I através de troca de íon usando resinas de troca iônica.

Os compostos de fórmula I e seus sais podem diferir em algumas propriedades físicas, mas eles são equivalentes para os propósitos da

presente invenção. Todos os sais dos compostos da fórmula I estão incluídos no escopo da invenção.

Os compostos da presente invenção podem formar complexos com solventes onde eles são reagidos ou dos quais eles são precipitados ou cristalizados. Esses complexos são conhecidos como solvatos. Conforme
5 aqui usado, o termo solvato refere-se a um complexo de estequiometria variável formado por um soluto (um composto da fórmula I ou um seu sal) e um solvente. Exemplos de solventes incluem solventes farmacologicamente aceitáveis tal como água, etanol e similar. Um complexo com água é conhecido
10 como um hidrato. Solvatos de compostos da invenção (ou seus sais), incluindo hidratos, são incluídos no escopo da presente invenção.

Alguns dos compostos da presente invenção podem existir como vários diastereômeros e/ou vários isômeros ópticos. Diastereômeros podem ser separados através de técnicas convencionais tal como cromatografia ou
15 cristalização fracional. Isômeros ópticos podem ser separados através de técnicas convencionais de separação óptica para dar isômeros opticamente puros. Esta separação pode ser realizada em qualquer intermediário sintético quiral ou em produtos de fórmula geral I. Isômeros opticamente puros podem ser também individualmente obtidos usando síntese enantioespecífica. A presente invenção compreende todos os isômeros individuais bem
20 como suas misturas (por exemplo, misturas racêmicas ou misturas de diastereômeros), sejam obtidos através de síntese ou misturando-os fisicamente.

Os compostos da fórmula I podem ser obtidos através dos processos que seguem descritos abaixo. Como será óbvio a um versado na
25 técnica, o método exato usado para preparar um dado composto pode variar dependendo de sua estrutura química. Além disso, em alguns dos processos descritos abaixo pode ser necessário ou aconselhável proteger os grupos reativos ou lábeis através de grupos de proteção convencionais. Ambos a natureza desses grupos desproteção e os procedimentos para sua introdução ou remoção são bem-conhecidos na técnica (vide, por exemplo, Greene,
30 T.W. e Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3ª edição, 1999). Como um exemplo, como grupos de proteção de

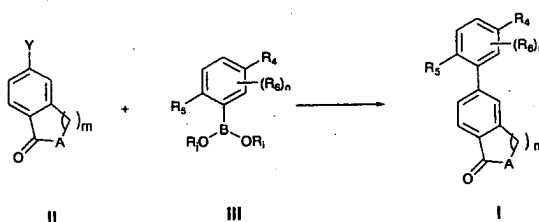
função amino grupos terc-butoxicarbonila (Boc) ou benzila (Bn) podem ser usados. Os grupos carboxila podem ser protegidos, por exemplo, na forma de C₁₋₄ alquil ésteres ou arilalquil ésteres, tal como benzila, enquanto os grupos hidroxila podem ser protegidos, por exemplo, com grupos tetraidropirani-

5 la (THP) ou benzila (Bn). Sempre que um grupo de proteção está presente, uma etapa de desproteção posterior será requerida, a qual pode ser realizada sob condições padrão em síntese orgânica, tal como aquelas descritas na referência acima mencionada.

A menos que de outro modo declarado, nos métodos descritos

10 abaixo os significados dos substituintes diferentes são os significados descritos acima com relação a um composto da fórmula geral I.

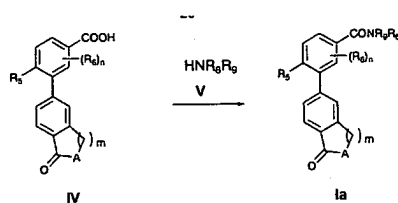
A maioria dos compostos da fórmula I pode ser obtida através da reação de um composto da fórmula II com um composto da fórmula III, conforme mostrado no esquema que segue:



15 onde A, R₄, R₅, R₆, m e n têm o significado descrito acima em conexão com um composto da fórmula geral I, Y representa halogênio, de preferência bromo, ou trifluormetanossulfonato, e cada R_i e R_j representa H ou C₁₋₄ alquila ou eles podem ser ligados para formar junto com B e átomos de O um anel de cinco a seis membros que pode ser opcionalmente substi-

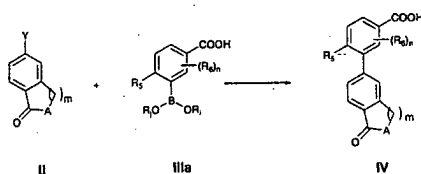
20 tuído por um ou mais grupos metila. Esta reação é realizada na presença de uma base, tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, CsF ou K₃PO₄, e um catalisador de paládio, tal como Pd(PPh₃)₄, em um solvente tal como dimetoxietano, dioxano, diglima ou dimetilformamida, opcionalmente na presença de água, e aquecimento, de preferência em refluxo.

25 Alternativamente, um composto da fórmula I onde R₄ = -CONR₉R₈ (Ia) pode ser obtido a partir de um composto da fórmula IV e uma amina da fórmula V, conforme mostrado no esquema que segue:



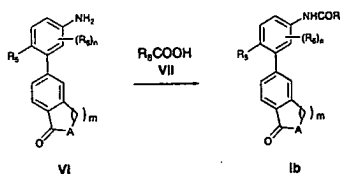
onde A, R₅, R₆, R₈, R₉, m e n têm o mesmo significado acima descrito. Esta reação é realizada na presença de um agente de ativação tal como hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tripirrolidino-fosfônio, cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida ou N,N-dicicloexilcarbodiimida e 1-hidroxibenzotriazol, e na presença de uma base tal como N,N-diisopropiletilamina ou N-metilmorfolina e em um solvente adequado tal como dimetilformamida. Alternativamente, a reação pode ser realizada através de conversão do ácido carboxílico da fórmula **IV** em um cloreto de acila, usando condições padrão em síntese orgânica, seguido por conversão do último em amida da fórmula **Ia** através de reação com uma amina da fórmula **V** na presença de uma base tal como trietilamina, em um solvente adequado tal como, por exemplo, diclorometano, e esfriamento, de preferência a 0° C.

Compostos da fórmula **IV** podem ser obtidos reagindo um composto da fórmula **II** com um composto da fórmula **IIIa**, conforme mostrado no esquema que segue:



onde A, R₅, R₆, m, n, Y, R_i e R_j têm o significado descrito acima. Esta reação é realizada sob as mesmas condições descritas acima para a preparação de compostos **I** a partir de compostos **II** e **III**.

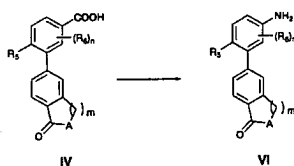
Os compostos da fórmula **I** onde R₄ = -NHCOR₈ (**Ib**) podem ser obtidos a partir de um composto da fórmula **VI** e um ácido de fórmula **VII**, conforme mostrado no esquema que segue:



onde A, R₅, R₆, R₈, m e n têm o significado descrito acima. Esta reação é realizada sob as mesmas condições descritas acima para a preparação de compostos **Ia** a partir de compostos **IV** e **V**.

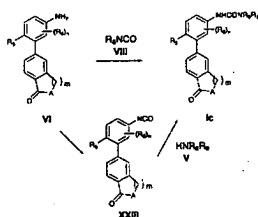
Os compostos da fórmula **I** onde R₄ = -NR₉COR₈ e R₉ = C₁₋₄ alquila podem ser obtidos a partir do composto correspondente de fórmula **Ib** através de alquilação sob condições básicas, seguindo procedimentos padrão.

Os compostos de fórmula **VI** podem ser obtidos a partir de compostos de fórmula **IV**, conforme mostrado no esquema que segue:



onde A, R₅, R₆, m e n têm os significados descritos acima. Esta reação pode ser realizada sob condições *Curtius* padrão, por exemplo, através de tratamento com difenilfosforilazida, na presença de uma base, tal como, por exemplo, trietilamina, em um solvente adequado, tal como dimetilformamida e em uma temperatura adequada, de preferência 100° C, seguido por tratamento aquoso.

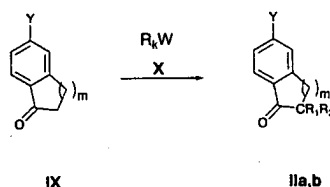
Os compostos da fórmula **I**, onde R₄ = -NHCONR₉R₈ (**Ic**) podem ser obtidos a partir de um composto da fórmula **VI**, conforme mostrado no esquema que segue:



onde A, R₅, R₆, R₈, R₉, m e n têm os significados acima descritos. Os compostos da fórmula **Ic** onde R₉ = H podem ser obtidos através de reação do composto **VI** com um isocianato da fórmula **VIII**. Esta reação é

realizada em um solvente adequado, tal como dimetilformamida, e em uma temperatura adequada compreendida entre temperatura ambiente e a temperatura do ponto de ebulição do solvente. Alternativamente, um composto da fórmula **Ic** pode ser obtido a partir de um composto da fórmula **VI** através de uma seqüência de duas etapas que envolve conversão da amina no isocianato correspondente (**XXIII**) com trifosgênio, na presença de uma base tal como N,N-diisopropiletilamina, trietilamina ou N-metilmorfolina, em um solvente adequado tal como acetonitrila ou um hidrocarbono halogenado tal como clorofórmio ou diclorometano; e então reação do isocianato **XXIII** resultante com uma amina da fórmula **V** em um solvente adequado, tal como o solvente usado na primeira etapa.

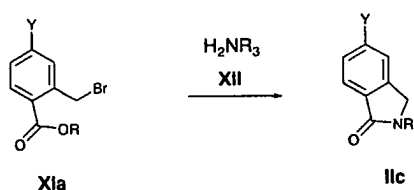
Compostos de fórmula **II** onde $A = CR_1R_2$ (**IIa**: $A = CR_1R_2$, $m = 1$; **IIb**: $A = CR_1R_2$, $m = 2$) e Y representa halogênio podem ser obtidos através de reação de um composto de fórmula **IX** com um agente de alquilação de fórmula **X**, conforme mostrado no esquema que segue:



onde R_1 , R_2 e m têm o significado descrito acima, Y representa halogênio, de preferência bromo, R_k representa R_1 ou R_2 e W representa halogênio ou alquilsulfonato, de preferência iodo. Esta reação pode ser realizada na presença de uma base tal como hidreto de sódio, em um solvente adequado tal como tolueno, tetraidrofurano ou dimetilformamida, e em uma temperatura compreendida entre temperatura ambiente e a temperatura do ponto de ebulição do solvente. Quando $R_1 \neq R_2$, esta reação é realizada em uma seqüência de duas etapas que envolve alquilação de um composto de fórmula **IX** com um agente de alquilação R_1W para dar um intermediário mono-alkilado e então reação deste intermediário com um segundo agente de alquilação R_2W para dar o composto da fórmula **IIa,b**.

Compostos de fórmula **II** onde $A = NR_3$ e $m = 1$ (**IIc**) podem ser obtidos através de reação de um composto de fórmula **XIa** com uma amina

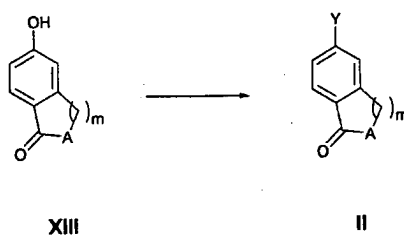
de fórmula **XII**, conforme mostrado no esquema que segue:



5 onde R_3 tem o significado descrito acima, R representa C_{1-4} alquila e Y representa halogênio, de preferência bromo. Esta reação pode ser realizada em um solvente adequado tal como metanol, etanol ou dimetilformamida, opcionalmente na presença de uma base tal como uma amina terciária (tal como trietilamina ou N,N-diisopropiletilamina), carbonato de sódio ou carbonato de potássio, e em uma temperatura compreendida entre temperatura ambiente e a temperatura do ponto de ebulição do solvente. Alternativamente, esta reação pode ser realizada em uma seqüência de duas

10 etapas que envolve deslocamento de bromo a partir de um composto da fórmula **XIa** pela amina **XII** em um solvente adequado tal como metanol, etanol ou dimetilformamida, para dar um intermediário aminoéster, e ciclização final para o composto da fórmula **IIc** através de aquecimento em ácido acético ou ácido polifosfórico.

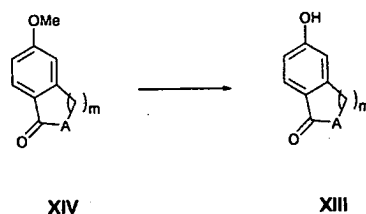
15 Compostos de fórmula **II** onde Y representa trifluormetanossulfonato podem ser obtidos partindo de um composto de fórmula **XIII**, conforme mostrado no esquema que segue:



20 onde A e m têm o significado descrito acima e Y representa trifluormetanossulfonato. Esta reação pode ser realizada na presença de um agente de sulfonilação adequado, tal como anidrido trifluormetanossulfônico ou cloreto de trifluormetanossulfonila, em um solvente adequado tal como piridina ou diclorometano, na presença de uma base tal como piridina ou trietilamina, e em uma temperatura adequada compreendida entre 0°C e

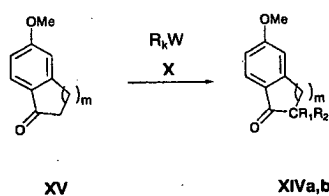
temperatura ambiente.

Compostos da fórmula **XIII** podem ser obtidos partindo de um composto de fórmula **XIV**, conforme mostrado no esquema que segue:



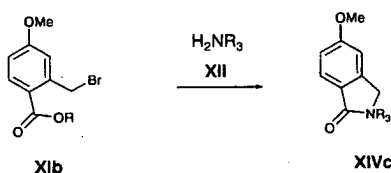
5 onde A e m têm o significado descrito acima. Esta reação pode ser realizada na presença de um ácido forte, tal como HBr a 48%, e em uma temperatura adequada compreendida entre temperatura ambiente e a temperatura do ponto de ebulição do solvente, ou na presença de um ácido Lewis tal como tribrometo de boro, em um solvente adequado tal como diclorometano, e em uma temperatura compreendida de preferência entre -78° C e temperatura ambiente.

10 Compostos de fórmula **XIV** onde A = CR₁R₂ (**XIVa**: A = CR₁R₂, m = 1; **XIVb**: A = CR₁R₂, m = 2) podem ser obtidos através de reação de compostos de fórmula **XV** sob as mesmas condições anteriormente descritas para a conversão de um composto de fórmula **IX** em um composto de fórmula **IIa,b**, conforme mostrado no esquema que segue:



onde R₁, R₂ e m têm o significado acima descrito.

Compostos de fórmula **XIV** onde A = NR₃ e m = 1 (**XIVc**) podem ser obtidos através de reação de um composto da fórmula **Xib** com uma amina de fórmula **XII**, conforme mostrado no esquema que segue:



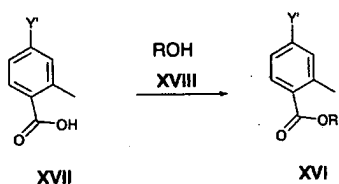
onde R e R₃ têm o significado descrito acima. Esta reação pode ser realizada sob as mesmas condições de reação descritas acima para a preparação de compostos **IIc** a partir de **XIa**.

- 5 Compostos de fórmula **XIa,b** podem ser obtidos partindo de um composto de fórmula **XVI**, conforme mostrado no esquema que segue:



- 10 onde R tem o significado descrito acima e Y' representa halogênio, de preferência bromo ou metóxi. Esta reação pode ser realizada na presença de um agente de halogenação adequado, tal como N-bromossuccinimida, opcionalmente na presença de um iniciador de radical tal como 2,2'-azobis(2-metilbutironitrila) ou peróxido de benzoíla, em um solvente adequado tal como CCl₄, CHCl₃, acetonitrila ou clorobenzeno, e em uma temperatura adequada compreendida entre temperatura ambiente e a temperatura de ponto de ebulição do solvente, opcionalmente irradiando a mistura.

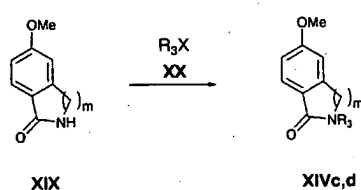
- 15 Compostos de fórmula **XVI** podem ser obtidos reagindo um ácido carboxílico de fórmula **XVII** com um álcool de fórmula **XVIII**, conforme mostrado no esquema que segue:



- 20 onde R tem o significado descrito acima e Y' representa halogênio, de preferência bromo ou metóxi. Esta reação pode ser realizada na presença de um ácido inorgânico tal como ácido sulfúrico concentrado, usando o álcool da fórmula **XVIII** como o solvente, e em uma temperatura adequada compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de ponto de ebulição do solvente. Alternativamente, um composto da fórmula **XVII** pode ser convertido no cloreto de acila correspondente usando condições padrão

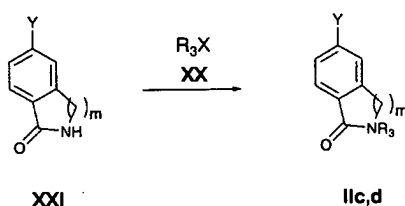
e então o último pode ser convertido no éster correspondente da fórmula **XVI** através de reação com um álcool de fórmula **XVIII**, na presença de uma base tal como trietilamina, em um solvente adequado tal como, por exemplo, diclorometano, e em uma temperatura adequada compreendida entre 0° C e temperatura ambiente.

Compostos de fórmula **XIV** onde $A = NR_3$ (**XIVc**: $m = 1$; **XIVd**: $m = 2$) podem ser obtidos partindo de um composto de fórmula **XIX**, conforme mostrado no esquema que segue:



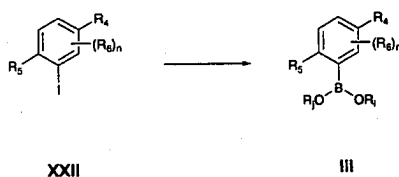
onde R_3 e m têm o significado descrito acima. Quando R_3 é um grupo tipo alquila, esta reação pode ser realizada através de tratamento com um agente de alquilação tal como um haleto ou alquilsulfonato da fórmula **XX**, de preferência em iodeto de alquila, na presença de uma base tal como hidreto de sódio, em um solvente adequado tal como tolueno, tetraidrofurano ou dimetilformamida, e em uma temperatura compreendida entre temperatura ambiente e a temperatura do ponto de ebulição do solvente. Quando R_3 é um grupo fenila ou heteroarila, esta reação pode ser realizada através de reação com um haleto de fórmula **XX**, de preferência um brometo, na presença de uma base, tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 ou K_3PO_4 , e um catalisador de cobre, tal como iodeto de cobre(I), em um solvente tal como N-metilpirrolidona e aquecimento, de preferência em refluxo.

Alternativamente, compostos de fórmula **II** onde $A = NR_3$ (**IIC**: $m = 1$; **IId**: $m = 2$) podem ser obtidos de uma maneira análoga partindo de um composto de fórmula **XXI**, conforme mostrado no esquema que segue:



onde R₃ e m têm o significado descrito acima e Y representa halogênio, de preferência bromo. Esta reação é realizada sob as mesmas condições de reação descritas acima para a preparação de compostos **XIVc,d** a partir de **XIX**.

- 5 Compostos de fórmula **III** ou estão comercialmente disponíveis ou podem ser obtidos partindo de um composto de fórmula **XXII**, conforme mostrado no esquema que segue:



- onde A, R₄, R₅, R₆, n, R_i e R_j têm o significado acima descrito. Esta reação é realizada na presença de um reagente de boro tal como bis(pinacolato)diboro, um catalisador de paládio tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paládio (II) e uma base tal como acetato de potássio, em um solvente adequado tal como dimetilformamida, dimetoxi-
 10 etano ou dioxano, e em uma temperatura adequada, compreendida entre temperatura ambiente e a temperatura do ponto de ebulição do solvente, de preferência aquecimento; ou alternativamente na presença de um trialquilboro-
 15 rato e uma base forte, tal como butillítio, em um solvente adequado tal como tetraidrofurano e em uma temperatura adequada, de preferência esfriamento a -78° C, opcionalmente seguido por hidrólise do éster borônico para dar o ácido borônico correspondente.

- 20 Compostos das fórmulas **V**, **VII**, **VIII**, **IX**, **X**, **XII**, **XV**, **XVII**, **XVIII**, **XIX**, **XX**, **XXI** e **XXII** estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados através de métodos amplamente descritos na literatura, e podem ser convenientemente protegidos.

- 25 Ainda, alguns compostos da presente invenção podem ser também obtidos a partir de outros compostos da fórmula **I** através de reações de conversão apropriadas de grupos funcionais em uma ou várias etapas, usando reações bem-conhecidas em química orgânica sob as condições experimentais padrão relatadas.

Tais interconversões podem ser realizadas nos grupos R₃ ou R₄ e incluem, por exemplo:

5 a conversão de um grupo nitro em uma amina através de reação com um agente de redução tal como hidrogênio na presença de um catalisador de Pd tal como Pd sobre carbono ativado ou um agente de redução de metal tal como cloreto de estanho (II) ou ferro, em um solvente adequado tal como metanol, etanol ou ácido acético.

10 a conversão de uma amina em uma sulfonamida através de reação com um haleto de sulfonila, tal como cloreto de sulfonila, opcionalmente na presença de quantidades catalíticas de uma base tal como 4-dimetilaminopiridina, em um solvente adequado tal como dioxano, clorofórmio, diclorometano ou piridina, opcionalmente na presença de uma base tal como trietilamina ou piridina;

15 a conversão de uma amina em uma amida, carbamato ou uréia sob condições padrão, por exemplo, seguindo os métodos descritos acima;

a conversão de um haleto aromático em uma amina aromática através de reação com uma amina, opcionalmente na presença de um solvente adequado, e, de preferência, aquecimento;

20 a alquilação de uma amida através de tratamento com um agente de alquilação sob condições básicas.

Algumas dessas reações de interconversão são explicadas em mais detalhes nos exemplos.

25 Como será óbvio àqueles versados na técnica, essas reações de interconversão podem ser realizadas nos compostos de fórmula I bem como em qualquer intermediário de síntese adequado deles.

30 Conforme anteriormente mencionado, os compostos da presente invenção agem como inibidores de p38 cinase, incluindo a redução de citocinas pró-inflamatórias. Deste modo, os compostos da invenção são esperados ser úteis para tratar ou prevenir doenças onde p38 desempenha um papel em mamíferos, incluindo seres humanos. Isto inclui doenças causadas pela produção em excesso de citocinas tal como TNF- α , IL-1, IL-6 ou IL-8. Essas doenças incluem, mas não estão limitadas a, doenças imunes, autoi-

munes e inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças infecciosas, distúrbios de absorção óssea, doenças neurodegenerativas, doenças proliferativas e processos associados com indução de ciclooxigenase-2. Doenças preferidas a serem tratadas ou prevenidas com os compostos da invenção são doenças imunes, autoimunes e inflamatórias.

Como um exemplo, doenças imunes, autoimunes e inflamatórias que podem ser tratadas ou prevenidas com os compostos da presente invenção incluem doenças reumáticas (por exemplo, artrite reumatóide, artrite psoriática, artrite infecciosa, artrite crônica progressiva, artrite deformante, osteoartrite, artrite reumática, artrite gotosa, síndrome de Reiter, policondrite, sinovite aguda e espondilite), glomerulonefrite (com ou sem síndrome nefrótica), distúrbios hematológicos autoimunes (por exemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, trombocitopenia idiopática e neutropenia), gastrite autoimune e doenças do intestino inflamatórias autoimunes (por exemplo, colite ulcerativa e doença de Crohn), doença hospedeiro versus enxerto, rejeição de aloenxerto, tireoidite crônica, doença de Grave, escleroderma, diabetes (tipo I e tipo II), hepatite ativa (aguda e crônica), cirrose biliar primária, miastenia grave, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, psoríase, dermatite atópica, dermatite de contato, eczema, queimaduras solares na pele, insuficiência renal crônica, síndrome de Stevens-Johnson, psilose idopática, sarcoidose, síndrome de Guillain-Barré, uveíte, conjuntivite, queratoconjuntivite, otite média, doença periodontal, fibrose intersticial pulmonar, asma, bronquite, rinite, sinusite, pneumoconiose, síndrome de insuficiência pulmonar, enfisema pulmonar, fibrose pulmonar, silicose, doença pulmonar inflamatória crônica (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica) e outras doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas.

Doenças cardiovasculares que podem ser tratadas ou prevenidas incluem, dentre outras, infarto do miocárdio, hipertrofia cardíaca, insuficiência cardíaca, distúrbios de isquemia-reperfusão, trombose, agregação de plaqueta induzida por trombina, síndromes coronárias agudas, aterosclerose e acidentes cerebrovasculares.

Doenças infecciosas que podem ser tratadas ou prevenidas in-

cluem, dentre outras, sepsia, choque séptico, choque endotóxico, sepsia por bactérias Gram-negativas, shigelose, meningite, malária cerebral, pneumonia, tuberculose, miocardite viral, hepatite viral (hepatite A, hepatite B e hepatite C), infecção por HIV, retinite causada por citomegalovírus, influenza, herpes, tratamento de infecções associadas com queimaduras graves, mialgias causadas por infecções, caquexia secundária a infecções, e infecções virais veterinárias tal como lentvírus, vírus artrítico caprino, vírus visna-maedi, vírus da imunodeficiência felina, vírus da imunodeficiência bovina ou vírus da imunodeficiência canina.

10 Distúrbios de reabsorção óssea que podem ser tratados ou prevenidos incluem osteoporose, osteoartrite, artrite traumática e artrite gotosa, bem como distúrbios ósseos relacionados com mieloma múltiplo, fratura óssea e enxerto ósseo e, em geral, todos esses processos onde for necessário induzir atividade osteoblástica e aumentar massa óssea.

15 Doenças neurodegenerativas que podem ser tratadas ou prevenidas incluem doença de Alzheimer, doença de Parkinson, isquemia cerebral e doença neurodegenerativa traumática, dentre outras.

Doenças proliferativas que podem ser tratadas ou prevenidas incluem endometriose, tumores sólidos, leucemia mielóide aguda e crônica, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiplo, melanoma metastático e distúrbios angiogênicos tal como neovascularização ocular e hemangioma infantil.

20 Inibidores de p38 cinase também inibem a expressão de proteínas pró-inflamatórias tal como ciclooxigenase-2 (COX-2), a enzima responsável pela produção de prostaglandina. Deste modo, os compostos da presente invenção podem ser também usados para tratar ou prevenir doenças mediadas por COX-2 e especialmente para tratar processos com edema, febre e dor neuromuscular tal como cefaléia, dor causada por câncer, dor de dente, dor artrítica, hiperalgesia e alodinia.

30 Ensaios *in vitro* e *in vivo* para determinar a habilidade de um composto em inibir atividade de p38 são bem-conhecidos na técnica. Por exemplo, um composto a ser testado pode ser contatado com a enzima p38 purificada para determinar se a inibição da atividade de p38 acontece. Alter-

nativamente, ensaios baseados em célula podem ser usados para medir a habilidade de um composto em inibir a produção de citocinas tal como TN-Falfa, por exemplo, em células mononucleares de sangue periférico estimuladas (PBMCs) ou outros tipos de célula. Descrição detalhada de ensaios que podem ser usados para testar a atividade biológica dos compostos da invenção como inibidores de p38 pode ser encontrada abaixo (vide Exemplo 15).

Para seleção de compostos ativos, teste a 10 μM deve resultar em uma atividade de mais de 50% de inibição em pelo menos um dos testes providos no Exemplo 15. Com mais preferência, os compostos devem exibir mais de 50% de inibição a 1 μM e ainda com mais preferência, eles devem exibir mais de 50% de inibição a 0,1 μM .

A presente invenção refere-se também a uma composição farmacêutica que compreende um composto da presente invenção (ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável) e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Os excipientes devem ser "aceitáveis" no sentido de ser compatíveis com os outros ingredientes da composição e não prejudiciais para os seus recipientes.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados na forma de qualquer formulação farmacêutica, cuja natureza, como sabe-se bem, vai depender da natureza do composto ativo e sua via de administração. Qualquer via de administração pode ser usada, por exemplo, administração oral, parenteral, nasal, ocular, retal e tópica.

Composições sólidas para administração oral incluem comprimidos, granulados e cápsulas. Em qualquer caso o método de fabricação é baseado em uma mistura simples, granulação a seco ou granulação a úmido do composto ativo com excipientes. Esses excipientes podem ser, por exemplo, diluentes tal como lactose, celulose microcristalina, manitol ou hidrogenofosfato de cálcio; agentes de ligação tal como, por exemplo, amido, gelatina ou povidona; desintegrantes tal como carboximetil amido de sódio ou croscarmelose de sódio; e agentes lubrificantes tal como, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Comprimidos podem ser

adicionalmente revestidos com excipientes adequados usando técnicas conhecidas com o propósito de retardar sua desintegração e absorção no trato gastrointestinal e então prover uma ação sustentada durante um período mais longo, ou simplesmente melhorar suas propriedades organolépticas ou sua estabilidade. O composto ativo pode ser também incorporado através de revestimento sobre peletes inertes usando agentes de revestimento de película naturais ou sintéticos. Cápsulas de gelatina mole são também possíveis, onde o composto ativo é misturado com água ou um meio oleoso, por exemplo, óleo de coco, óleo mineral ou óleo de oliva.

10 Pós e granulados para a preparação de suspensões orais através da adição de água podem ser obtidos através de mistura do composto ativo com agentes de dispersão ou umectantes; agentes de suspensão e conservantes. Outros excipientes podem ser também adicionados, por exemplo, agentes adoçantes, flavorizantes e corantes.

15 Formas líquidas para administração oral incluem emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires contendo diluentes inertes geralmente usados, tal como água purificada, etanol, sorbitol, glicerol, polietileno glicólis (macrogólis) e propileno glicol. As ditas composições podem também conter coadjuvantes tal como agentes umectantes, de suspensão, adoçantes, flavorizantes, conservantes e tampões.

20 Preparações injetáveis, de acordo com a presente invenção, para administração parenteral, compreendem soluções, suspensões ou emulsões estéreis, em um solvente aquoso ou não-aquoso, tal como propileno glicol, polietileno glicol ou óleos vegetais. Essas composições podem também conter coadjuvantes, tal como agentes adoçantes, emulsificantes, dispersantes e conservantes. Eles podem ser esterilizados através de qualquer método conhecido ou preparados como composições sólidas estéreis que serão dissolvidas em água ou qualquer outro meio injetável estéril imediatamente antes do uso. É também possível começar a partir de materiais estéreis e mantê-los sob essas condições durante todo o processo de fabricação.

30

Para a administração retal, o composto ativo pode ser de prefe-

rência formulado como um supositório ou uma base oleosa, tal como, por exemplo, óleos vegetais ou glicerídeos semi-sintéticos sólidos, ou uma base hidrofílica tal como polietileno glicol (macrogol).

Os compostos da invenção podem ser também formulados para sua aplicação tópica para o tratamento de patologias ocorrendo em zonas ou órgãos acessíveis através desta via, tal como olhos, pele e o trato intestinal. Formulações incluem cremes, loções, géis, pós, soluções e emplastos onde o composto é disperso ou dissolvido em excipientes adequados.

Para a administração nasal ou para inalação, o composto pode ser formulado como um aerossol e ele pode ser convenientemente liberado usando propelentes adequados.

A dosagem e a frequência de doses vão depender da natureza e da severidade da doença a ser tratada, da idade, da condição geral e do peso do corpo do paciente, bem como do composto particular administrado e da via de administração, dentre outros fatores. Um exemplo representativo de uma faixa de dosagem adequada é de a partir de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 100 mg/kg por dia, que pode ser administrada como uma dose única ou dividida.

A invenção é ilustrada pelos exemplos que seguem.

20

EXEMPLOS

As abreviações que seguem foram usadas nos exemplos:

ACN: acetonitrila

DMF: dimetilformamida

DMSO: sulfóxido de dimetila

25

EDC.HCl: cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)

-N'-etilcarbodiimida

EtOAc: acetato de etila

EtOH: etanol

HOAc: ácido acético

30

HOBT: hidrato de 1-hidroxibenzotriazol

MeOH: metanol

PyBOP: hexafluorofosfato de (benzotri-

azol-1-ilóxi)tripirrolidinofosfônio

TEA: trietilamina

THF: tetraidrofurano

R_t: tempo de retenção

5 LC-MS: cromatografia líquida-espectrometria de massa

Espectros de LC-MS foram realizados usando o método cromatográfico que segue:

Método 1: Coluna Tracer Excel 120, ODSB 5 µm (10 mm x 0,21 mm),

10 Temperatura: 30° C, fluxo: 0,35 mL/min; eluente: A = ACN, B = HCOOH 0,1%

Gradiente: 0 min A 10% - 10 min A 90% - 15 min A 90%

Método 2: Coluna X-Terra MS C18 5 µm (100 mm x 2,1 mm), temperatura: 30o C

15 Fluxo: 0,35 mL/min, eluente: A = ACN, B = bicarbonato de amônio a 10 mM, gradiente: 0 min A 10% - 10 min A 90% - 15 min A 90%.

Método 3: Coluna X-Terra MS C18 5 µm (150 mm x 2,1 mm), temperatura: 30° C,

20 Fluxo: 0,35 mL/min, eluente: A = ACN, B = HCOOH 0,1%, gradiente: 0 min A 10% - 10 min A 90% - 15 min A 90%.

Os espectros de MS foram obtidos com modo de ionização de eletropulverização positivo em uma faixa de varredura de a partir de 100 a 800 amu.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 1

25 4-BROMO-2-METILBENZOATO DE METILA

A uma solução de ácido 4-bromo-2-metilbenzóico (6,17 g, 0,29 mol) em MeOH (170 mL), H₂SO₄ a 95% (3 mL) foi adicionado. Ela foi aquecida para refluxo da noite para o dia e deixada resfriar para temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e EtOAc foi adicionado. A fase orgânica foi lavada com NaHCO₃ saturado, Na₂CO₃ aquoso e água. As fases orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado para dar 6,43 g do composto do título como um óleo (rendimento: 98%).

30

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 2,58 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 7,36 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,1$ Hz, $J' = 1,8$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 2

5 4-BROMO-2-(BROMOMETIL)BENZOATO DE METILA

A uma solução de 4-bromo-2-metilbenzoato de metila (9,60 g, 0,42 mol, obtido no exemplo de referência 1) em CCl_4 (150 mL), N-bromossuccinimida (7,46 g, 0,42 mol) e peróxido de benzoíla (0,19 g, 0,79 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada 4 horas em temperatura ambiente enquanto irradiada com uma lâmpada de 250 Watt e ela foi então filtrada para remover os sólidos precipitados. O filtrado foi lavado com NaOH a 1N e água e ele foi seco em Na_2SO_4 . O solvente foi evaporado para dar 11,87 g do composto desejado como um óleo que solidificou quando descansando (rendimento: 92%, não-corrigido).

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 3,94 (s, 3H), 4,90 (s, 2H), 7,51 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J' = 2,1$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 3

20 5-BROMO-2-FENIL-2,3-DIIDROISOINDOL-1-ONA

A uma solução 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metila (4,9 mmols, obtido no exemplo de referência 2) em MeOH (40 mL), anilina (0,93 g, 5,1 mmols) e TEA (1,05 mL, 7,6 mmols) foram adicionadas. A mistura foi aquecida para refluxo por 24 horas e então deixada resfriar para temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o produto bruto obtido foi purificado através de cromatografia em sílica-gel usando misturas de hexano-EtOAc de polaridade alta como eluente, para dar 1,07 g do composto desejado, impurificado com anilina de partida. O produto foi dissolvido em CHCl_3 e a fase orgânica foi lavada com HCl a 1N, seca em Na_2SO_4 e o solvente evaporado para dar 0,98 g do composto do título (rendimento 67%).

30 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4,85 (s, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,64-7,86 (sinal complexo, 5H).

EXEMPLOS DE REFERÊNCIA 3A-3P, 3AA-3AC

Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo de referência 3, mas partindo da amina apropriada em cada caso, os compostos na tabela que segue foram obtidos:

Exemplo de referência	Nome do composto	Amina de partida	LC-MS		
			Método	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
3A	2-Benzil-5-bromo-2,3-diidroisoindol-1-ona	Benzilamina	1	8,69	302,0/304,0
3B	5-Bromo-2-(piridin-4-ilmetil)-2,3-diidroisoindol-1-ona	4-Aminometilpiridina	1	4,01	303,0/305,0
3C	5-Bromo-2-(3-nitrobenzil)-2,3-diidroisoindol-1-ona	Cloridrato de 3-nitrobenzilamina	1	8,32	347,0/349,0
3D	5-Bromo-2-(3-cianofenil)-2,3-diidroisoindol-1-ona	3-Aminobenzonitrila	1	-	RMN (vide abaixo)
3E	5-Bromo-2-(3-morfolin-4-il)fenil)-2,3-diidroisoindol-1-ona	Exemplo de referência 30	1	8,72	373,1/375,1
3F	2-(Bifenil-3-il)-5-bromo-2,3-diidroisoindol-1-ona	3-Aminobifenila	1	10,79	364,0/366,1
3G	5-Bromo-2-(3-hidroxi-propil)-2,3-diidroisoindol-1-ona	3-Amino-1-propanol	1	5,23	270,0/272,0
3H	5-Bromo-2-(2-hidroxietil)-2,3-diidroisoindol-1-ona	Etanolamina	1	4,89	256,0/258,0
3I	5-Bromo-2-(2-morfolin-4-iletal)-2,3-diidroisoindol-1-ona	2-Morfolinoetilamina	1	3,70	325,1/327,1
3J	5-Bromo-2-(2-	2-(Piridin-3-	1	4,07	317,1/3

Exemplo de referência	Nome do composto	Amina de partida	LC-MS		
			Método	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
	piridin-3-iletíl)-2,3-diidroisoindol-1-ona	il)etilamina			19,1
3K	5-Bromo-2-(indol-5-il)-2,3-diidroisoindol-1-ona	5-Aminoindol	1	8,63	327,1/329,1
3L	5-Bromo-2-(1-hidroximetilciclopentil)-2,3-diidroisoindol-1-ona	1-Amino-1-ciclopentano-metanol	1	7,14	310,0/312,0
3M	5-Bromo-2-(2,2-dimetil-3-hidroxi-propil)-2,3-diidroisoindol-1-ona	3-Amino-2,2-dimetilpropanol	1	7,41	298,1/300,1
3N	5-Bromo-2-(2-hidroxifenil)-2,3-diidroisoindol-1-ona	2-Aminofenol	1	7,55	304,0/306,0
3O	5-Bromo-2-(3-hidroxifenil)-2,3-diidroisoindol-1-ona	3-Aminofenol	1	7,44	302,0/304,0 [M-H] ⁻
3P	5-Bromo-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2,3-diidroisoindol-1-ona	5-Amino-2-metoxipiridina	1	8,09	319,0/321,0
3AA	5-Bromo-2-(2-metoxifenil)-2,3-diidroisoindol-1-ona	2-metoxifenilamina	2	7,68	318,1/320,1
3AB	5-Bromo-2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2,3-diidroisoindol-1-ona	2-Amino-4-clorofenol	2	7,76	338,0/340,1
3AC	5-Bromo-2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-2,3-diidroisoindol-1-ona	2-Amino-5-clorofenol	2	7,62	338,0/340,1

Exemplo de referência 3D: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 4,86 (s, 2H),

7,45-7,60 (sinal complexo, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,19 (m, 2H).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 3Q

(1S,2S)-5-BROMO-2-(2-HIDRÓXI-1-HIDROXIMETIL-2-FENILETIL)-2,3-DIIDROISOINDOL-1-ONA

- 5 A uma solução 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metila (0,8 mmol, obtido no exemplo de referência 2) em MeOH (7 mL), (1S,2S)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol (0,27 g, 1,6 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida para refluxo da noite para o dia e então deixada resfriar para temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o produto bruto então obtido
- 10 foi transformado em pasta fluida em CHCl_3 e filtrado. Os sólidos foram lavados com CHCl_3 e água, e então secos sob vácuo para dar 0,13 g do composto do título (rendimento: 45%).

LC-MS (método 1): $t_R = 6,54$ min; $m/z = 362,0/364,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EXEMPLOS DE REFERÊNCIA 3R-3Y

- 15 Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo de referência 3Q, mas partindo da amina apropriada em cada caso, os compostos na tabela que segue foram obtidos:

Exemplo de referência	Nome do composto	Amina de partida	LC-MS		
			Método	t_R (min)	m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
3R	Trans-5-Bromo-2-(1-hidroxicicloex-4-il)-2,3-diidroisoindol-1-ona	Cloridrato de trans-4-aminocicloexanol	1	6,10	310,0/ 312,0
3S	5-Bromo-2-(2-hidróxi-5-sulfamoilfenil)-2,3-diidroisoindol-1-ona	3-Amino-4-hidroxibenzenossulfonamida	1	6,10	380,9/ 382,9 $[\text{M}-\text{H}]^-$
3T	5-Bromo-2-(indazol-6-il)-2,3-diidroisoindol-1-ona	6-Aminoindazol	1	7,54	327,9/ 329,9

Exemplo de referência	Nome do composto	Amina de partida	LC-MS		
			Método	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
3U	2-(1-Acetilpiridin-4-il)-5-bromo-2,3-diidroisoindol-1-ona	1-Acetil-4-aminopiperidina	1	5,91	337,0/ 339,0
3V	5-Bromo-2-etil-2,3-diidroisoindol-1-ona	Etilamina	1	6,83	240,0/ 242,0
3W	5-Bromo-2-(2-hidróxi-6-metilfenil)-2,3-diidroisoindol-1-ona	2-Amino-3-metilfenol	1	7,77	317,9/ 319,9
3X	5-Bromo-2-(tiazol-2-il)-2,3-diidroisoindol-1-ona	2-Aminotiazol	1	4,40	294,9/ 296,9
3Y	5-Bromo-2-(4-hidroxifenil)-2,3-diidroisoindol-1-ona	4-Aminofenol	1	7,20	304,0/ 306,0

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 4

5-BROMO-2,2-DIMETILINDAN-1-ONA

A uma solução de hidreto de sódio (55% em óleo mineral, 1,37 g, 31,3 mmols) em tolueno (8,5 mL), 5-bromo-1-indanona (3,00 g, 14,2 mmols) e iodeto de metila (4,43 g, 31,3 mmols) foram adicionados. A mistura foi aquecida a 90° C da noite para o dia e deixada resfriar para temperatura ambiente. Após adicionar algumas gotas de MeOH para destruir o excesso de hidreto, EtOAc e água foram adicionados. As fases foram separadas e a fase aquosa foi reextraída duas vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado. O produto bruto obtido foi purificado através de cromatografia em sílica-gel usando misturas de hexano-EtOAc de polaridade alta como eluente para dar 2,43 g do com-

posto do título (rendimento 72%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 1,25 (s, 6H), 2,98 (s, 2H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,60-7,63 (sinal complexo, 2H).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 5

5 2,2-DIMETIL-6-METÓXI-1,2,3,4-TETRAIDRONAFTALEN-1-ONA

A uma suspensão de hidreto de sódio (55% em óleo mineral, 26,80 g, 0,55 mol) em benzeno (159 ml), 6-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-ona (50,00 g, 0,28 mol) e iodeto de metila (99,10 g, 0,69 mol) foram adicionados. A mistura foi aquecida para refluxo da noite para o dia e deixada resfriar para temperatura ambiente. Após adição de algumas gotas de MeOH para destruir o excesso de hidreto, EtOAc e água foram adicionados. As fases foram separadas e a fase aquosa foi reextraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 e o solvente foi evaporado para dar o composto do título (rendimento quantitativo).

15 ^1H RMN (80 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 1,19 (s, 6H), 1,94 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,93 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,67 (s amplo, 1H), 6,80 (dd, $J = 9\text{Hz}$, $J' = 2$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 9$ Hz, 1H).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 6

2,2-DIMETIL-6-HIDRÓXI-1,2,3,4-TETRAIDRONAFTALEN-1-ONA

20 Uma mistura de 2,2-dimetil-6-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-ona (20,0 g, 98 mmols, obtida no exemplo de referência 5) e HBr aquoso a 48% (279 mL) foi aquecida para refluxo por 2 horas. Então HBr foi destilado e o bruto da reação foi deixado resfriar para temperatura ambiente e diluído com água e éter de etila. As fases foram separadas e o produto foi extraído da fase orgânica com NaOH a 1N. A fase aquosa básica foi acidificada com HCl a 2N e o sólido então obtido foi isolado através de filtração e seco sob vácuo para dar 16,06 g do composto desejado como um sólido castanho (rendimento: 86%).

30 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 1,21 (s, 6H), 1,96 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,92 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 5,62 (s, 1H, OH), 6,65 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J' = 2,4$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 7

TRIFLUORMETANOSSULFONATO DE 2,2-DIMETIL-1-OXO-1,2,3,4-TETRAIDRONAFTALEN-6-ILA

A uma solução de 2,2-dimetil-6-hidróxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-ona (15,00 g, 78,8 mmols, obtida no exemplo de referência 6) em piridina (40 mL), esfriada a 0° C, anidrido trifluormetanossulfônico (24,46 g, 86,7 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada da noite para o dia. Após diluição com água e EtOAc, as fases foram separadas e a fase aquosa foi reextraída 3 vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e duas vezes com HCl a 10%, secas em Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado. O produto bruto obtido foi purificado através de cromatografia em sílica-gel usando misturas de hexano-EtOAc de polaridade alta como eluente para dar 21,54 g do composto desejado (rendimento: 85%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1,23 (s, 6H), 2,02 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,7 Hz, J' = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,7 Hz, 1H).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 8

N-[2-(3-METOXIFENIL)ETIL]CARBAMATO DE ETILA

A uma solução de 3-metoxifenetilamina (25,00 g, 0,17 mol) e TEA (25 mL, 0,18 mol) em CH₂Cl₂ (500 mL), esfriada para 0° C, clorofornato de etila (19,53 g, 0,18 mol) foi adicionado em gotas e a mistura de reação foi agitada a 0° C por 1,5 hora. Água foi então adicionada e as fases foram separadas. A fase aquosa foi reextraída com CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado para dar o composto desejado (rendimento quantitativo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,78 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,43 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,10 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,69 (s amplo, 1H), 6,74-6,79 (sinal complexo, 3H), 7,22 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 9

6-METÓXI-1,2,3,4-TETRAIDROISOQUINOLIN-1-ONA

Uma mistura de etil N-[2(3-metoxifenil)etil]carbarnato de etila

(18,98 g, 85,0 mmols, obtido no exemplo de referência 8) e ácido polifosfórico (60 g) foi aquecida a 120° C por 3 horas e então deixada resfriar para 60° C. Água e EtOAc foram adicionados e a mistura foi deixada resfriar para temperatura ambiente. As fases foram separadas e a fase aquosa foi reextraída várias vezes com CHCl₃. As fases orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado. O produto bruto obtido foi purificado através de cromatografia em sílica-gel usando misturas de EtOAc-MeOH de polaridade alta como eluente para dar 10,24 g do composto desejado (rendimento: 68%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 2,97 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,31 (s amplo, 1H), 6,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,7 Hz, J' = 2,4 Hz, 1H) 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 10

2-(2-CLOROFENIL)-6-METÓXI-1,2,3,4-TETRAIDROISOQUINOLIN-1-ONA

A uma solução de 6-metóxi-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-1-ona (1,50 g, 8,5 mmols, obtida no exemplo de referência 9) em N-metilpirrolidona (4 mL) sob argônio, 1-bromo-2-clorobenzeno (2,34 g, 12,3 mmols), iodeto de cobre (I) (0,33 g, 1,7 mmol) e carbonato de potássio (2,33 g, 16,9 mmols) foram adicionados e a mistura foi aquecida a 200° C da noite para o dia. Ela foi deixada resfriar e CHCl₃ e NaOH a 1N foram adicionados. As fases foram separadas e a fase aquosa foi reextraída 2 vezes com CHCl₃. As fases orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado. O produto bruto então obtido foi purificado através de cromatografia em sílica-gel usando misturas de hexano-EtOAc de polaridade alta como eluente para dar 2,01 g do composto desejado (rendimento: 77%).

LC/MS (método 1): t_R = 8,05 min; m/z = 288,1/290,1 [M+H]⁺.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 11

2-(2-CLOROFENIL)-6-HIDRÓXI-1,2,3,4-TETRAIDROISOQUINOLIN-1-ONA

A uma solução de 2-(2-clorofenil)-6-metóxi-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-1-ona (2,01 g, 7,0 mmols, obtida no exemplo de referência 10) em CH₂Cl₂ seco (40 mL) sob argônio, esfriada a -78° C, tribrometo de boro (1M em CH₂Cl₂, 13,9 mL, 13,9 mmols) foi adicionado. A mistura foi dei-

xada aquecer para temperatura ambiente e agitada da noite para o dia. Após resfriar com gelo, HCl a 1N foi adicionado e a mistura foi agitada a 30° C por 30 minutos. As fases foram então separadas e a fase aquosa foi reextraída com CHCl₃. As fases orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado para dar 1,86 g do composto desejado (rendimento: 98%).

LC-MS (método 1): t_R = 6,41 min; m/z = 271,1/276,1 [M+H]⁺.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 12

2-(2-CLOROFENIL)-1-OXO-1,2,3,4-TETRAIDROISOQUINOLIN-6-IL TRI- 10 FLUORMETANOSSULFONATO

A uma solução de 2-(2-clorofenil)-6-hidróxi-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-1-ona (1,82 g, 6,7 mmols, obtida no exemplo de referência 11) em CH₂Cl₂ (50 mL), piridina (1,1 mL, 13,3 mmols) foi adicionada. A solução foi esfriada a 0° C e anidrido trifluormetanossulfônico (2,06 g, 7,3 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada da noite para o dia. Após diluição com água, as fases foram separadas e a fase aquosa foi reextraída com CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com HCl 1N, secas em Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado. O produto bruto obtido foi purificado através de cromatografia em sílica-gel usando misturas de hexano-EtOAc de polaridade alta como eluente para dar 2,14 g do composto desejado (rendimento: 80%).

LC-MS (método 1): t_R = 9,65 min; m/z = 406,0/408,0 [M+H]⁺.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 13

2-ETIL-6-METÓXI-1,2,3,4-TETRAIDROISOQUINOLIN-1-ONA

25 A uma solução de 6-metóxi-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-1-ona (3,00 g, 16,9 mmols, obtida no exemplo de referência 9) em tolueno (40 mL) e THF (40 mL), hidreto de sódio (55% em óleo mineral, 3,80 g, 87,2 mmols) foi adicionado em porções. Iodeto de etila (6,73 g, 43,2 mmols) foi então adicionado e a mistura foi aquecida a 50° C da noite para o dia. Porções de iodeto de etila adicionais (6,73 g, 43,2 mmols) foram adicionadas por 3 dias consecutivos enquanto a mistura foi aquecida a 50° C. A mistura de reação foi deixada resfriar para temperatura ambiente e algumas gotas de MeOH

foram adicionadas para destruir o excesso de hidreto. Ela foi diluída com EtOAc e água e as fases foram separadas. A fase aquosa foi completamente reextraída com EtOAc e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaOH a 2N e HCl a 1N. A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado. O produto bruto obtido foi purificado através de cromatografia em sílica-gel usando misturas de hexano-EtOAc de polaridade alta como eluente para dar 1,60 g do composto do título (rendimento: 46%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,95 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,51-3,64 (sinal complexo, 4H), 3,64 (s, 3H), 6,65 (d, J = 2,7Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,7 Hz, J' = 2,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,7Hz, 1H).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 14

2-ETIL-6-HIDRÓXI-1,2,3,4-TETRAIDROISOQUINOLIN-1-ONA

Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo de referência 11, mas partindo de 2-etil-6-metóxi-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-1-ona (obtido no exemplo de referência 13), o composto desejado foi obtido.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 15

2-ETIL-1-OXO-1,2,3,4-TETRAIDROISOQUINOLIN-6-IL TRIFLUORMETANOSSULFONATO

Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo de referência 12, mas partindo de 2-etil-6-hidróxi-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-1-ona (obtido no exemplo de referência 14), o composto desejado foi obtido.

LC-MS (método 1): t_R = 8,44 min; m/z = 324,0 [M+H]⁺.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 16

2-BENZIL-6-METÓXI-1,2,3,4-TETRAIDROISOQUINOLIN-1-ONA

Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo de referência 13, mas usando brometo de benzila ao invés de iodeto de etila, o composto desejado foi obtido.

LC-MS (método 1): t_R = 8,50 min; m/z = 268,0 [M+H]⁺.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 17

2-BENZIL-6-HIDRÓXI-1,2,3,4-TETRAIDROISOQUINOLIN-1-ONA

Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo de referência 11, mas partindo de 2-benzil-6-metóxi-1,2,3,4-

tetraidroisoquinolin-1-ona (obtido no exemplo de referência 16), o composto desejado foi obtido.

LC-MS (método 1): $t_R = 6,53$ min; $m/z = 254,2$ $[M+H]^+$.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 18

5 2-BENZIL-1-OXO-1,2,3,4-TETRAIDROISOQUINOLIN-6-IL TRIFLUORMETANOSSULFONATO

Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo de referência 12, mas partindo de 2-benzil-6-hidróxi-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-1-ona (obtido no exemplo de referência 17), o composto

10 desejado foi obtido.

LC-MS (método 1): $t_R = 9,82$ min; $m/z = 386,1$ $[M+H]^+$.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 19

ÁCIDO 4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL[1,3,2]DIOXABOROLAN-2-IL)BENZÓICO

15 A uma solução de ácido 3-iodo-4-metilbenzóico (3,71 g, 14,2 mmols) em DMF (130 mL), bis(pinacolato)diboro (7,20 g, 28,4 mmols), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paládio (II) (1,04 g, 1,28 mmol) e acetato de potássio (6,95 g, 70,9 mmols) foram adicionados sob argônio. A mistura foi aquecida a 80° C da noite para o dia e então deixada resfriar para temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o resíduo foi diluído com água e

20 EtOAc. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com HCl a 3N e secas em Na₂SO₄. O solvente foi evaporado e o produto bruto então obtido foi purificado através de cromatografia em sílica-gel usando mistura de he-

25 xano-EtOAc de polaridade alta como eluente para dar o composto do título impurificado com bi(pinacolato)diboro de partida. O produto foi transformado em pasta fluida em hexano, filtrado e seco sob vácuo para dar 2,41 g de material bruto (rendimento: 65%).

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1,36 (s, 12H), 2,61 (s, 3H), 7,25 (d, J = 8,1Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,1Hz, J' = 2,1 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

LC-MS (método 1): $t_R = 7,57$ min; $m/z = 261,0$ $[M+H]^+$.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 19AÁCIDO 3-(4,4,5,5-TETRAMETIL[1,3,2]DIOXABOROLAN-2-IL)BENZÓICO

Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo de referência 19, mas partindo de ácido 3-iodobenzóico, o composto do título
5 foi obtido.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 1,28 (s, 12H), 7,48 (t, J = 7,8Hz, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,55 (s, 1H).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 19BÁCIDO 4-CLORO-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL[1,3,2]10 DIOXABOROLAN-2-IL)BENZÓICO

Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo de referência 19, mas partindo de ácido 4-cloro-3-iodobenzóico, o composto do título foi obtido.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 1,38 (s, 12H), 7,45 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,4Hz, J' = 2,4 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,1Hz, 1H).
15

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 19CÁCIDO 4-METÓXI-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL[1,3,2]20 DIOXABOROLAN-2-IL)BENZÓICO

Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo de referência 19, mas partindo de ácido 3-iodo-4-metoxibenzóico, o composto do título foi obtido.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 1,36 (s, 12H), 3,91 (s, 3H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,7 Hz, J' = 2,4 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H).
25

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 20ÁCIDO 4-METIL-3-(1-OXO-2-FENIL-2,3-DIIDROISOINDOL-5-IL)BENZÓICO

A uma suspensão de 5-bromo-2-fenil-2,3-diidroisoindol-1-ona (400 mg, 1,39 mmol, obtida no exemplo de referência 3), ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzóico (0,36 g, 1,39 mmol, obtido no exemplo de referência 19) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,16 g, 0,14 mmol) em 1,2-dimetoxietano (20 mL), Na_2CO_3 a 1M (12 mL) foi adicionado sob argônio. A mistura foi aquecida a 90°C por 4 horas. Ela foi deixada resfriar e NaOH a
30

2N e CHCl_3 foram adicionados. As fases foram separadas e a fase orgânica foi extraída com NaOH a 2N. As fases aquosas básicas combinadas foram acidificadas com HCl a 3N e extraídas com CHCl_3 . As fases orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 e o solvente foi evaporado. O produto bruto então obtido foi purificado através de cromatografia em sílica-gel usando misturas de hexano-EtOAc de polaridade alta como eluente para dar 0,13 g do composto do título (rendimento: 27%).

LC-MS (método 1): $t_R = 8,41$ min; $m/z = 344,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EXEMPLOS DE REFERÊNCIA 20A-20D

10 Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo de referência 20, mas partindo dos compostos apropriados em cada caso, os compostos na tabela que segue foram obtidos:

Exemplo de referência	Nome do composto	Amina de partida	LC-MS		
			Método	t_R (min)	m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
20A	Ácido 3-(2-benzil-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il)-4-metilbenzóico	Exemplo de referência 3A e exemplo de referência 19	1	7,99	356,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$
20B	Ácido 3-[2-(1-hidroximetilciclopentil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzóico	Exemplo de referência 3L e exemplo de referência 19	1	7,18	366,1
20C	Ácido (1S,2S)-3-[2-(2-hidróxi-1-hidroximetil-2-fenilmetil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzóico	Exemplo de referência 3Q e exemplo de referência 19	1	6,36	418,1
20D	Ácido 3-[2-(2,2-dimetil-3-hidroxipropil)-1-	Exemplo de referência 3M e exemplo de refe-	1	6,83	354,1

Exem- plo de refer- ência	Nome do compos- to	Amina de partida	LC-MS		
			Método	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
	oxo-2,3- diidroisoindol-5-il]- 4-metilbenzóico	ência 19			
20E	Ácido trans-3-[2-(1-hidroxicicloexil- 4-il)-1-oxo-2,3- diidroisoindol-5-il]- 4-metilbenzóico	Exemplo de refe- rência 3R e exem- plo de referência 19	1	5,96	366,1
20F	Ácido 3-[2-(2- hidroxifenil)-1-oxo- 2,3-diidroisoindol- 5-il]-4- metilbenzóico	Exemplo de refe- rência 3N e exem- plo de referência 19	1	7,35	360,1
20G	Ácido 3-[2-(2- hidróxi-5- sulfamoilfenil)-1- oxo-2,3- diidroisoindol-5-il]- 4-metilbenzóico	Exemplo de refe- rência 3S e exem- plo de referência 19	1	6,18	437,0 [M-H] ⁻
20H	Ácido 3-[2-(3- hidroxifenil)-1-oxo- 2,3-diidroisoindol- 5-il]-4- metilbenzóico	Exemplo de refe- rência 3O e e- xemplo de refe- rência 19	1	7,42	360,1
20I	Ácido 3-[2-(2- hidróxi-6- metilfenil)-1-oxo- 2,3-diidroisoindol- 5-il]-4- metilbenzóico	Exemplo de refe- rência 3W e e- xemplo de refe- rência 19	1	7,44	372,0 [M-H] ⁻
20J	Ácido 4-metil-3-[1- oxo-2-(tiazol-2-il)- 2,3-diidroisoindol- 5-il]benzóico	Exemplo de refe- rência 3X e exem- plo de referência 19	1	5,04	351,0

Exemplo de referência	Nome do composto	Amina de partida	LC-MS		
			Método	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
20K	Ácido 3-[2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzóico	Exemplo de referência 3Y e exemplo de referência 19	1	6,90	360,0
20L	Ácido 4-Cloro-3-[2-(2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]benzóico	Exemplo de referência 3N e exemplo de referência 19B	1	7,67	378,3/ 380,3 [M-H] ⁻
20M	Ácido 3-[2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metoxibenzóico	Exemplo de referência 3AB e exemplo de referência 19	1	5,32	394,2/ 396,2
20N	Ácido 3-[2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzóico	Exemplo de referência 3C e exemplo de referência 19	1	5,28	392,1/ 394,1 [M-H] ⁻
20O	Ácido 3-[2-(2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metoxibenzóico	Exemplo de referência 3N e exemplo de referência 19C	1	4,53	376,4

EXEMPLOS DE REFERÊNCIA 21-25

Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo de referência 20, mas partindo dos compostos apropriados em cada caso, os

5 compostos na tabela que segue foram obtidos:

Exemplo de referência	Nome do composto	Produtos de partida	LC-MS		
			Método	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
21	Ácido 3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilbenzóico	Exemplo de referência 4 e exemplo de referência 19	1	8,37	293,1 [M-H] ⁻
22	Ácido 3-(2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il)-4-metilbenzóico	Exemplo de referência 15 e exemplo de referência 19	1	-	RMN Vide abaixo
23	Ácido 3-(2-benzil-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il)-4-metilbenzóico	Exemplo de referência 18 e exemplo de referência 19	1	8,63	372,1
23A	Ácido 3-(2-benzil-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il)benzóico	Exemplo de referência 18 e exemplo de referência 19A	1	8,06	358,2
24	Ácido 3-[2-(2-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]-4-metilbenzóico	Exemplo de referência 12 e exemplo de referência 19	1	8,48	392,1/ 394,1
25	Ácido 3-(2,2-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisonaftalen-6-il)-4-metilbenzóico	Exemplo de referência 7 e exemplo de referência 19	1	9,56	309,2

Exemplo de referência 22: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1,24 (sinal complexo, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,05 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,60-3,71 (sinal complexo, 4H), 7,14 (s amplo, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96-

8,01 (sinal complexo, 2H), 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 26

5-(5-AMINO-2-METILFENIL)-2-FENIL-2,3-DIIDROISOINDOL-1-ONA

A uma solução de ácido 4-metil-3-(1-oxo-2-fenil-2,3-
5 diidroisoindol-5-il)benzóico (0,39 g, 1,14 mmol, obtido no exemplo de refe-
rência 20) em DMF (30 mL), sob argônio, uma solução de TEA (0,17 g, 1,71
mmol) em DMF (3 mL) foi adicionada em gotas seguido por uma solução de
difetil fosforil azida (0,47 g, 1,71 mmol) em DMF (3 mL), e a mistura foi agi-
tada em temperatura ambiente por 3 horas. Após adicionar água (1,6 mL), a
10 mistura de reação foi aquecida a 100° C por 1 hora e então ela foi deixada
resfriar para temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e CHCl₃ foi
adicionado. A fase orgânica foi lavada 3 vezes com NaHCO₃ saturado, seca
em Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado. O produto bruto obtido foi purificado
através de cromatografia em sílica-gel usando misturas de hexano-EtOAc de
15 polaridade alta como eluente para dar 0,18 g do composto do título (rendi-
mento: 50%).

LC-MS (método 1): t_R = 6,90 min; m/z = 315,2 [M+H]⁺.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 27

5-(5-AMINO-2-METILFENIL)-2,2-DIMETILINDAN-1-ONA

20 Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo
de referência 26, mas partindo de ácido 3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-
metilbenzóico (obtido no exemplo de referência 21), o composto desejado foi
obtido.

LC-MS (método 1): t_R = 6,48 min; m/z = 266,2 [M+H]⁺.

25 EXEMPLO DE REFERÊNCIA 28

A uma solução de ácido 3-iodo-4-metilbenzóico (4,5 g, 17,2
mmols) em DMF (150 mL), EDC.HCl (3,93 g, 20,5 mmols), HOBT (2,32 g,
17,2 mmols) e N-metilmorfolina (5,21 g, 51,5 mmols) foram adicionados e a
mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Ciclopropilamina
30 (0,98 g, 17,2 mmols) foi adicionada e a mistura foi agitada à temperatura
ambiente da noite para o dia. O solvente foi evaporado e CHCl₃ e NaHCO₃
saturado foram adicionados. As fases foram separadas e a fase orgânica foi

então seca em Na₂SO₄. O solvente foi evaporado e o produto bruto obtido foi purificado através de cromatografia em sílica-gel usando misturas de hexano-EtOAc de polaridade alta como eluente, para dar 4,12 g do composto do título (rendimento: 80%).

5 LC-MS (método 1): $t_R = 7,39$ min; $m/z = 302,0$ [M+H]⁺.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 29

N-CICLOPROPIL-4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL[1,3,2]DIOXABOROLAN-2-IL)BENZAMIDA

10 Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo de referência 19, mas partindo de *N*-ciclopropil-3-iodo-4-metilbenzamida (obtida no exemplo de referência 28), o composto desejado foi obtido.

LC-MS (método 1): $t_R = 8,58$ min; $m/z = 302,2$ [M+H]⁺.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 30

4-(3-AMINOFENIL)MORFOLINA

15 A) 4-(3-NITROFENIL)MORFOLINA

A uma solução de morfolina (6,8 mL, 77,9 mmols) em DMSO (25 mL), 1-flúor-3-nitrobenzeno (2,0 g, 14,2 mmols) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 110° C por 48 horas. Mais morfolina (3,4 mL, 38,9 mmols) foi adicionada e agitação a 110° C foi continuada por mais 24 horas. A mistura de reação foi então vertida em água e o precipitado então obtido foi filtrado e seco em um forno a vácuo para dar 2,35 g do composto do título (rendimento: 79%).

LC-MS (método 1): $t_R = 7,18$ min; $m/z = 209,1$ [M+H]⁺.

B) COMPOSTO DO TÍTULO

25 A uma solução de 4-(3-nitrofenil)morfolina (2,34 g, 11,3 mmols, obtida na seção 1) em uma mistura 4:1 de EtOH e DMF (120 mL), 0,23 g de Pd sobre carbono ativo a 10% (úmido, 50% de água) foi adicionado e ela foi agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio por 4 horas. A mistura foi filtrada através de uma almofada de celite e o filtrado foi concentrado até secar para dar 1,87 g do composto do título (rendimento: 93%).

30

LC-MS (método 1): $t_R = 1,47$ min; $m/z = 179,2$ [M+H]⁺.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 312-(3-AMINOFENIL)PIRIDINA

A uma suspensão de 2-bromopiridina (0,5 g, 3,2 mmols), ácido 3-aminofenilborônico (0,49 g, 3,2 mmols), K₂CO₃ anidro (0,87 g, 6,3 mmols) e Pd(PPh₃)₄ (0,36 g, 0,32 mmol) em 1,2-dimetoxietano (50 mL) sob argônio, água (0,66 mL) foi adicionada. A mistura foi aquecida sob argônio a 80° C da noite para o dia. Ela foi deixada resfriar e água e EtOAc foram adicionados. As fases foram separadas e a fase aquosa foi reextraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado. O produto bruto obtido foi purificado através de cromatografia em sílica-gel usando misturas de hexano-EtOAc de polaridade alta como eluente, para dar 0,22 g do composto do título (rendimento: 42%).

LC-MS (método 1): t_R = 1,46 min; m/z = 171,2 [M+H]⁺.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 32

15 ÁCIDO 5-(CICLOPROPILAMINOCARBONIL)-3-FLÚOR-2-METILBORÔNICO

ÁCIDO 3-FLÚOR-5-iodo-4-METILBENZÓICO

A uma mistura de ácido 3-flúor-4-metilbenzóico (1,54 g, 10,0 mmols) em ácido trifluormetanossulfônico (10 mL), esfriada para 0° C, N-iodossuccinimida (2,25 g, 10,0 mmols) foi adicionado em porções. A mistura foi agitada a 0° C por 3 horas e então em temperatura ambiente da noite para o dia. O produto bruto foi vertido em 40 mL de água gelada. O sólido que precipitou foi filtrado e lavado com água. O sólido bruto foi dissolvido em EtOAc e lavado com salmoura. A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado para dar 2,3 g do composto do título (rendimento: 82%).

LC-MS (método 2): t_R = 4,17 min; m/z = 279,2 [M+H]⁺.

B) CLORETO DE 3-FLÚOR-5-iodo-4-METILBENZOÍLA

Uma mistura de ácido 3-flúor-5-iodo-4-metilbenzóico (2,3 g, 8,2 mmols, obtido na seção a) em cloreto de tionila (3 mL) foi aquecida a 100° C por 2,5 horas. O solvente foi destilado para dar o composto do título como um produto bruto que foi diretamente usado na etapa seguinte.

C) N-CICLOPROPIL 3-FLÚOR-5-iodo-4-METILBENZAMIDA

Uma mistura de cloreto de 3-flúor-5-iodo-4-metilbenzoíla (8,2 mmols, obtida na seção b), carbonato de sódio (2,5 g, 23,5 mmols) e ciclopropilamina (1,3 mL, 18,7 mmols) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 72 horas. O sólido que precipita é filtrado e lavado com CH₂Cl₂ e EtOAc. O filtrado é concentrado até secar e o produto bruto então obtido foi purificado através de cromatografia em sílica-gel usando misturas de hexano-EtOAc de polaridade alta como eluente para dar 1,8 g do composto do título (rendimento: 69%).

LC-MS (método 2): t_R = 7,41 min; m/z = 320,3 [M+H]⁺.

10 D) COMPOSTO DO TÍTULO

Uma mistura de *N*-ciclopropil 3-flúor-5-iodo-4-metilbenzamida (1,8 g, 5,6 mmols, obtida na seção c) em THF (27 mL) foi esfriada para 0° C sob uma atmosfera de argônio. Então, hidreto de sódio (0,44 g, 60% em óleo mineral, 11 mmols) foi adicionado em porções. Quando a evolução de hidrogênio parou, a mistura de reação foi esfriada a -78° C e *n*-butillítio (7,2 mL, de uma solução de 1,6M em hexanos, 11,5 mmols) foi lentamente adicionado durante um período de 25 minutos mantendo a temperatura abaixo de -70° C. Então, borato de triisopropila (2,88 mL, 12,4 mmols) foi lentamente adicionado e a mistura foi agitada a -70° C por mais 4 horas. Água (7,2 mL) foi então adicionada para extinguir a reação, e a mistura foi deixada aquecer para 5° C. EtOAc e cloreto de amônio saturado foram adicionados e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com cloreto de amônio saturado adicional e salmoura e seca em Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado. O produto bruto obtido foi purificado através de cromatografia em sílica-gel usando misturas de hexano-EtOAc de polaridade alta como eluente, para dar 0,62 g do composto do título (rendimento: 46%).

LC-MS (método 2): t_R = 4,11 min; m/z = 238,4 [M+H]⁺.

EXEMPLO 1

30 N-CICLOPROPIL-4-METIL-3-(1-OXO-2-FENIL-2,3-DIIDROISOINDOL-5-IL)BENZAMIDA

A uma solução de ácido 4-metil-3-(1-oxo-2-fenil-2,3-diidroisoindol-5-il)benzóico (62 mg, 0,18 mmol, obtido no exemplo de refe-

rência 20) em DMF (5 mL), ciclopropilamina (12 mg, 0,21 mmol), HOBT (24 mg, 0,18 mmol), PyBOP (94 mg, 0,18 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,09 mL) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. O solvente foi evaporado e CHCl_3 e Na_2CO_3 a 1N foram adicionados. As fases foram separadas e a fase orgânica foi seca em Na_2SO_4 . O solvente foi evaporado e o produto bruto então obtido foi purificado através de cromatografia em sílica-gel usando misturas de hexano-EtOAc de polaridade alta como eluente para dar 34 mg do composto do título (rendimento: 49%).

10 LC-MS (método 2): $t_R = 8,38$ min; $m/z = 383,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EXEMPLOS 1A-1C

Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo 1, mas partindo dos compostos apropriados em cada caso, os compostos na tabela que seguem foram obtidos:

Exemplo de referência	Nome do composto	Produtos de partida	LC-MS		
			Método	t_R (min)	m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
1A	N-Ciclopropilmetil-4-metil-3-(1-oxo-2-fenil-2,3-diidroisoindol-5-il)benzamida	Exemplo de referência 20 e ciclopropilmetilamina	1	8,97	397,1
1B	3-(2-Benzil-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	Exemplo de referência 20A e ciclopropilamina	1	8,11	397,2
1C	3-(2-Benzil-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il)-N-ciclopropilmetil-4-metilbenzamida	Exemplo de referência 20A e ciclopropilmetilamina		8,66	411,1

15 EXEMPLO 1D

N-CICLOPROPIL-3-[2-(2,2-DIMETIL-3-HIDROXIPROPIL)-1-OXO-2,3-DIIDROISOINDOL-5-IL]-4-METILBENZAMIDA

A uma solução de ácido 3-[2-(2,2-dimetil-3-hidroxiopropil)-1-oxo-

2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzóico (85 mg, 0,24 mmol, obtido no exemplo de referência 20D) em DMF (3 mL), EDC.HCl (50 mg, 0,26 mmol), HOBT (30 mg, 0,24 mmol) e N-metilmorfolina (67 mg, 0,60 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Ciclopropilamina (13 mg, 0,24 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. O solvente foi evaporado e CHCl_3 e NaHCO_3 saturado foram adicionados. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com salmoura e então seca em Na_2SO_4 . O solvente foi evaporado e o produto bruto obtido foi purificado através de cromatografia em sílica-gel usando misturas de hexano-EtOAc de polaridade alta como eluente para dar 49 mg do composto do título (rendimento: 52%).

LC-MS (método 2): $t_R = 6,89$ min; $m/z = 393,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EXEMPLOS 1E-1Q

Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo 1D, mas partindo dos compostos apropriados, os compostos na tabela que segue foram obtidos:

Exem- plo	Nome do composto	Produtos de partida	LC-MS		
			Mé- to- do	t_R (min)	m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
1E	N-Ciclopropil-3-[2-(1-hidroxi- metilciclopentil)-1-oxo- 2,3-diidroisoindol-5-il]-4- metilbenzamida	Exemplo de referência 20B e ciclo- propilamina	1	7,19	405,1
1F	(1S,2S)-N-Ciclopropil-3-[2-(2- hidróxi-1-hidroxi- metil-2- feniletil)-1-oxo-2,3- diidroisoindol-5-il]-4- metilbenzamida	Exemplo de referência 20C e ciclo- propilamina	1	6,46	457,1
1G	trans-N-Ciclopropil-3-[2-(1- hidroxiciclo- e-4-il)-1-oxo-2,3- diidroisoindol-5-il]-4- metilbenzamida	Exemplo de referência 20E e ciclo- propilamina	1	6,08	405,1
1H	N-Ciclopropil-3-[2-(2-	Exemplo de	1	7,28	397,1

Exem- plo	Nome do composto	Produtos de partida	LC-MS		
			Mé- to- do	t _R (min)	m/z [M+H] +
	hidróxifenil)-1-oxo-2,3- diidroisoindol-5-il]-4- metilbenzamida	referência 20F e ciclo- propilamina			[M-H] ⁻
1I	N-Ciclopropil-3-[2-(2-hidróxi-5- sulfamoilfenil)-1-oxo-2,3- diidroisoindol-5-il]-4- metilbenzamida	Exemplo de referência 20G e ciclo- propilamina	1	6,36	476,0 [M-H] ⁻
1J	N-Ciclopropil-3-[2-(3- hidroxifenil)-1-oxo-2,3- diidroisoindol-5-il]-4- metilbenzamida	Exemplo de referência 20H e ciclo- propilamina	1	7,27	399,0
1K	N-Ciclopropil-3-[2-(2-hidróxi-6- metilfenil)-1-oxo-2,3- diidroisoindol-5-il]-4- metilbenzamida	Exemplo de referência 20I e ciclo- propilamina	1	7,53	413,1
1L	N-Ciclopropil-4-metil-3-(1-oxo-2- (tiazol-2-il)-2,3-diidroisoindol- 5-il)benzamida	Exemplo de referência 20J e ciclo- propilamina	1	5,07	390,0
1M	N-Ciclopropil-3-[2-(4- hidroxifenil)-1-oxo-2,3- diidroisoindol-5-il]-4- metilbenzamida	Exemplo de referência 20K e ciclo- propilamina	1	7,05	399,1
1N	4-Cloro-N-ciclopropil-3-[2-(2- hidroxifenil)-1-oxo-2,3- diidroisoindol-5-il]benzamida	Exemplo de referência 20L e ciclo- propilamina	1	6,93	419,3/ 421,3
1O	N-Ciclopropil-3-[2-(5-cloro-2- hidroxifenil)-1-oxo-2,3- diidroisoindol-5-il]-4- metilbenzamida	Exemplo de referência 20M e ciclo- propilamina	1	7,63	433,2/ 435,2
1P	N-Ciclopropil-3-[2-(4-cloro-2- hidroxifenil)-1-oxo-2,3-	Exemplo de referência	1	7,53	433,2/ 435,2

Exem- plo	Nome do composto	Produtos de partida	LC-MS		
			Mé- to- do	t _R (min)	m/z [M+H] +
	diidroisoindol-5-il]-4- metilbenzamida	20N e ciclo- propilamina			
1Q	N-Ciclopropil-3-(2-(2- hidroxifrenil)-1-oxo-2,3- diidroisoindol-5-il)-4- metoxibenzamida	Exemplo de referência 20O e ciclo- propilamina	1	6,45	415,4

EXEMPLO 2**N-CICLOPROPIL-3-(2,2-DIMETIL-1-OXOINDAN-5-IL)-4-METILBENZAMIDA**

Segundo um procedimento similar àquele descrito no exemplo 1, mas partindo de ácido 3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilbenzóico (obtido no exemplo de referência 21), o composto desejado foi obtido.

LC-MS (método 1): t_R = 8,34 min; m/z = 334,2 [M+H]⁺.

EXEMPLOS 2A-2I

Segundo um procedimento similar àquele descrito no exemplo 2, mas partindo dos compostos apropriados em cada caso, os compostos na tabela que segue foram obtidos:

Exem- plo	Nome do composto	Produtos de parti- da	LC-MS		
			Méto- do	t _R (min)	m/z [M+H] +
2A	N-Ciclopropilmetil-3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilbenzamida	Exemplo de referência 21 e ciclopropilmetilamina	1	9,04	348,2
2B	N-Butil-3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilbenzamida	Exemplo de referência 21 e butilamina	1	9,46	350,2
2C	3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metil-N-fenilbenzamida	Exemplo de referência 21 e anilina	1	10,0 2	370,2
2D	3-(2,2-Dimetil-1-	Exemplo de refe-	1	5,93	371,2

Exem- plo	Nome do composto	Produtos de parti- da	LC-MS		
			Méto- do	t _R (min)	m/z [M+H] +
	oxoindan-5-il)-4-metil- N-(piridin-4- il)benzamida	rência 21 e 4- aminopiridina			
2E	3-(2,2-Dimetil-1- oxoindan-5-il)-N- isopropil-4- metilbenzamida	Exemplo de refe- rência 21 e iso- propilamina	1	9,03	336,2
2F	3-(2,2-Dimetil-1- oxoindan-5-il)-4-metil- N-(tiazol-3- il)benzamida	Exemplo de refe- rência 21 e 2- aminotiazol	1	9,59	377,2
2G	3-(2,2-Dimetil-1- oxoindan-5-il)-4-metil- N-[3-(morfolin-4-il)- fenil]benzamida	Exemplo de refe- rência 21 e exem- plo de referênia 30	1	9,72	455,2
2H	3-(2,2-Dimetil-1- oxoindan-5-il)-4-metil- N-[3-(piridin-2- il)fenil]benzamida	Exemplo de refe- rência 21 e exem- plo de referênia 31	1	9,53	447,3
2I	N-Benzil-3-(2,2-dimetil- 1-oxoindan-5-il)-4- metilbenzamida	Exemplo de refe- rência 21 e benzi- lamina	1	9,59	384,2

EXEMPLO 3**N-CICLOPROPIL-3-(2-ETIL-1-OXO-1,2,3,4-TETRAIDROISOQUINOLIN-6-IL)-4-METILBENZAMIDA**

- Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo 1, mas partindo de ácido 3-(2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il)-4-metilbenzóico (obtido no exemplo de referência 22), o composto desejado foi obtido.

LC-MS (método 1): t_R = 7,12 min; m/z = 349,2 [M+H]⁺.

EXEMPLO 4

- 10 **3-(2-BENZIL-1-OXO-1,2,3,4-TETRAIDROISOQUINOLIN-6-IL)-N-**

CICLOPROPIL-4-METILBENZAMIDA

Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo 1, mas partindo de ácido 3-(2-benzil-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il)-4-metilbenzóico (obtido no exemplo de referência 23), o composto desejado foi obtido.

LC-MS (método 1): $t_R = 8,54$ min; $m/z = 411,3$ $[M+H]^+$.

EXEMPLO 4A

Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo 4, mas partindo dos compostos apropriados, o composto na tabela que segue foi obtido:

Exemplo	Nome do composto	Produtos de partida	LC-MS		
			Método	t_R (min)	m/z $[M+H]^+$
4A	3-(2-Benzil-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il)-N-ciclopropilmetil-4-metilbenzamida	Exemplo de referência 23 e ciclopropilmetilamina	1	9,22	425,3

EXEMPLO 53-[2-(2-CLOROFENIL)-1-OXO-1,2,3,4-TETRAIDROISOQUINOLIN-6-IL]-N-CICLOPROPIL-4-METILBENZAMIDA

Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo 1, mas partindo de ácido 3-[2-(2-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]-4-metilbenzóico (obtido no exemplo de referência 24), o composto desejado foi obtido.

LC-MS (método 1): $t_R = 8,60$ min; $m/z = 431,1/433,2$ $[M+H]^+$.

EXEMPLO 6N-CICLOPROPIL-3-(2,2-DIMETIL-1-OXO-1,2,3,4-TETRAIDRONAFTALEN-6-IL)-4-METILBENZAMIDA

Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo 1, mas partindo de ácido 3-(2,2-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetraidronaftalen-6-il)-4-metilbenzóico (obtido no exemplo de referência 25), o composto desejado foi obtido.

LC-MS (método 1): $t_R = 9,23$ min; $m/z = 348,2$ $[M+H]^+$.

EXEMPLO 6A

Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo 6, mas partindo dos compostos apropriados, o composto na tabela que segue foi obtido:

Exem- plo	Nome do composto	Produtos de partida	LC-MS		
			Mé- todo	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
6A	N-Ciclopropilmetil-3-(2,2-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetraidronaftalen-6-il)-4-metilbenzamida	Exemplo de referência 25 e ciclopropilmetilamina	1	9,87	362,3

5 **EXEMPLO 7**

N-CICLOPROPIL-3-[2-(2-HIDROXIETIL)-1-OXO-2,3-DIIDROISOINDOL-5-IL]-4-METILBENZAMIDA

A uma suspensão de 5-bromo-2-(2-hidroxietil)-2,3-diidroisoindol-1-ona (150 mg, 0,59 mmol, obtida no exemplo de referência 3H), N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxoborolan-2-il)benzamida (176 mg, 0,59 mmol, obtida no exemplo de referência 29) e Pd(PPh₃)₄ (67 mg, 0,06 mmol) em 1,2-dimetoxietano (22 mL), Na₂CO₃ a 1M (5,2 mL) foi adicionado sob argônio. A mistura foi aquecida a 90° C da noite para o dia e ela foi deixada resfriar para temperatura ambiente. Água e EtOAc foram adicionados, as fases foram separadas e a fase aquosa foi reextraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas em Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado. O produto bruto então obtido foi purificado através de cromatografia em sílica-gel usando misturas de hexano-EtOAc de polaridade alta como eluente para dar 56 mg do composto do título (rendimento: 28%).

LC-MS (método 1): t_R = 5,41 min; m/z = 351,2 [M+H]⁺.

EXEMPLOS 7A-7P

Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo 7, mas partindo dos compostos apropriados, os compostos na tabela que segue foram obtidos:

Exemplo	Nome do composto	Produtos de partida	LC-MS		
			Método	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
7A	N-Ciclopropil-4-metil-3-(1-oxo-2-(piridin-4-ilmetil)-2,3-diidroisoindol-5-il)benzamida	Exemplo de referência 3B e exemplo de referência 29	1	4,51	398,2
7B	N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-(3-nitrobenzil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]benzamida	Exemplo de referência 3C e exemplo de referência 29	1	7,88	442,2
7C	3-[2-(3-Cianofenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	Exemplo de referência 3D e exemplo de referência 29	1	8,34	408,3
7D	N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-(3-(morfolin-4-il)-fenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]benzamida	Exemplo de referência 3E e exemplo de referência 29	1	7,98	468,3
7E	3-(2-Bifenil-3-il)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	Exemplo de referência 3F e exemplo de referência 29	1	10,04	459,3
7F	N-Ciclopropil-3-[2-(3-hidroxipropil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida	Exemplo de referência 3G e exemplo de referência 29	1	5,54	365,2
7G	N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-(2-	Exemplo de referência 3I	1	4,39	420,2

Exemplo	Nome do composto	Produtos de partida	LC-MS		
			Método	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
	(morfolin-4-il)-etil]-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]benzamida	e exemplo de referência 29			
7H	N-Ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-2-(2-piridin-3-iletíl)-2,3-diidroisoindol-5-il]benzamida	Exemplo de referência 3J e exemplo de referência 29	1	4,59	412,2
7I	N-Ciclopropil-3-[2-(indazol-6-il)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida	Exemplo de referência 3T e exemplo de referência 29	1	7,29	423,1
7J	N-Ciclopropil-3-[2-(indol-5-il)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida	Exemplo de referência 3K e exemplo de referência 29	1	8,13	422,2
7K	3-[2-(1-Acetilpiperidin-4-il)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	Exemplo de referência 3U e exemplo de referência 29	1	6,00	432,2
7L	N-Ciclopropil-3-[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida	Exemplo de referência 3P e exemplo de referência 29	1	7,73	414,1
7M	N-Ciclopropil-3-[2-etil-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida	Exemplo de referência 3V e exemplo de referência 29	1	6,82	335,1

Exemplo	Nome do composto	Produtos de partida	LC-MS		
			Método	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
7N	N-Ciclopropil-3-[2-(2-metoxifenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida	Exemplo de referência 3AA e exemplo de referência 29	1	7,33	413,3
7O	N-Ciclopropil-5-flúor-3-[2-(2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida	Exemplo de referência 3N e exemplo de referência 32	1	7,15	415,3 [M-H] ⁻
7P	N-Ciclopropil-5-flúor-3-[2-(2,2-dimetil-3-hidroxipropil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida	Exemplo de referência 3M e exemplo de referência 32	1	6,65	409,4 [M-H] ⁻

EXEMPLO 8**2-CICLOPROPIL-N-[4-METIL-3-(1-OXO-2-FENIL-2,3-DIIDROISOINDOL-5-IL)FENIL]ACETAMIDA**

A uma solução de 5-(5-amino-2-metilfenil)-2-fenil-2,3-diidroisoindol-1-ona (90 mg, 0,28 mmol, obtida no exemplo de referência 26) em DMF (8 mL), ácido ciclopropilacético (34 mg, 0,34 mmol), HOBT (38 mg, 0,28 mmol), PyBOP (145 mg, 0,28 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,15 mL) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. O solvente foi evaporado e CHCl₃ e NaHCO₃ saturado foram adicionados. As fases foram separadas e a fase orgânica foi seca em Na₂SO₄. O solvente foi evaporado e o produto bruto então obtido foi purificado através de cromatografia em sílica-gel usando misturas de hexano-EtOAc de polaridade alta como eluente, para dar 70 mg do composto do título (rendimento: 62%).

LC-MS (método 1): t_R = 9,76 min; m/z = 397,2 [M+H]⁺.

EXEMPLOS 8A-8D

Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo 8, mas partindo dos compostos apropriados em cada caso, os compostos na tabela que segue foram obtidos:

E-xem- plo	Nome do composto	Produtos de partida	LC-MS		
			Mé- to- do	t _R (min)	m/z [M+H] +
8A	N-[4-Metil-3-(1-oxo-2-fenil-2,3-diidroisoindol-5-il)fenil]furan-3-carboxamida	Exemplo de referên- cia 26 e ácido 3- furóico	1	9,75	407,1 [M-H]
8B	N-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]ciclopropilcarboxamida	Exemplo de referên- cia 27 e ácido ciclo- propano carboxílico	1	9,23	334,2
8C	2-Ciclopropil-N-[3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]acetamida	Exemplo de referên- cia 27 e ácido ciclo- propilacético	1	9,29	348,2
8D	2-Cloro-N-[3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]isonicotinamida	Exemplo de referên- cia 27 e ácido 2- cloroisonicotínico	1	9,93	405,2/ 407,2

EXEMPLO 9

5 N-[3-(2,2-DIMETIL-1-OXOINDAN-5-IL)-4-METILFENIL]TIOFENO-3-CARBOXAMIDA

A uma solução de ácido tiofeno-3-carboxílico (24 mg, 0,19 mmol) em DMF (5 mL), EDC.HCl (43 mg, 0,19 mmol), HOBT (25 mg, 0,19 mmol) e N-metilmorfolina (57 mg, 0,56 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. 5-(5-Amino-2-metilfenil)-2,2-dimetilindan-1-ona (50 mg, 0,19 mmol, obtida no exemplo de referência 27) foi adicionada e a mistura foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. O solvente foi evaporado e EtOAc e NaOH a 1N foram adicionados. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com HCl a 1N, sal-
15 mura e então secas em Na₂SO₄. O solvente foi evaporado e o produto bruto obtido foi purificado através de cromatografia em sílica-gel usando misturas de hexano-EtOAc de polaridade alta como eluente, para dar 46 mg do composto do título (rendimento: 66%).

LC-MS (método 1): t_R = 9,70 min; m/z = 376,1 [M+H]⁺.

EXEMPLO 9A

Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo 9, mas partindo dos compostos apropriados, o composto na tabela que segue foi obtido:

5

E- xem plo	Nome do composto	Produtos de partida	LC-MS		
			Mé- to- do	t _R (min)	m/z [M+H] +
9A	N-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]furan-3-carboxamida	Exemplo de referência 27 e ácido 3-furóico	1	9,27	360,2

EXEMPLO 10**N-[3-(2,2-DIMETIL-1-OXOINDAN-5-IL)-4-METILFENIL]-2-(PIRROLIDIN-1-IL)ISONICOTINAMIDA**

Uma solução de 2-cloro-N-[3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]isonicotinamida (105 mg, 0,26 mmol, obtida no exemplo 8D) em pirrolidina (0,28 mL) foi aquecida a 80° C da noite para o dia. O solvente foi evaporado e água e CHCl₃ foram adicionados. As fases foram separadas e a fase aquosa foi reextraída com CHCl₃. As fases orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄. O solvente foi evaporado e o produto bruto obtido foi purificado através de cromatografia em sílica-gel usando misturas de hexano-EtOAc de polaridade alta como eluente para dar 68 mg do composto do título (rendimento: 59%).

10

15

LC-MS (método 1): t_R = 6,60 min; m/z = 440,3 [M+H]⁺.

EXEMPLO 10 A

20

Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo 10, mas partindo dos compostos apropriados, o composto na tabela que segue foi obtido:

Exem- plo de refe- rência	Nome do composto	Produtos de partida	LC-MS		
			Mé- todo	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
10A	N-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]-2-(morfolin-4-il)isonicotinamida	Exemplo de referência 8D e morfolina	1	8,92	456,3

EXEMPLO 11**1-BENZIL-3-[3-(2,2-DIMETIL-1-OXOINDAN-5-IL)-4-METILFENIL]URÉIA**

A uma solução de 5-(5-amino-2-metilfenil)-2,2-dimetilindan-1-ona (75 mg, 0,28 mmol, obtida no exemplo de referência 27) em DMF (1 mL), benzil isocianato (46 mg, 0,34 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. O solvente foi evaporado e o produto bruto então obtido foi purificado através de cromatografia em sílica-gel usando misturas de hexano-EtOAc de polaridade alta como eluente para dar 84 mg do composto do título (rendimento: 56%).

LC-MS (método 1): t_R = 9,51 min; m/z = 399,3 [M+H]⁺.

EXEMPLO 11A

Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo 11, mas partindo dos compostos apropriados, o composto na tabela que se-
gue foi obtido:

Exemplo de referência	Nome do compos- to	Produtos de partida	LC-MS		
			Mé- todo	t _R (min)	m/z [M+H] ⁺
11A	1-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]-3-isopropiluréia	Exemplo de referência 27 e isocianato de isopropila	1	8,78	351,2

EXEMPLO 12**3-[2-(3-AMINOBENZIL)-1-OXO-2,3-DIIDROISOINDOL-5-IL]-N-CICLOPROPIL-4-METILBENZAMIDA**

A uma solução de N-ciclopropil-4-metil-3-[2-(3-nitrobenzil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]benzamida (73 mg, 0,17 mmol, obtida no exemplo 7B) em EtOH (5,5 mL), hidrato de cloreto de estanho (II) (0,19 g, 0,83 mol) foi adicionado e a mistura foi aquecida para refluxo por 3 horas. Ela foi deixada resfriar, o solvente foi evaporado e o resíduo foi diluído com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com NaHCO₃ saturado e salmoura e seca em Na₂SO₄. O solvente foi evaporado e o produto bruto então obtido foi purificado através de cromatografia em sílica-gel usando misturas de hexano-EtOAc de polaridade alta como eluente para dar 54 mg do composto do título (rendimento: 80%).

LC-MS(MÉTODO 1):T_R=5,62 MIN;M/Z=412,3[M+H]⁺.

EXEMPLO 13

N-CICLOPROPIL-3-[2-(3-METANOSSULFONILAMINOBENZIL)-1-OXO-2,3-DIIDROISOINDOL-5-IL]-4-METILBENZAMIDA

A uma mistura de 3-[2-(3-aminobenzil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (44 mg, 0,11 mmol, obtida no exemplo 12), 4-dimetilaminopiridina (0,5 mg, 0,004 mmol) e piridina (10 mg, 0,13 mmol) em CH₂Cl₂ seco (0,5 mL), uma solução de cloreto de metanossulfonila (15 mg, 0,13 mmol) em CH₂Cl₂ seco (0,5 mL) foi adicionada sob argônio e a mistura foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. Ela foi então diluída com CH₂Cl₂ e NaHCO₃ saturado e as fases foram separadas. A fase aquosa foi reextraída com CH₂Cl₂ e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas em Na₂SO₄. O solvente foi evaporado e o produto bruto então obtido foi purificado através de cromatografia em sílica-gel usando misturas de hexano-EtOAc de polaridade alta como eluente, para dar 45 mg do composto do título (rendimento: 86%).

LC-MS (método 1): t_R = 6,89 min; m/z = 490,3 [M+H]⁺.

EXEMPLO 14

3-(2-BENZIL-1-OXO-1,2,3,4-TETRAIDROISOQUINOLIN-6-IL)-N-CICLOPROPILBENZAMIDA

Seguindo um procedimento similar àquele descrito no exemplo 1, mas partindo de ácido 3-(2-benzil-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-

il)benzóico (obtido no exemplo de referência 23A), o composto desejado foi obtido.

LC-MS (método 1): $t_R = 8,15$ min; $m/z = 397,2$ $[M+H]^+$.

EXEMPLO 15

5 ENSAIOS BIOLÓGICOS

INIBIÇÃO DA ATIVIDADE DA ENZIMA P38 α (TESTE 1):

Em um volume final de 25 μ l, um total de 5 μ L de produto de teste (concentração final, 0,001-10 μ M), 5-10 mU de p38 α com 0,33 mg/mL de proteína básica mielina, acetato de Mg^{2+} (10 mM) e $[Y^{33}P-ATP]$ (100 μ M, atividade específica 500 cpm/pmol) em tampão Tris 25 mM pH 7,5, EGTA 0,02 mM é incubado. A reação é iniciada através da adição de Mg^{2+} $[Y^{33}P-ATP]$. Após incubação por 40 à em temperatura ambiente, a reação é extinta através da adição de 5 μ L de solução de ácido fosfórico a 3%. A mistura de reação (10 μ L) é passada por um filtro (P30) e lavada três vezes por 5 minutos com uma solução de ácido fosfórico a 75 mM e uma vez com metanol antes da sua secagem e contagem, através de cintilação líquida.

INIBIÇÃO DA ATIVIDADE DA ENZIMA P38A (TESTE 2):

Estoque de composto em DMSO a 100% são primeiro diluídos em DMSO para uma concentração de 1×10^{-3} até $3,2 \times 10^{-8}$ M e então diluídos mais em tampão de ensaio de cinase (Tris-HCl a 10 mM, pH 7,2, $MgCl_2$ a 10 mM, tween 20 a 0,01%, NaN_3 a 0,05%, DTT a 1 mM) para uma faixa de concentração de 4×10^{-5} até $1,3 \times 10^{-9}$ M. De cada solução de composto 5 μ L são transferidos para Optiplate preta de 384 cavidades (Packard, 6007279), seguido pela adição de 5 μ L de ATP (Boehringer, 519987), 5 μ L de substrato de peptídeo EGFR marcado com fluoresceína e 5 μ L de cinase p38 α ativa (proteína de fusão marcada com GST correspondendo a uma p38 α humana de comprimento completo; expressa em *E. coli* da Upstate, 14-251), todas diluídas em tampão de ensaio de cinase (vide concentração final na Tabela 1). A mistura é incubada por 2 horas em temperatura ambiente (RT). A reação é parada através da adição de 60 μ L de reagente de ligação IMAP, que foi diluído 400 vezes em tampão de ligação IMAP (concentração de estoque 5 vezes diluída em Milli Q). Após incubação por 30 minu-

tos em RT, FP é medida em uma leitora de placa fluorescente multimodo Analyst® (Molecular Devices) em comprimento de onda de excitação de 485 nm e comprimento de onda de emissão de 530 nm (1 s/cavidade).

TABELA 1: CONDIÇÕES DE ENSAIO

Cinase (da Upstate)	Concen- tração final	Substrato	Concen- tração final	Concen- tração final ATP
P38 α /SAPK2a, ativa	0,30 U/mL	LVEPLTPSGAPNQK(FI)	240 Nm	20 μ M

Manuseamento de dados é realizado como segue: efeitos de
5 porcentagem são calculados com base em nenhuma adição de enzima p38
como o efeito inibidor máximo e com adição de enzima p38 como o efeito
inibidor mínimo. Em cada experimento, concentrações de composto indivi-
dual são testadas em duplicata e o efeito de porcentagem é calculado para
cada concentração.

10 INIBIÇÃO DE LIBERAÇÃO DE TNF-A INDUZIDA POR LPS EM CÉLULAS
MONONUCLEARES DE SANGUE PERIFÉRICO HUMANAS (PBMCS):

PBMCs: Sangue venoso heparinizado, obtido de voluntários
saudáveis, é diluído com um volume igual de tampão de fosfato salino sem
cálcio ou magnésio. Alíquotas de 30 mL da mistura são transferidas para
15 tubos de centrifuga de 50 mL contendo 15 mL de Ficoll-Hypaque (1,077
g/mL). Os tubos são centrifugados a 1200 x g por 20 minutos em temperatu-
ra ambiente sem parar. Aproximadamente dois terços da faixa de plaquetas
estando acima das células mononucleares são removidos com uma pipeta.
As células mononucleares são cuidadosamente transferidas para um tubo de
20 50 mL, lavadas duas vezes com tampão de fosfato salino, centrifugadas a
300 x g por 10 minutos à temperatura ambiente e ressuspensas em RPMI
suplementado com soro bovino fetal inativado a 1% em uma densidade de
célula de 2×10^6 células/mL.

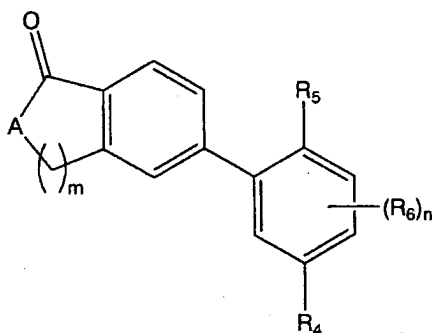
Ensaio: 100 μ L de células mononucleares (2×10^6 células/mL)
25 são incubados em placas de 96 cavidades com 50 μ L do produto de teste

(concentração final 0,001-10 μ M) e 50 μ L de LPS (*E. coli* 055B5, Sigma) em uma concentração final de 400 ng/mL por 19 horas a 37^o C em uma atmosfera com CO₂ a 5%. A quantidade de TNF α liberado no sobrenadante é quantificada usando um kit ELISA comercial (Biosource International).

- 5 Os compostos de todos os exemplos exibiram mais de 50% de inibição a 10 μ M em pelo menos um dos ensaios acima.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula geral I



em que

A representa CR_1R_2 ou NR_3 ;

5 R_1 e R_2 representam independentemente C_{1-4} alquila;

R_3 representa $-(CH_2)_p-Cy^1$ ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com um ou mais R_7 ;

m representa 1 ou 2;

R_4 representa $-B-R_8$;

10 R_5 representa hidrogênio, C_{1-4} alquila, halogênio ou C_{1-4} alcóxi;

R_6 pode ser ligado a qualquer átomo de carbono disponível do anel fenila e representa halogênio ou metila;

n representa 0 ou 1;

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

15 R_7 representa hidróxi, C_{1-4} alcóxi, halogênio, $-NR_{10}R_{10}$ ou fenila opcionalmente substituída com um ou mais grupos selecionados de C_{1-4} alquila, halogênio, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalquila e C_{1-4} haloalcóxi, e adicionalmente dois grupos R_7 no mesmo átomo de carbono podem ser ligados para formar um grupo $-(CH_2)_q-$;

20 R_8 representa C_{1-6} alquila ou $-(CH_2)_p-Cy^2$;

p representa 0, 1 ou 2;

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

Cy^1 representa fenila, heteroarila, C_{3-7} cicloalquila ou heterocíclica, que podem ser todas opcionalmente substituídas com um ou mais R_{11} ;

25 Cy^2 representa fenila, heteroarila ou C_{3-7} cicloalquila, que podem.

ser todas opcionalmente substituídas com um ou mais R_{12} ;

R_9 e R_{10} representam independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

R_{11} representa halogênio, R_{13} , $-OR_{13}'$, $-NO_2$, $-CN$, $-COR_{13}'$, $-CO_2R_{13}'$, $-CONR_{14}'R_{14}'$, $-NR_{14}'R_{14}'$, $-NR_{14}'COR_{13}'$, $-NR_{14}'CONR_{14}'R_{14}'$, $-NR_{14}'CO_2R_{13}'$, $-NR_{14}'SO_2R_{13}'$, $-SR_{13}'$, $-SOR_{13}'$, $-SO_2R_{13}'$, $-SO_2NR_{14}'R_{14}'$ ou Cy^3 ;

R_{12} representa C_{1-4} alquila, halogênio, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} haloalcóxi ou Cy^3 ;

R_{13} representa C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila ou C_{1-4} hidroxialquila;

R_{13}' representa hidrogênio ou R_{13} ;

R_{14} representa C_{1-4} alquila ou C_{1-4} hidroxialquila;

R_{14}' representa hidrogênio ou R_{14} ; e

Cy^3 representa fenila, heteroarila, C_{3-7} cicloalquila ou heterocíclica, que podem ser todas opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados de C_{1-4} alquila, halogênio, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalquila e C_{1-4} haloalcóxi;

ou um seu sal.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_3 representa $-(CH_2)_p-Cy^1$.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 em que A representa CR_1R_2 .

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que A representa NR_3 .

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que m representa 1.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que m representa 2.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 4, 5 ou 6, em que R_3 representa $-(CH_2)_p-Cy^1$, p em R_3 é 0 e Cy^1 representa fenila ou heteroarila, que podem ser todas opcionalmente substituídas com um ou mais R_{11} .

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 7, em que R_5 representa C_{1-4} alquila, halogênio ou C_{1-4} alcóxi.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em que B representa $-\text{CONR}_9$.

10 5 10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que R_8 representa $-(\text{CH}_2)_p\text{-Cy}^2$.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, em que R_8 representa $-(\text{CH}_2)_p\text{-Cy}^2$ e Cy^2 representa C_{3-7} cicloalquila.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, selecionado de:
N-Ciclopropil-4-metil-3-(1-oxo-2-fenil-2,3-diidroisoindol-5-
10 il)benzamida;

N-Ciclopropilmetil-4-metil-3-(1-oxo-2-fenil-2,3-diidroisoindol-5-
il)benzamida;

3-(2-Benzil-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il)-N-ciclopropil-4-
metilbenzamida;

15 3-(2-Benzil-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il)-N-ciclopropilmetil-4-
metilbenzamida;

N-Ciclopropil-3-[2-(2,2-dimetil-3-hidroxiopropil)-1-oxo-2,3-
diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;

20 N-Ciclopropil-3-[2-(1-hidroximetilciclopentil)-1-oxo-2,3-
diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;

(1S,2S)-N-Ciclopropil-3-[2-(2-hidróxi-1-hidroximetil-2-feniletil)-1-
oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;

trans-N-Ciclopropil-3-[2-(1-hidroxicicloex-4-il)-1-oxo-2,3-
diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;

25 N-Ciclopropil-3-[2-(2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-
metilbenzamida;

N-Ciclopropil-3-[2-(2-hidróxi-5-sulfamoilfenil)-1-oxo-2,3-
diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;

30 N-Ciclopropil-3-[2-(3-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-
metilbenzamida;

N-Ciclopropil-3-[2-(2-hidróxi-6-metilfenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-
5-il]-4-metilbenzamida;

- N-Ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-2-(tiazol-2-il)-2,3-diidroisoindol-5-il]benzamida;
- N-Ciclopropil-3-[2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
- 5 4-Cloro-N-ciclopropil-3-[2-(2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]benzamida;
- N-Ciclopropil-3-[2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
- 10 N-Ciclopropil-3-[2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
- N-Ciclopropil-3-(2-(2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-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-
- 15 metilbenzamida;
- N-Butil-3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilbenzamida;
- 3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metil-N-fenilbenzamida;
- 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;
- 20 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;
- 25 N-Benzil-3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilbenzamida;
- N-Ciclopropil-3-(2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il)-4-metilbenzamida;
- 3-(2-Benzil-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- 30 3-(2-Benzil-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il)-N-ciclopropilmetil-4-metilbenzamida;
- 3-[2-(2-Clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]-N-

- ciclopropil-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropil-3-(2,2-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetraidronaftalen-6-il)-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropilmetil-3-(2,2-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetraidronaftalen-6-il)-4-metilbenzamida;
5 N-Ciclopropil-3-[2-(2-idroxietyl)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropil-3-[2-(2-idroxietyl)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropil-4-metil-3-(1-oxo-2-(piridin-4-ilmetil)-2,3-diidroisoindol-5-il)benzamida;
10 N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-(3-nitrobenzil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]benzamida;
3-[2-(3-Cianofenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-(3-(morfolin-4-il)fenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]benzamida;
15 3-(2-(Bifenil-3-il)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropil-3-[2-(3-idroxietyl)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
20 N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-(2-(morfolin-4-il)etyl)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]benzamida;
N-Ciclopropil-4-metil-3-[1-(oxo-2-(2-piridin-3-iletel)-2,3-diidroisoindol-5-il]benzamida;
N-Ciclopropil-3-[2-(indazol-6-il)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
25 N-Ciclopropil-3-[2-(indol-5-il)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
3-[2-(1-Acetilpiperidin-4-il)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
30 N-Ciclopropil-3-[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
N-Ciclopropil-3-[2-etyl-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-

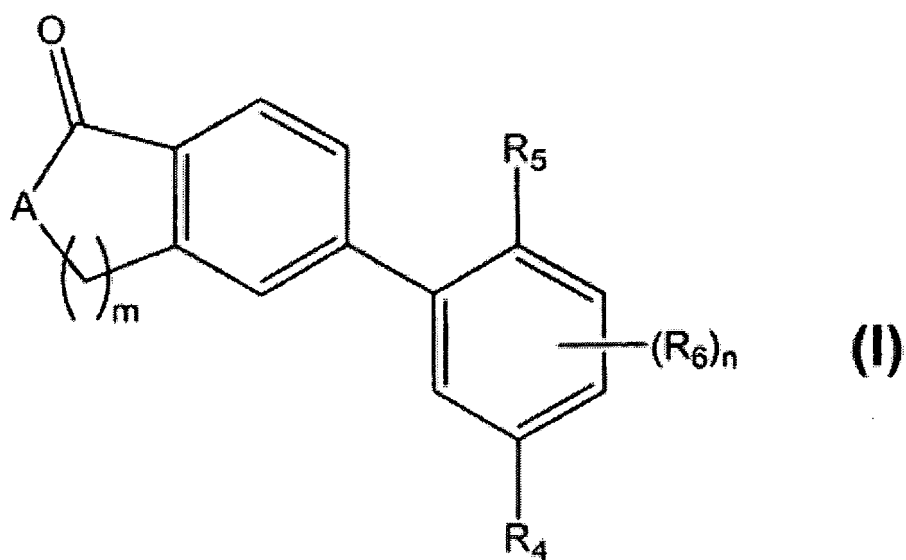
- metilbenzamida;
 N-Ciclopropil-3-[2-(2-metoxifenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-4-
 metilbenzamida;
 N-Ciclopropil-5-flúor-3-[2-(2-hidroxifenil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-
 5-il]-4-metilbenzamida;
 N-Ciclopropil-5-flúor-3-[2-(2,2-dimetil-3-hidroxipropil)-1-oxo-2,3-
 diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida;
 2-Ciclopropil-N-[4-metil-3-(1-oxo-2-fenil-2,3-diidroisoindol-5-
 il)fenil]acetamida;
 N-[4-Metil-3-(1-oxo-2-fenil-2,3-diidroisoindol-5-il)fenil]furan-3-
 carboxamida;
 N-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-
 metilfenil]ciclopropilcarboxamida;
 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;
 N-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]-2-(morfolin-4-
 il)isonicotinamida;
 1-Benzil-3-[3-(2,2-dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]uréia;
 1-[3-(2,2-Dimetil-1-oxoindan-5-il)-4-metilfenil]-3-isopropiluréia;
 3-[2-(3-Aminobenzil)-1-oxo-2,3-diidroisoindol-5-il]-N-ciclopropil-4-
 metilbenzamida;
 N-Ciclopropil-3-[2-(3-metanossulfonilaminobenzil)-1-oxo-2,3-
 diidroisoindol-5-il]-4-metilbenzamida; e
 3-(2-Benzil-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il)-N-

ciclopropilbenzamida.

5 13. Composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

 14. Uso de um composto da fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença mediada por p38.

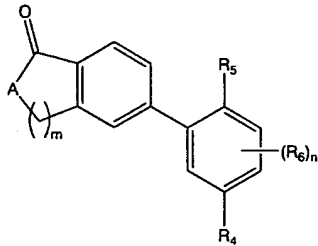
10 15. Uso de acordo com a reivindicação 14, em que a doença mediada por p38 é selecionada de doenças imunes, autoimunes e inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças infecciosas, doenças de reabsorção óssea, doenças neurodegenerativas, doenças proliferativas e processos associados com a indução de ciclooxigenase-2.



RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS BICÍCLICOS COMO INIBIDORES DE p38 CINASE".

A presente invenção refere-se a novos derivados bicíclicos de



- 5 fórmula I, em que os significados para os vários substituintes são conforme descrito no relatório. Esses compostos são úteis como inibidores de p38 cinase.