



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 123**

51 Int. Cl.:

C07D 217/24 (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01) **C07D 413/12** (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01) **A61P 11/00** (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01) **A61P 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05823612 .6**

96 Fecha de presentación : **22.12.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1831174**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54

Título: **Derivados de amida.**

30

Prioridad: **24.12.2004 GB 0428326**
14.04.2005 GB 0507513

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2011

73

Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

72

Inventor/es: **Nash, Ian Alun;**
Page, Kenneth Mark y
Bethel, Paul Allen

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 360 123 T3

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

DESCRIPCION

Derivados de amida

5 Esta invención se refiere a derivados de amida, o sus sales farmacéuticamente aceptables, que son útiles como inhibidores de una enfermedad mediada por citoquinas. La invención también se refiere a procesos para la fabricación de dichos derivados de amida, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos derivados de amida y a su uso en métodos terapéuticos, por ejemplo en virtud de la inhibición de una enfermedad mediada por citoquinas.

10 Los derivados de amida descritos en la presente invención son inhibidores de citoquinas, tales como el factor de necrosis tumoral (en lo sucesivo TNF), por ejemplo TNF α , y diversos miembros de la familia de interleuquinas (en lo sucesivo IL), por ejemplo IL-1, IL-6 e IL-8. Por consiguiente, los derivados de amida de la invención serán útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos médicos en los que se produce una producción excesiva de citoquinas, por ejemplo una producción excesiva de TNF α o IL-1. Se sabe que las citoquinas son producidas por una amplia variedad de células, tales como monocitos y macrófagos, y que producen una diversidad de efectos fisiológicos que se cree que son importantes en enfermedades o trastornos médicos, tales como la inflamación y la inmunorregulación. Por ejemplo, TNF α e IL-1 han sido implicados en la cascada de señalización celular que se cree que contribuye a la patología de estados de enfermedad, tales como enfermedades inflamatorias y alérgicas y toxicidad inducida por citoquinas. También se sabe que, en ciertos sistemas celulares, la producción de TNF α precede y media en la producción de otras citoquinas, tales como IL-1.

20 También han sido implicados unos niveles anómalos de citoquinas, por ejemplo en la producción de eicosanoides fisiológicamente activos, tales como las prostaglandinas y los leucotrienos, la estimulación de la liberación de enzimas proteolíticas, tales como colagenasa, la activación del sistema inmunológico, por ejemplo mediante la estimulación de células T auxiliares, la activación de la actividad de osteoclastos que conduce a la reabsorción del calcio, la estimulación de la liberación de proteoglicanos, por ejemplo desde el cartílago, la estimulación de la proliferación celular y la angiogénesis.

25 También se cree que las citoquinas están implicadas en la producción y el desarrollo de estados de enfermedad, tales como enfermedades inflamatorias y alérgicas, por ejemplo la inflamación de las articulaciones (en especial la artritis reumatoide, la osteoartritis y la gota), la inflamación del tracto gastrointestinal (en especial la enfermedad del intestino inflamatoria, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y la gastritis), enfermedad de la piel (en especial la psoriasis, el eccema y la dermatitis) y enfermedad respiratoria (en especial, el asma, la bronquitis, la rinitis alérgica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el síndrome de insuficiente respiratoria de adultos), y en la producción y el desarrollo de diversos trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca aguda, infarto de miocardio, la formación de placas ateroscleróticas, hipertensión, agregación de plaquetas, angina, ictus, lesiones por reperfusión, lesiones vasculares incluyendo reestenosis y enfermedad vascular periférica y, por ejemplo, diversos trastornos del metabolismo óseo, tales como osteoporosis (incluyendo osteoporosis senil y postmenopáusica), enfermedad de Paget, metástasis ósea, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, osteoesclerosis, osteoperosis y periodontitis, y cambios anómalos en el metabolismo óseo que pueden acompañar a la artritis reumatoide y la osteoartritis. La producción excesiva de citoquinas también se ha implicado en mediar en ciertas complicaciones de infecciones bacterianas, fúngicas y/o víricas, tales como choque endotóxico, choque séptico y síndrome del choque tóxico, y en mediar en ciertas complicaciones de cirugía o lesiones del SNC, tales como neurotraumatismo e ictus isquémico. La producción excesiva de citoquinas también se ha implicado en mediar o exacerbar el desarrollo de enfermedades que implican la reabsorción del cartílago o del músculo, la fibrosis pulmonar, la cirrosis, la fibrosis renal, la caquexia que se encuentra en ciertas enfermedades crónicas, tales como la enfermedad maligna y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la invasión tumoral y la metástasis tumoral y la esclerosis múltiple. La producción

30

35

40

45

Se proporcionan pruebas del papel central desempeñado por el TNF α en la cascada de señalización celular que produce la artritis reumatoide por medio de la eficacia en estudios clínicos de anticuerpos de TNF α (The Lancet, 1994, 344, 1125; y British Journal of Rheumatology, 1995, 34, 334).

50 Por tanto, se cree que las citoquinas, tales como TNF α e IL-1, son importantes mediadores de una gama considerable de enfermedades y trastornos médicos. Por consiguiente, se espera que la inhibición de la producción y/o los efectos de estas citoquinas será beneficiosa para la profilaxis, el control o el tratamiento de dichas enfermedades y trastornos médicos.

55 Sin querer insinuar que los derivados de amida descritos en la presente invención poseen actividad farmacológica sólo en virtud de un efecto sobre un único proceso biológico, se cree que los derivados de amida inhiben los efectos de las citoquinas en virtud de la inhibición de la enzima quinasa p38. La quinasa p38, que también se denomina proteína de unión supresora de citoquinas (en lo sucesivo CSBP) y quinasa reactivante (en lo sucesivo RK), es un miembro de la familia de enzimas quinasas de la proteína activada por mitógenos (en lo sucesivo MAP) que se sabe que es activada por un estrés fisiológico, tal como el inducido por radiación ionizante, agentes citotóxicos y toxinas, por ejemplo endotoxinas, tales como el lipopolisacárido bacteriano, y por una diversidad de agentes, tales como las

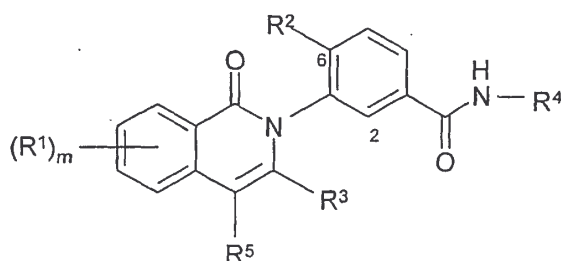
citoquinas, por ejemplo TNF α e IL-1. Se sabe que la p38 quinasa fosforila ciertas proteínas intracelulares que están implicadas en la cascada de etapas enzimáticas que conducen a la biosíntesis y la excreción de citoquinas, tales como TNF α e IL-1. Han sido analizados inhibidores conocidos de la quinasa p38 por G.J. Hanson en Expert Opinions on Therapeutic Patents, 1997, 7, 729-733. Se sabe que la quinasa p38 existe en las isoformas identificadas como p38 α y p38 β .

Los compuestos descritos en la presente invención son inhibidores de la producción de citoquinas, tales como TNF, en particular de TNF α , y diversas interleuquinas, en particular IL-1.

A partir de la solicitud de patente internacional WO 00/55153 se sabe que ciertos derivados de quinazolinona-benzamida son inhibidores de la producción de citoquinas, tales como TNF, y diversas interleuquinas.

Es necesario descubrir otros compuestos que posean una potente actividad inhibidora de citoquinas y que tengan unos perfiles de actividad farmacológica deseables.

Según la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula I



en la que m es 0, 1 ó 2;

R¹ es halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcanoílo(C2-6), alquiltio(C1-6), alquilsulfonilo(C1-6), alquilsulfonilo(C1-6), hidroxialcoxi(C2-6), aminoalcoxi(C2-6), ciano-(alcoxi C2-6), (alquil C1-6)amino-alcoxi(C2-6), di-[alquil (C1-6)]amino-alcoxi(C2-6), (alcoxi C1-6)-alcoxi(C2-6), carbamoilo-(alcoxi C1-6), N-(alquil C1-6)carbamoilo-alcoxi(C1-6), aminoalquilo(C1-6), (alquil C1-6)amino-alquilo(C1-6), di[alquil (C1-6)]amino-alquilo(C1-6), carbamoilo-alquilo(C1-6), N-(alquil C1-6)carbamoilo-alquilo(C1-6), hidroxilo-(alquil C2-6)amino, ciano-(alquil C2-6)amino, halógeno-(alquil C2-6)amino, amino-(alquil C2-6)amino, (alcoxi C1-6)-(alquil C2-6)amino, (alquil C1-6)amino-(alquil C2-6)amino, di-[alquil (C1-6)]amino-(alquil C2-6)amino, heteroarilo, heteroaril-(alquilo C1-6), heteroariloxi, heteroaril-(alcoxi C1-6), heteroarilamino, heterociclilo, heterociclilo-(alquil C1-6), heterocicliloxi, heterociclilo-(alcoxi C1-6) y heterociclilamino,

y en la que cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), cicloalquilo(C3-6), (cicloalquilo C3-6)-alquilo(C1-6), (cicloalquil C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), carboxi, (alcoxi C1-6)carbonilo, (alcoxi C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-(alquil C1-6)carbamoílo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoílo, alcanoílo(C2-6), amino, alquilsulfonilo(C1-6), alquilamino(C1-6), di-[alquil (C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-(alquilo C1-6), carboxi-(alquilo C1-6), aminoalquilo(C1-6), (alquil C1-6)amino-alquilo(C1-6) y di-[alquil (C1-6)]amino-alquilo(C1-6),

y en la que cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos anteriormente en la presente que comprende un grupo CH₂ que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ que está unido a un átomo de carbono o de nitrógeno puede portar opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, oxo, carboxi, carbamoílo, acetamido, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), cicloalquilo(C3-6), cicloalcoxi(C3-6), alcoxi(C1-6), alquilamino(C1-6), di-[alquil (C1-6)]amino, hidroxialquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)-alquilo(C1-6), halógeno-alquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)-alcoxi(C2-6), (alcoxi C1-6)carbonilo, carbamoílo, N-(alquil C1-6)carbamoílo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoílo, sulfonilo(C1-6), sulfamoílo(C1-6), heteroarilo, heteroaril-(alquilo C1-6), heterociclilo y heterocicliloxi,

y en la que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

R² es halógeno, trifluorometilo o alquilo(C1-6);

R³ es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano o alquilo(C1-6);

R⁴ es cicloalquilo(C3-6), alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6) o heteroarilo, y R⁴ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquilamino(C1-6) y di-[alquil (C1-6)]amino; y

R⁵ es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6) o (alcoxi C1-6)-alquilo(C1-6);

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En esta memoria el término "alquilo(C1-6)" incluye grupos alquilo de cadena lineal y de cadena ramificada, tales como propilo, isopropilo y terc-butilo. Las referencias a grupos alquilo individuales, tales como "propilo", son específicas sólo para la versión de cadena lineal, y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales, tal como "isopropilo", son específicas para la versión de cadena ramificada solo. En esta memoria, el término "cicloalquilo(C3-6)" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, y ciclohexilo. Las referencias a grupos cicloalquilo individuales, tales como "ciclopentilo", son específicas sólo para el anillo de 5 miembros.

Se entenderá que, en la medida en que ciertos compuestos de fórmula I definidos anteriormente puedan existir en formas ópticamente activas o racémicas debido a uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición cualquiera de dichas formas ópticamente activas o racémicas que posean la propiedad de inhibir citoquinas, en particular TNF. La síntesis de formas ópticamente activas puede realizarse mediante técnicas convencionales de química orgánica muy conocidas en la técnica, por ejemplo mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante resolución de una forma racémica. De forma similar, las propiedades inhibitorias de TNF pueden evaluarse usando las técnicas de laboratorio convencionales indicadas a continuación en la presente.

Los valores adecuados para los radicales genéricos indicados anteriormente incluyen los señalados a continuación.

Un valor adecuado para R¹ cuando es heteroarilo es, por ejemplo, un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros aromático, un anillo bicíclico de 9 ó 10 miembros, o un anillo tricíclico de 13 ó 14 miembros, cada uno con hasta cinco heteroátomos del anillo seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, por ejemplo furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, benzofuranilo, indolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, carbazolilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, S,S-dioxodibenzotiofenilo, xantenilo, dibenzo-1,4-dioxinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, dibenzotienilo, fenotiazinilo, tiantrenilo, benzofuropiridilo, piridoindolilo, acridinilo o fenantridinilo, preferiblemente furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, carbazolilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo o xantenilo, más preferiblemente furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, benzotienilo, benzofurazanilo, quinolilo, carbazolilo, dibenzofuranilo o dibenzotiofenilo.

Un valor adecuado para R⁴ cuando es heteroarilo es, por ejemplo, un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros aromático con hasta tres heteroátomos del anillo seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, por ejemplo furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, preferiblemente furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, más preferiblemente isoxazolilo o pirazolilo.

Un valor adecuado para R¹ cuando es heterociclilo es, por ejemplo, un anillo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente saturado no aromático, o un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros, cada uno hasta cinco heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, por ejemplo oxiranilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, 1,1-dioxidoisotiazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, 1,1-dioxotetrahidro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo o tetrahidropirimidinilo, o sus benzoderivados, tales como 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, indolinilo, isoindolinilo, cromanilo e isocromanilo, preferiblemente 3-pirrolin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 1, morfolinilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, homopiperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo u homopiperazin-1-ilo. Un valor adecuado para dicho grupo que porta 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo es, por ejemplo, 2-oxopirrolidinilo, 2-tioxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-tioxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo.

Un valor adecuado para R⁴ o R¹ cuando es cicloalquilo(C3-6), o para un sustituyente dentro de R¹ cuando es cicloalquilo(C3-6) es, por ejemplo, un anillo de carbono de 3 a 6 miembros monocíclico saturado, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, preferiblemente ciclopropilo, ciclopentilo o ciclobutilo, más preferiblemente ciclopropilo o ciclobutilo.

Un valor adecuado para un sustituyente dentro de R¹ cuando es (cicloalquilo C3-6)-alquilo(C1-6) es, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo, preferiblemente ciclopropilmetilo o ciclopropiletilo, más preferiblemente ciclopropilmetilo.

Los valores adecuados para diversos grupos R¹, R², R³, R⁴ o R⁵, o para sustituyentes sobre un grupo R¹ o R⁴, o para sustituyentes sobre un grupo heteroarilo o heterociclilo dentro de un grupo R¹ incluyen:

para halógeno: flúor, cloro, bromo, yodo;

	para alquilo(C1-6):	metilo, etilo, propilo, isopropilo y <u>terc</u> -butilo;
	para alqueno(C2-6):	vinilo y alilo;
	para alquino(C2-6):	etinilo y 2-propinilo;
	para alcoxi(C1-6):	metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi;
5	para alquiltio(C1-6):	metiltio, etiltio y propiltio;
	para alquilsulfinilo(C1-6):	metilsulfinilo, etilsulfinilo y propilsulfinilo;
	para alquilsulfonilo(C1-6):	metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo;
	para hidroxialcoxi(C2-6):	2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-hidroximetiletoxi, 2-hidroxipropoxi y 4-hidroxibutoxi;
10	para ciano-(alcoxi C1-6):	cianometoxi, 2-cianoetoxi y 3-cianopropoxi;
	para (alcoxi C1-6)-alcoxi(C2-6):	2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metoximetiletoxi y 4-etoxibutoxi;
	para carbamoil-(alcoxi C1-6):	carbamoilmetoxi y 2-carbamoiletoxi;
15	para <u>N</u> -(alquil C1-6)carbamoil-alcoxi(C1-6):	<u>N</u> -metilcarbamoilmetoxi, 2-(<u>N</u> -etilcarbamoil)etoxi y 3-(<u>N</u> -metilcarbamoil)propoxi;
	para (cicloalquil C3-6)-alquilo(C1-6):	(cicloalquil C3-6)metilo y (cicloalquil C3-6)etilo;
	para alquilamino(C1-6):	metilamino, etilamino y propilamino;
	para di-[alquil (C1-6)]amino:	dimetilamino, dietilamino, y <u>N</u> -etil- <u>N</u> -metilamino;
	para alcoxi(C1-6)carbonilo:	metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo y <u>terc</u> -butoxicarbonilo;
20	para <u>N</u> -alquil(C1-6)carbamoilo:	<u>N</u> -metilcarbamoilo, <u>N</u> -etilcarbamoilo y <u>N</u> -propilcarbamoilo
	para <u>N,N</u> -di-[alquil (C1-6)]carbamoilo:	<u>N,N</u> -dimetilcarbamoilo, <u>N</u> -etil- <u>N</u> -metilcarbamoilo y <u>N,N</u> -dietilcarbamoilo;
	para alcanoilo(C2-6):	acetilo y propionilo;
	para halógeno-alquilo(C1-6):	fluorometilo, clorometilo, bromometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo y 2-bromoetilo;
25	para hidroxialquilo(C1-6):	hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo;
	para carbamoil-(alquilo C1-6):	carbamoilmetilo, 1-carbamoiletilo, 2-carbamoiletilo y 3-carbamoilpropilo;
	para <u>N</u> -(alquil C1-6)carbamoil-alquilo(C1-6):	<u>N</u> -metilcarbamoilmetilo, <u>N</u> -etilcarbamoilmetilo, <u>N</u> -propilcarbamoilmetilo, 1-(<u>N</u> -metilcarbamoil)etilo, 1-(<u>N</u> -etilcarbamoil)etilo, 2-(<u>N</u> -metilcarbamoil)etilo, 2-(<u>N</u> -etilcarbamoil)etilo y 3-(<u>N</u> -metilcarbamoil)propilo;
30	para (alquil C1-6)-alquilo(C1-6):	metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 3-metoxipropilo;
	para aminoalquilo(C1-6):	aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo y 3-aminopropilo;
35	para carboxi-(alquilo C1-6):	carboximetilo, 1-carboxietilo, 2-carboxietilo, 3-carboxipropilo y 4-carboxibutilo;
	para ciano-(alquilo C1-6):	cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo y 3-cianopropilo;
	para (alquil C1-6)amino-alquilo(C1-6):	metilaminometilo, etilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, 2-etilaminoetilo y 3-metilaminopropilo;
40	para di-[alquil (C1-6)]amino-alquilo(C1-6):	dimetilaminometilo, dietilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo y 3-dimetilaminopropilo;

	para aminoalcoxi(C2-6):	2-aminoetoxi, 2-amino-1-metiletoxi, 3-aminopropoxi, 2-amino-2-metilpropoxi y 4-aminobutoxi;
	para (alquil C1-6)amino-alcoxi(C2-6):	2-metilaminoetoxi, 2-metilamino-1-metiletoxi, y 3-etilaminopropoxi,
5	para di-[alquil (C1-6)]amino-alcoxi(C2-6):	2-dimetilaminoetoxi, 2-dietilaminoetoxi, 2-dimetilaminopropoxi, 2-dimetilamino-2-metiletoxi, 3-dimetilaminopropoxi y 4-dimetilaminobutoxi, 2-(N-metil-N-isopropilamino)etoxi, y 2-(N-etil-N-isopropilamino)etoxi;
	para amino-(alquil C2-6)amino:	2-aminoetilamino, 3-aminopropilamino, 2-amino-2-metilpropilamino y 4-aminobutilamino;
10	para halógeno-(alquil C2-6)amino:	2-fluoroetilamino, 2-cloroetilamino, 2-bromoetilamino, 3-fluoropropilamino y 3-cloropropilamino;
	para hidroxil-(alquil C2-6)amino:	2-hidroxietilamino, 3-hidroxiopropilamino, 2-hidroxi-2-metilpropilamino y 4-hidroxiobutilamino;
	para ciano-(alquil C1-6)amino:	cianometilamino, 2-cianoetilamino y 3-cianopropilamino;
15	para (alcoxi C1-6)-alquil(C2-6)amino:	2-metoxietilamino, 2-etoxietilamino, 3-metoxipropilamino y 3-etoxipropilamino;
	para (alquil C1-6)amino-(alquil C2-6)amino:	2-metilaminoetilamino, 2-etilaminoetilamino, 2-propilaminoetilamino, 3-metilaminopropilamino, 3-etilaminopropilamino, 2-metilamino-2-metilpropilamino y 4-metilaminobutilamino;
20	para di-[alquil (C1-6)]amino-(alquil C2-6)amino:	2-dimetilaminoetilamino, 2-(N-etil-N-metilamino)etilamino, 2-dietilaminoetilamino, 2-dipropilaminoetilamino, 3-dimetilaminopropilamino, 3-dietilaminopropilamino, 2-dimetilamino-2-metilpropilamino y 4-dimetilaminobutilamino;
	para aril-(alquilo C1-6):	bencilo, 2-feniletilo, 2-fenilpropilo y 3-fenilpropilo;
	para aril-(alcoxi C1-6):	benciloxi y 2-feniletoxi;
25	para ariloxi:	fenoxi y 2-naftiloxi;
	para arilamino:	anilino;
	para heteroaril-(alquilo C1-6):	heteroarilmetilo, heteroariletilo, 2-heteroariletilo, 2-heteroarilpropilo y 3-heteroarilpropilo;
	para heteroaril-(alcoxi C1-6):	heteroarilmetoxi y 2-heteroariletoxi;
30	para heterocicli-(alquilo C1-6):	heterocicliometilo, 2-heterociclietilo, 2-heterociclipropilo y 3-heterociclipropilo;
	para heterocicli-(alcoxi C1-6):	heterocicliometoxi y 2-heterociclietoxi;
	para alcanoiloxi(C2-6):	acetoxi y propioniloxi;
	para alcanoilamino(C1-6):	formamido, acetamido y propionamido;
35	para (alcoxi C1-6)carbonil-alquilo(C1-6):	metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, <u>terc</u> -butoxicarbonilmetilo, 1-metoxicarboniletilo, 1-etoxicarboniletilo, 2-metoxicarboniletilo, 2-etoxicarboniletilo, 3-metoxicarbonilpropilo y 3-etoxicarbonilpropilo;

Una sal farmacéutica aceptable adecuada de un compuesto de fórmula I es por ejemplo una sal de adición de ácidos de un compuesto de fórmula I que sea suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácidos con un ácido inorgánico u orgánico, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico, maleico, tartárico, fumárico, hemifumárico, succínico, hemisuccínico, mandélico, metansulfónico, dimetansulfónico, etan-1,2-sulfónico, bencensulfónico, salicílico o 4-toluensulfónico.

Otros valores de m, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son los siguientes. Estos valores se pueden usar cuando sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones descritas anteriormente o en lo sucesivo en la presente memoria.

m es 0, 1 ó 2.

m es 0 ó 1.

m es 1 ó 2.

m es 0.

m es 1.

5 m es 2.

R¹ es halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcanoilo(C2-6), alquiltio(C1-6), alquilsulfonilo(C1-6), hidroxialcoxi(C2-6), aminoalcoxi(C2-6), ciano-(alcoxi C2-6), (alquil C1-6)amino-alcoxi(C2-6), di-[alquil (C1-6)]amino-alcoxi(C2-6), (alcoxi C1-6)-alcoxi(C2-6), di[alquil (C1-6)]amino-alquilo(C1-6), carbamoil-(alquilo C1-6), heteroaril-(alquilo C1-6), heteroaril-(alcoxi C1-6), heterociclilo, heterocicilil-(alquilo C1-6), heterocicililoxi y heterocicilil-(alcoxi C1-6),

10

y en el que cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidróxi, halógeno, alquilo(C1-6), (cicloalquil C3-6)-alquilo(C1-6), (cicloalquil C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), (alcoxi C1-6)carbonilo, (alcoxi C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-(alquil C1-6)carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, alcanoilo(C2-6), amino, alquilsulfonilo(C1-6), alquilamino(C1-6), di-[alquil (C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-(alquilo C1-6),

15

y en el que cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos anteriormente en la presente que comprende un grupo CH₂ que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede portar opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, oxo, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), cicloalquilo(C3-6), alcoxi(C1-6), alquilamino(C1-6), di-[alquil (C1-6)]amino, hidroxialquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)-alquilo(C1-6), halógeno-alquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)carbonilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo(C1-6), heterociclilo y heterocicililoxi,

20

y en el que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxi.

R¹ es halógeno, hidroxilo, alcoxi(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcanoilo(C2-6), alquiltio(C1-6), alquilsulfonilo(C1-6), aminoalcoxi(C2-6), (alquil C1-6)amino-alcoxi(C2-6), di-[alquil (C1-6)]amino-alcoxi(C2-6), di[alquil (C1-6)]amino-alquilo(C1-6), carbamoil-(alquilo(C1-6)), heteroaril-alquilo(C1-6), heterociclilo, heterocicililoxi y heterocicilil-(alcoxi C1-6), y en el que cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), (cicloalquil C3-6)-alquilo(C1-6), (cicloalquil C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), (alcoxi C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-(alquil C1-6)carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-(alquilo C1-6), y en el que cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos anteriormente en la presente que comprende un grupo CH₂ que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede portar opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo(C1-6), cicloalquilo(C3-6), alcoxi(C1-6), di-[alquil (C1-6)]amino, (alcoxi C1-6)-alquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)carbonilo, heteroaril-(alquilo C1-6), heterociclilo y heterocicililoxi.

25

30

35

R¹ es halógeno, hidroxilo, alcoxi(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcanoilo(C2-6), alquiltio(C1-6), alquilsulfonilo(C1-6), aminoalcoxi(C2-6), (alquil C1-6)amino-alcoxi(C2-6), di-[alquil (C1-6)]amino-alcoxi(C2-6), di[alquil (C1-6)]amino-alquilo(C1-6), carbamoil-(alquilo C1-6), heteroaril-(alquilo C1-6), heterociclilo, heterocicililoxi y heterocicilil-(alcoxi C1-6),

40

y en el que cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), (cicloalquil C3-6)-alquilo(C1-6), (cicloalquil C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), (alcoxi C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-(alquil C1-6)carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-(alquilo C1-6),

45

y en el que cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos anteriormente en la presente que comprende un grupo CH₂ que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede portar opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, oxo, alquilo(C1-6), cicloalquilo(C3-6), alcoxi(C1-6), di-[alquil (C1-6)]amino, (alcoxi C1-6)-alquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)carbonilo, heteroaril-alquilo(C1-6), heterociclilo y heterocicililoxi.

50

R¹ es flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, acetilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, 2-aminoetoxi, 2-amino-1-metiletoxí, 3-aminopropoxi, 2-amino-2-metilpropoxi, 2-metilaminoetoxi, 2-metilamino-1-metiletoxí, 3-etilaminopropoxi, 2-dimetilaminoetoxi, 2-dietilaminoetoxi, 2-dimetilaminopropoxi, 2-dimetilamino-2-metiletoxí, 3-dimetilaminopropoxi, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, carbamoilmetilo, 1-carbamoiletilo, 2-carbamoiletilo, 3-carbamoilpropil, heteroarilmetilo, heteroariletilo, heterociclilo, heterocicililoxi, heterocicililmetoxi y 2-heterocicililetoxí,

5 y en el que cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetoxi, ciclopropilmetoxi, acetilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, terc-butoxicarbonilmetilo, 1-metoxicarboniletilo, 1-etoxicarboniletilo, 2-metoxicarboniletilo, 2-etoxicarboniletilo, 3-metoxicarbonilpropilo, 3-etoxicarbonilpropilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 3-metoxipropilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo, 3-cianopropilo,

10 y en el que cualquiera de los sustituyentes R¹ definido anteriormente en la presente que comprende un grupo CH₂ que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede portar opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, trifluorometilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, dimetilamino, dietilamino, N-etil-N-metilamino, metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, heteroarilmetilo, heteroariletilo, heterociclilo y heterociclioxo.

20 R¹ es flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, acetilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, 2-aminoetoxi, 2-amino-1-metiletoxi, 3-aminopropoxi, 2-amino-2-metilpropoxi, 2-metilaminoetoxi, 2-metilamino-1-metiletoxi, 3-etilaminopropoxi, 2-dimetilaminoetoxi, 2-dietilaminoetoxi, 2-dimetilaminopropoxi, 2-dimetilamino-2-metiletoxi, 3-dimetilaminopropoxi, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, carbamoilmetilo, 1-carbamoiletilo, 2-carbamoiletilo, 3-carbamoilpropilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo o tetrahidropirimidinilo, piperidiniloxi, pirrolodiniloxi, morfoliniletioxi, pirrolidiniletioxi, piperidiniletioxi, y azetidinetioxi,

25 y en el que cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetoxi, ciclopropilmetoxi, acetilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, terc-butoxicarbonilmetilo, 1-metoxicarboniletilo, 1-etoxicarboniletilo, 2-metoxicarboniletilo, 2-etoxicarboniletilo, 3-metoxicarbonilpropilo, 3-etoxicarbonilpropilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 3-metoxipropilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo, 3-cianopropilo,

35 y en el que cualquiera de los sustituyentes R¹ definido anteriormente en la presente que comprende un grupo CH₂ que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede portar opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, trifluorometilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, dimetilamino, dietilamino, N-etil-N-metilamino, metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, piperidiniloxi y pirrolodiniloxi.

45 R¹ es aminoalcoxi(C2-6), (alquil C1-6)amino-alcoxi(C2-6), di-[alquil (C1-6)]amino-alcoxi(C2-6), amino-(alquil C2-6)amino, (alquil C1-6)amino-(alquil C2-6)amino, di-[alquil (C1-6)]amino-(alquil C2-6)amino, heteroarilo, heteroaril-(alquilo C1-6), heteroariloxi, heteroaril-(alcoxi C1-6), heteroarilamino, heterociclilo, heterocicliil-(alquilo C1-6), heterociclioxo, heterocicliil-(alcoxi C1-6) o heterocicliilamino,

50 y en el que cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), cicloalquilo(C3-6), (cicloalquil C3-6)-alquilo(C1-6), (cicloalquil C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), carboxi, (alcoxi C1-6)carbonilo, (alcoxi C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-(alquil C1-6)carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, alcanoilo(C2-6), amino, alquilamino(C1-6), di-[alquil (C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-(alquilo C1-6), carboxi-(alquilo C1-6), aminoalquilo(C1-6), (alquil C1-6)amino-alquilo(C1-6) y di-[alquil (C1-6)]amino-alquilo(C1-6),

55 y en el que cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos anteriormente en la presente que comprende un grupo CH₂ que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ que está unido a un átomo de carbono puede portar opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquilamino(C1-6) y di-[alquil (C1-6)]amino,

y en el que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo.

R¹ es heteroarilo, heteroaril-alquilo(C1-6), heteroariloxi, heteroaril-alcoxi(C1-6), heteroarilamino, heterociclilo, heterocicliil-(alquilo C1-6), heterociclioxi, heterocicliil-(alcoxi C1-6) o heterocicliilamino,

5 y en el que cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-5), cicloalquilo(C3-6), (cicloalquil C3-6)-alquilo(C1-6), (cicloalquil C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), carboxi, (alcoxi C1-6)carbonilo, (alcoxi C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-(alquil C1-6)carbamoílo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoílo, alcanóilo(C2-6), amino, alquilamino(C1-6), di-[alquil (C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-(alquilo C1-6), carboxi-(alquilo C1-6), aminoalquilo(C1-6), (alquil C1-6)amino-alquilo(C1-6) y di-[alquil (C1-6)]amino-alquilo(C1-6),

10 y en el que cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos anteriormente en la presente que comprende un grupo CH₂ que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ que está unido a un átomo de carbono puede portar opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquilamino(C1-6) y di-[alquil (C1-6)]amino,

15 y en el que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo.

R¹ es aminoalcoxi(C2-6), (alquil C1-6)amino-alquilo(C2-6), di-[alquil (C1-6)]amino-alcoxi(C2-6), amino-(alquil C2-6)amino, (alquil C1-6)amino-(alquil C2-6)amino o di-[alquil (C1-6)]amino-(alquil C2-6)amino,

20 y en el que cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos anteriormente en la presente que comprende un grupo CH₂ que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ que está unido a un átomo de carbono puede portar opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquilamino(C1-6) y di-[alquil (C1-6)]amino.

R¹ es heterociclilo, heterocicliil-(alquilo C1-6), heterociclioxi, heterocicliil-(alcoxi C1-6) o heterocicliilamino,

25 y en el que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), cicloalquilo(C3-6), (cicloalquil C3-6)-alquilo(C1-6), (cicloalquil C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), carboxi, (alcoxi C1-6)carbonilo, (alcoxi C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-(alquil C1-6)carbamoílo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoílo, alcanóilo(C2-6), amino, alquilamino(C1-6), di-[alquil (C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-(alquilo C1-6), carboxi-(alquilo C1-6), aminoalquilo(C1-6), (alquil C1-6)amino-alquilo(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6),

30 y en el que cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos anteriormente en la presente que comprende un grupo CH₂ que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ que está unido a un átomo de carbono puede portar opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquilamino(C1-6) y di-[alquil (C1-6)]amino.

R¹ es heterociclilo, heterociclioxi o heterocicliil-(alcoxi C1-6),

35 y en el que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), cicloalquilo(C3-6), (cicloalquil C3-6)-alquilo(C1-6), (cicloalquil C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), carboxi, (alcoxi C1-6)carbonilo, (alcoxi C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-(alquil C1-6)carbamoílo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoílo, alcanóilo(C2-6), amino, alquilamino(C1-6), di-[alquil (C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-(alquilo C1-6), carboxi-(alquilo C1-6), aminoalquilo(C1-6), (alquil C1-6)amino-alquilo(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6),

40 y en el que cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos anteriormente en la presente que comprende un grupo CH₂ que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ que está unido a un átomo de carbono puede portar opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquilamino(C1-6) y di-[alquil (C1-6)]amino.

R¹ es heterociclilo o heterociclioxi,

45 y en el que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), cicloalquilo(C3-6), (cicloalquil C3-6)-alquilo(C1-6), (cicloalquil C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), carboxi, (alcoxi C1-6)carbonilo, (alcoxi C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-(alquil C1-6)carbamoílo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoílo, alcanóilo(C2-6), amino, alquilamino(C1-6), di-[alquil (C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-(alquilo C1-6), carboxi-(alquilo C1-6), aminoalquilo(C1-6), (alquil C1-6)amino-alquilo(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6),

50 y en el que cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos anteriormente en la presente que comprende un grupo CH₂ que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ que está unido a un átomo de carbono puede portar opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquilamino(C1-6) y di-[alquil (C1-6)]amino.

R¹ es un anillo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente saturado no aromático, o un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros, cada uno con hasta cinco heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre,

5 y en el que cualquier grupo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), cicloalquilo(C3-6), (cicloalquil C3-6)-alquilo(C1-6), (cicloalquil C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), carboxilo, (alcoxi C1-6)carbonilo, (alcoxi C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-(alquil C1-6)carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, alcanóilo(C2-6), amino, alquilamino(C1-6), di-[alquil (C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-(alquilo C1-6), carboxi-(alquilo C1-6), aminoalquilo(C1-6), (alquil C1-6)amino-alquilo(C1-6) y di-[alquil (C1-6)]amino-alquilo(C1-6),

10 y en el que cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos anteriormente en la presente que comprende un grupo CH₂ que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ que está unido a un átomo de carbono puede portar opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquilamino(C1-6) y di-[alquil (C1-6)]amino.

R¹ es heterociclilo o heterocicliloxi,

15 y en el que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de alquilo(C1-6), (cicloalquil C3-6)-alquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)carbonilo, (alcoxi C1-6)carbonil-alquilo(C1-6) e hidroxialquilo(C1-6).

R¹ es morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperidiniloxi, homopiperidinilo, piperazinilo u homopiperazinilo,

20 y en el que cualquier grupo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), cicloalquilo(C3-6), (cicloalquil C3-6)-alquilo(C1-6), (cicloalquil C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), carboxilo, (alcoxi C1-6)carbonilo, (alcoxi C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-(alquil C1-6)carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, alcanóilo(C2-6), amino, alquilamino(C1-6), di-[alquil (C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-(alquilo C1-6), carboxi-(alquilo C1-6), aminoalquilo(C1-6), (alquil C1-6)amino-alquilo(C1-6) y di-[alquil (C1-6)]amino-alquilo(C1-6),

25 y en el que cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos anteriormente en la presente que comprende un grupo CH₂ que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ que está unido a un átomo de carbono puede portar opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquilamino(C1-6) y di-[alquil (C1-6)]amino.

R¹ es morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperidiniloxi, homopiperidinilo, piperazinilo u homopiperazinilo,

30 y en el que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de alquilo(C1-6), (cicloalquil C3-6)-alquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)carbonilo, (alcoxi C1-6)carbonil-alquilo(C1-6) e hidroxialquilo(C1-6).

35 R¹ es piperidinilo, piperidiniloxi, homopiperidinilo, piperazinilo u homopiperazinilo, y en el que cualquier grupo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilmetilo, terc-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilmetilo y 2-hidroxietilo.

R¹ es 4-metilpiperazinilo.

R² es halógeno, trifluorometilo o alquilo(C1-6).

R² es trifluorometilo o alquilo(C1-6).

R² es trifluorometilo o metilo.

40 R² es metilo.

R³ es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano o alquilo(C1-6).

R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo(C1-6).

R³ es hidrógeno o halógeno.

R³ es hidrógeno o cloro.

45 R³ es cloro.

R³ es hidrógeno.

- R⁴ es cicloalquilo(C3-6), alcoxi(C1-6), alquilo(C1-6) o heteroarilo, y R⁴ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquilamino(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino.
- 5 R⁴ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, metilo, etilo, propilo, isoxazolilo, oxazolilo, furanilo, tiazolilo, pirazolilo o piridilo, y R⁴ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquilamino(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino.
- 10 R⁴ es cicloalquilo(C3-6), alcoxi(C1-6), alquilo(C1-6) o heteroarilo, y R⁴ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquilamino(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino.
- R⁴ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, metilo, etilo, propilo, isoxazolilo, oxazolilo, furanilo, tiazolilo, pirazolilo o piridilo, y R⁴ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino y alquilo(C1-6).
- 15 R⁴ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, metilo, etilo, propilo, isoxazolilo, oxazolilo, furanilo, tiazolilo, pirazolilo o piridilo.
- R⁴ es ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi, etilo o isoxazolilo.
- R⁴ es ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi, etilo, pirazolilo o isoxazolilo.
- 20 R⁴ es cicloalquilo(C3-6), y R⁴ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquilamino(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino.
- R⁴ es cicloalquilo(C3-5), y R⁴ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquilamino(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino.
- 25 R⁴ es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, y R⁴ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquilamino(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino.
- R⁴ es ciclopropilo o ciclobutilo, y R⁴ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquilamino(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino.
- 30 R⁴ es ciclopropilo y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquilamino(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino.
- R⁴ es ciclopropilo y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6) y alcoxi(C1-6).
- 35 R⁴ es ciclopropilo y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, hidroxilo, metilo, etilo, y metoxi.
- R⁴ es ciclopropilo y puede estar opcionalmente sustituido con metilo y metoxi.
- R⁴ es ciclopropilo y puede estar opcionalmente sustituido con metilo.
- R⁴ es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.
- 40 R⁴ es ciclopropilo o ciclobutilo.
- R⁴ es ciclopropilo.
- R⁵ es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano o alquilo(C1-6).
- R⁵ es hidrógeno, halógeno o alquilo(C1-6).
- R⁵ es hidrógeno o halógeno.
- 45 R⁵ es hidrógeno o cloro.
- R⁵ es cloro.

R⁵ es hidrógeno.

R⁵ es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6) o (alcoxi C1-6)-alquilo(C1-6).

R⁵ es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroximetilo, metilo o etilo.

5 Los compuestos nuevos concretos de la invención incluyen, por ejemplo, los derivados de amida de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que:

(a) m es 0 ó 1;

R¹ es heterociclilo, heterocicilil-(alquilo C1-6), heterocicililoxi, heterocicilil-(alcoxi C1-6) o heterocicililamino,

10 y en el que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), alquenilo(C2-6), alquinilo(C2-6), cicloalquilo(C3-6), (cicloalquil C3-6)-alquilo(C1-6), (cicloalquil C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), carboxi, (alcoxi C1-6)carbonilo, (alcoxi C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-(alquil C1-6)carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, alcanoilo(C2-6), amino, alquilamino(C1-6), di-[alquil (C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-(alquilo C1-6), carboxi-(alquilo C1-6), aminoalquilo(C1-6), (alquil C1-6)amino-alquilo(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6),

15 y en el que cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos anteriormente en la presente que comprende un grupo CH₂ que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ que está unido a un átomo de carbono puede portar opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alquenilo(C2-6), alquinilo(C2-6), alcoxi(C1-6), alquilamino(C1-6) y di-[alquil (C1-6)]amino;

R² es trifluorometilo o metilo;

20 R³ es hidrógeno o cloro;

R⁴ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metilo, etilo, propilo, isoxazolilo, oxazolilo, furanilo, tiazolilo, pirazolilo o piridilo, y R⁴ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino y alquilo(C1-6); y

R⁵ es hidrógeno o cloro.

25 (b) m es 0 ó 1;

R¹ es heterociclilo o heterocicililoxi,

30 y en el que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), alquenilo(C2-6), alquinilo(C2-6), cicloalquilo(C3-6), (cicloalquil C3-6)-alquilo(C1-6), (cicloalquil C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), carboxi, (alcoxi C1-6)carbonilo, (alcoxi C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-(alquil C1-6)carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, alcanoilo(C2-6), amino, alquilamino(C1-6), di-[alquil (C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-(alquilo C1-6), carboxi-(alquilo C1-6), aminoalquilo(C1-6), (alquil C1-6)amino-alquilo(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6),

35 y en el que cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos anteriormente en la presente que comprende un grupo CH₂ que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ que está unido a un átomo de carbono puede portar opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alquenilo(C2-6), alquinilo(C2-6), alcoxi(C1-6), alquilamino(C1-6) y di-[alquil (C1-6)]amino;

R² es metilo;

R³ es hidrógeno;

40 R⁴ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metilo, etilo, propilo, isoxazolilo, oxazolilo, furanilo, tiazolilo, pirazolilo o piridilo, y R⁴ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino y alquilo(C1-6); y

R⁵ es hidrógeno.

(c) m es 1;

45 R¹ es heterociclilo o heterocicililoxi,

y en el que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de alquilo(C1-6), (cicloalquil C3-6)-alquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)carbonilo, (alcoxi C1-6)carbonil-alquilo(C1-6) e hidroxialquilo(C1-6);

R² es metilo;

R³ es hidrógeno; y

R⁴ es ciclopropilo, ciclobutilo, etilo, pirazolilo o isoxazolilo; y

R⁵ es hidrógeno.

5 Un compuesto particularmente preferido de la invención es, por ejemplo:

N-ciclopropil-4-metil-3-(1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)benzamida;

N-ciclopropil-3-(7-metoxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida

3-(7-bromo-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

10 N-ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-7-(2-piperidin-1-iletexi)isoquinolin-2(1H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[7-[2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[7-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[7-[2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;

15 3-[7-[2-[(ciclobutilmetil)(metil)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[7-(2-morfolin-4-iletexi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-7-(2-pirrolidin-1-iletexi)isoquinolin-2(1H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[7-[2-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[7-[2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;

20 N-ciclopropil-3-[7-[2-[isopropil(2-metoxietil)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[7-[2-[isopropil(metil)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[7-[3-(dimetilamino)propoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;

3-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-isoxazol-3-il-4-metilbenzamida;

3-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-etil-4-metilbenzamida;

25 N-ciclopropil-3-[7-[(1-etilpiperidin-4-il)oxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;

N-isoxazol-3-il-4-metil-3-[7-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[7-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[7-[2-[metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[7-[2-[metil(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;

30 N-ciclopropil-4-metil-3-[7-[2-[metil(prop-2-in-1-il)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[7-[2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[7-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[7-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[7-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;

35 N-ciclopropil-3-[7-[2-(3-fluoropiperidin-1-il)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[7-[2-[(2S,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[7-[2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;

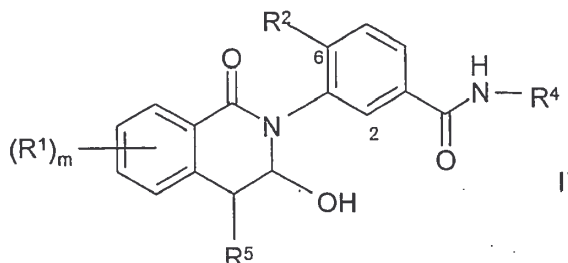
- N-ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-7-[3-(4-propionilpiperazin-1-il)propoxi]isoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
 N-etil-4-metil-3-[7-(2-morfolin-4-iletoksi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[7-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[7-[3-[isopropil(metil)amino]propoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 5 N-ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-7-(3-piperidin-1-ilpropoxi)isoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[7-[3-[metil(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]propoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[7-[3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)isoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[7-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
 10 N-ciclopropil-4-metil-3-[7-[3-[metil(prop-2-in-1-il)amino]propoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[7-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[7-[3-(3-fluoropiperidin-1-il)propoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[7-[2-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
 N-etil-3-[7-[2-[isopropil(metil)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 15 N-etil-3-[7-[2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[7-[3-[metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]propoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
 3-[7-[3-(dimetilamino)propil]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-isoxazol-3-il-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[7-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)propoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[7-[3-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]propoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 20 N-ciclopropil-3-[7-[3-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]propoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-etil-4-metil-3-[1-oxo-7-(2-piperidin-1-iletoksi)isoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
 N-etil-3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[7-[2-[isobutil(metil)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[7-[2-[etil(metil)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 25 N-ciclopropil-3-[7-[2-(diisopropilamino)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[7-[2-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[7-(2-[etil(isopropil)amino]etoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[7-[2-(dietilamino)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 3-[7-[2-[terc-butil(metil)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
 30 3-[7-[2-[ciclohexil(isopropil)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
 3-[7-[2-[ciclohexil(etil)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
 3-[7-[2-[ciclohexil(metil)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[7-[2-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[7-[2-[(2S)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 35 3-[7-(2-azetidín-1-iletoksi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-etil-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[7-[2-(isopropilamino)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 3-[7-(2-[alil(metil)amino]etoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-etil-4-metilbenzamida;

- N-etil-3-[7-(2-[etil(metil)amino]etoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 3-[7-[2-(dietilamino)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-etil-4-metilbenzamida;
 N-etil-3-[7-{2-[etil(isopropil)amino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclobutil-3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-4-metilbenzamida;
 5 N-ciclopropil-4-metil-3-[7-[2-(metilamino)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
 N-etil-3-[7-(2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]etoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-etil-4-metil-3-[1-oxo-7-(2-pirrolidin-1-iletexi)isoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
 N-etil-3-[7-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-etil-4-metil-3-[7-(2-{metil[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]amino}etoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
 10 N-etil-3-[7-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-etil-4-metil-3-[1-oxo-7-{2-[(3aR,6aS)-tetrahydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-5-il]etoxi}isoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
 3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-4-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida;
 N-isoxazol-3-il-4-metil-3-[7-(3-morfolin-4-ilpropil)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
 15 N-isoxazol-3-il-4-metil-3-[7-(2-morfolin-4-iletexi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
 3-[7-(2-aminoetoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
 N-isoxazol-3-il-4-metil-3-[1-oxo-7-(2-piperidin-1-iletexi)isoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
 3-[7-[2-[terc-butil(metil)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-etil-4-metilbenzamida;
 3-[7-[2-[isopropil(metil)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
 20 3-[7-[2-[isopropil(metil)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
 3-[7-[2-[isopropil(metil)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-metoxi-4-metilbenzamida;
 N-ciclobutil-3-[7-[2-[isopropil(metil)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-(7-metoxi-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[7-[2-[isopropil(metil)amino]etoxi]-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 25 N-etil-3-[7-[2-[isopropil(metil)amino]etoxi]-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[4-(hidroximetil)-7-metoxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-etil-3-[7-[2-[etil(metil)amino]etoxi]-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 3-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-etil-4-metilbenzamida;
 N-ciclobutil-3-[7-[2-[isopropil(metil)amino]etoxi]-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 30 N-ciclobutil-3-[7-[2-[etil(metil)amino]etoxi]-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida; y
 N-ciclobutil-3-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse mediante cualquier
 proceso conocido por ser aplicable a la preparación de compuestos químicamente relacionados. Los procedimientos
 35 adecuados se ilustran, por ejemplo, en el documento WO 00/55153. Dichos procesos, cuando se usan para preparar
 un nuevo compuesto de fórmula I, se proporcionan como una característica más de la invención y se ilustran
 mediante las siguientes variantes del proceso representativas, en las que a menos que se indique lo contrario, R¹,
 R², R³, R⁴ y R⁵ tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente. Los materiales de
 40 partida necesarios pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales de química orgánica. La preparación
 de dichos materiales de partida se describe junto con las siguientes variantes del proceso representativas y en los

ejemplos adjuntos. Como alternativa, los materiales de partida necesarios pueden obtenerse mediante procedimientos análogos a los ilustrados, que están dentro de la experiencia habitual de un químico orgánico.

(a) Un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, puede prepararse mediante la deshidratación de un compuesto de fórmula II



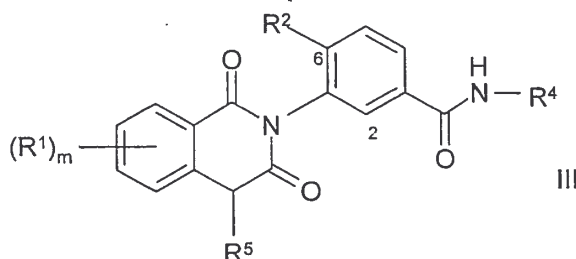
5

con un ácido adecuado, por ejemplo un ácido inorgánico u orgánico, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, acético, trifluoroacético, cítrico o maleico.

La reacción también se realiza preferiblemente en un diluyente o disolvente inerte adecuado, por ejemplo agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona, dimetilsulfóxido o acetona, y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 0 °C a 150 °C, de forma conveniente a 25 °C o cercana.

10

El compuesto de fórmula II puede prepararse mediante la reducción del correspondiente compuesto de fórmula III



III

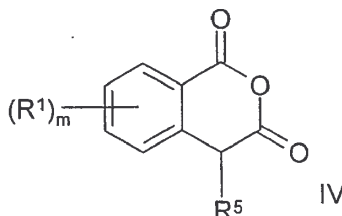
15

con un agente reductor adecuado, por ejemplo, un agente reductor de hidruro metálico, por ejemplo borohidruro de sodio. Pueden encontrarse agentes reductores alternativos en *Advanced Organic Chemistry*, 4ª edición, por Jerry March, publicado por John Wiley & Sons, 1992.

20

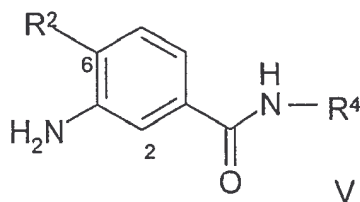
La reacción también se realiza preferiblemente en un diluyente o disolvente inerte adecuado, por ejemplo metanol, etanol, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona, dimetilsulfóxido o acetona, y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 0 °C a 150 °C, de forma conveniente a 25 °C o cercana.

El compuesto de fórmula III puede prepararse mediante la reacción del correspondiente compuesto de fórmula IV



IV

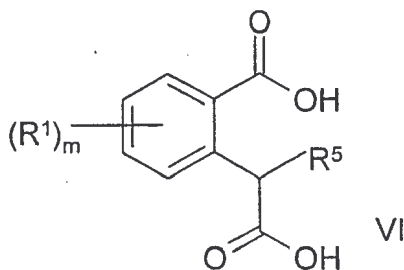
con una anilina de fórmula V



en la que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son como se definió anteriormente en la presente y en la que cualquier grupo funcional se protege si es necesario.

5 La reacción también se realiza preferiblemente en un diluyente o disolvente inerte adecuado, por ejemplo tolueno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona, dimetilsulfóxido o acetona, y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 0 °C a 200 °C, de forma conveniente a 150 °C o cercana.

El compuesto de fórmula IV puede prepararse mediante la ciclación de un derivado reactivo de un compuesto VI



10 en la que R^1 y R^5 son como se definió anteriormente en la presente, y en la que cualquier grupo funcional se protege si es necesario, y:

- (i) eliminar cualquier grupo protector; y
- (ii) opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable.

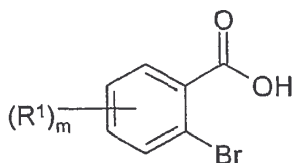
15 Los derivados reactivos adecuados de un compuesto de fórmula VI son, por ejemplo, un haluro de acilo, por ejemplo un cloruro de acilo formado por la reacción del ácido y un cloruro de ácido inorgánico, por ejemplo cloruro de tionilo; un anhídrido mixto, por ejemplo un anhídrido formado por la reacción del ácido y un cloroformiato, tal como cloroformiato de isobutilo; un anhídrido formado por la reacción del ácido y un haluro de acilo, tal como cloruro de acetilo; un éster activo, por ejemplo un éster formado por la reacción del ácido con un fenol, tal como pentafluorofenol, con un éster, tal como trifluoroacetato de pentafluorofenilo, o con un alcohol, tal N-hidroxibenzotriazol; una azida de acilo, por ejemplo una azida formada por la reacción del ácido y una azida, tal como difenilfosforilazida; un cianuro de acilo, por ejemplo un cianuro formado por la reacción de un ácido y un cianuro, tal como cianuro de dietilfosforilo; o el producto de la reacción del ácido y una carbodiimida, tal como dicitlohexilcarbodiimida.

25 La reacción puede realizarse de modo conveniente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo un carbonato, alcóxido, hidróxido o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, etóxido de sodio, butóxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, o una base organometálica, tal como un alquil-litio, por ejemplo n-butil-litio, o un dialquilamino-litio, por ejemplo diisopropilamida de litio, o por ejemplo una base de amina orgánica, tal como por ejemplo piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina o diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno.

30 La reacción también se puede realizar de modo conveniente en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, acético, trifluoroacético, cítrico o maleico.

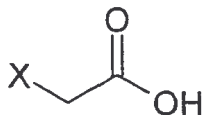
La reacción también se realiza preferiblemente en un diluyente o disolvente inerte adecuado, por ejemplo tolueno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona, dimetilsulfóxido o acetona, y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 0 °C a 200 °C, de forma conveniente a 25 °C o cercana.

35 El compuesto de fórmula VI puede prepararse mediante la reacción de un ácido 2-bromobenzoico de fórmula VII



VII

con un compuesto de fórmula VIII



VIII

5 en la que R⁵ es como se definió anteriormente en la presente, y en la que X es un equivalente de ácido acético activado adecuado, y en la que el grupo carboxi se protege si es necesario, y:

- (i) eliminar cualquier grupo protector; y
- (ii) opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Un equivalente de ácido acético activado adecuado de un compuesto de fórmula VIII es, por ejemplo, un éster malónico protegido, por ejemplo malonato de dimetilo; un éster β-cetónico, por ejemplo acetoacetato de etilo.

10 La reacción puede realizarse de modo conveniente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo un carbonato, alcóxido, hidróxido o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, etóxido de sodio, butóxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, o una base organometálica, tal como un alquil-litio, por ejemplo n-butil-litio, o un dialquilamino-litio, por ejemplo diisopropilamida de litio, o por ejemplo una base de amina orgánica, tal como por

15 ejemplo piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

La reacción también se realiza preferiblemente en un diluyente o disolvente inerte adecuado, por ejemplo tolueno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona, dimetilsulfóxido o un equivalente de ácido acético activado adecuado, y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 0 °C a 200 °C, de forma conveniente a 80 °C o cercana.

20 Las condiciones típicas incluyen el uso de un precursor de un catalizador de un metal de transición adecuado, por ejemplo bromuro de cobre(I). La transformación también puede realizarse utilizando las versiones de yoduro de arilo o de triflato de arilo de un compuesto de fórmula VIII.

25 Los grupos protectores pueden elegirse en general de cualquiera de los grupos descritos en la bibliografía o conocidos por el químico experto según sea apropiado para la protección del grupo en cuestión, y pueden introducirse por métodos convencionales. Los grupos protectores se pueden retirar por cualquier método conveniente como se describe en la bibliografía o como es conocido por el químico experto, según sea apropiado para la retirada del grupo protector en cuestión, eligiéndose dichos métodos de manera que se efectúe la retirada del grupo protector con la mínima alteración de otros grupos en cualquier lugar de la molécula.

30 A continuación se dan ejemplos específicos de grupos protectores en aras de la conveniencia, en los que "inferior", como por ejemplo, en alquilo inferior, significa que el grupo al que se aplica preferiblemente tiene 1-4 átomos de carbono. Se entenderá que estos ejemplos no son exhaustivos. De manera similar, cuando se proporcionen a continuación ejemplos específicos de métodos para la retirada de grupos protectores, éstos no son exhaustivos. El uso de grupos protectores y de métodos de desprotección no mencionados específicamente está, por supuesto, dentro del alcance de la invención.

35 Un grupo protector de carboxi puede ser el resto de un alcohol alifático o arilalifático formador de ésteres o de un silanol formador de ésteres (conteniendo preferiblemente dicho alcohol o silanol 1-20 átomos de carbono). Los ejemplos de grupos protectores de carboxi incluyen grupos alquilo (C1-12) de cadena lineal o ramificada (por ejemplo isopropilo y terc-butilo); grupos alcoxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo metoximetilo, etoximetilo e isobutoximetilo); grupos aciloxi alifático-alquilo inferior (por ejemplo, acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo y pivaloiloximetilo); grupos alcocarboniloxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo y 1-etoxicarboniloxietilo); grupos aril-alquilo inferior (por ejemplo, bencilo, p-metoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, bencidrido y ftalidilo); grupos tri(alquilo inferior)sililo (por ejemplo, trimetilsililo y terc-butildimetilsililo); grupos tri(alquilo inferior)silil-alquilo inferior (por ejemplo trimetilsililetilo); y grupos alquenilo (C2-6) (por ejemplo, alilo y viniletilo). Los

40

métodos particularmente apropiados para la retirada de grupos protectores de carboxilo incluyen, por ejemplo, hidrólisis catalizada por ácidos, bases, metales o enzimas.

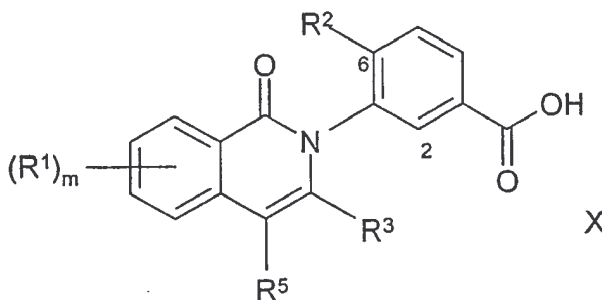
5 Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen grupos alquilo inferior (por ejemplo, *terc*-butilo), grupos alqueno inferior (por ejemplo, alilo); grupos alcanilo inferior (por ejemplo, acetilo); grupos alcoxi inferior-carbonilo (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo); grupos alqueno inferior-carbonilo (por ejemplo, aliloxicarbonilo); grupos aril-alcoxi inferior-carbonilo (por ejemplo, benzoiloxicarbonilo, *p*-metoxibenciloxicarbonilo, *o*-nitrobenciloxicarbonilo, *p*-nitrobenciloxicarbonilo); grupos tri-alquil inferior-sililo (por ejemplo trimetilsililo y *terc*-butildimetilsililo) y grupos aril-alquilo inferior (por ejemplo, bencilo).

10 Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen formilo, grupos aralquilo (por ejemplo, bencilo y bencilo sustituido, por ejemplo, *p*-metoxibencilo, nitrobencilo y 2,4-dimetoxibencilo y trifenilmetilo); grupos di-*p*-anisilmetilo y furilmetilo; alcoxi inferior-carbonilo (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo); alqueno inferior-carbonilo (por ejemplo, aliloxicarbonilo); grupos aril-alcoxi inferior-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, *p*-metoxibenciloxicarbonilo, *o*-nitrobenciloxicarbonilo, *p*-nitrobenciloxicarbonilo); trialkilsililo (por ejemplo, trimetilsililo y *terc*-butildimetilsililo); alquilideno (por ejemplo, metilideno); grupos bencilideno y bencilideno sustituido.

15 Los métodos apropiados para la retirada de grupos protectores de hidroxilo y amino incluyen, por ejemplo, una hidrólisis catalizada por ácidos, bases, metales o enzimas para grupos tales como *p*-nitrobenciloxicarbonilo, una hidrogenación para grupos tales como bencilo, y de modo fotolítico para grupos tales como *o*-nitrobenciloxicarbonilo.

20 Se remite al lector a *Advanced Organic Chemistry*, 4ª edición, de Jerry March, publicado por John Wiley & Sons 1992, para una guía general sobre los reactivos y las condiciones de reacción. Se remite al lector a *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª edición, de Green et al., publicado por John Wiley & Sons, para una guía general sobre grupos protectores.

(b) Un compuesto de fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse haciendo reaccionar un ácido carboxílico de fórmula X o su derivado reactivo como se definió anteriormente en la presente,



25 con una amina de fórmula XI,



bajo condiciones de formación de enlaces amida convencionales según se definió anteriormente en la presente, en la que los grupos variables son como se definió anteriormente en la presente, y en la que cualquier grupo funcional se protege si es necesario, y:

30 (i) eliminar cualquier grupo protector; y

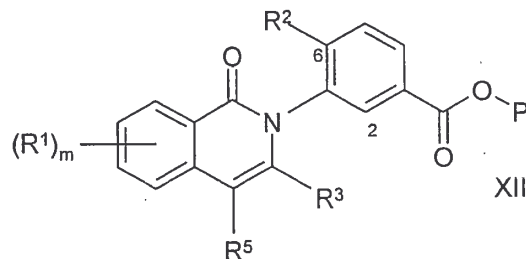
(ii) opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable.

La reacción se realiza preferiblemente en presencia de una base adecuada según se definió anteriormente en la presente. La reacción se realiza preferiblemente en un diluyente o disolvente inerte adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano, cloruro de metileno, 1,2-dimetoxietano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidín-2-ona, dimetilsulfóxido o acetona, y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de -78 °C a 150 °C, de forma conveniente a temperatura ambiente o cercana.

40 De forma típica, se emplea un reactivo de acoplamiento de carbodiimida en presencia de un disolvente orgánico (preferiblemente un disolvente orgánico aprótico polar anhidro) a una temperatura no extrema, por ejemplo en la región de -10 °C a 40 °C, de forma típica a una temperatura ambiente de aproximadamente 20 °C. Otras condiciones típicas incluyen activar el grupo carboxi del compuesto de fórmula X, por ejemplo mediante un tratamiento con un reactivo de halógeno (por ejemplo cloruro de oxalilo o tionilo) para formar un haluro de acilo en un disolvente orgánico a temperatura ambiente, y después hacer reaccionar el compuesto activado con la amina de fórmula VI.

Puede prepararse un ácido carboxílico de fórmula X mediante una desprotección bajo condiciones convencionales, según se definió anteriormente en la presente, del correspondiente compuesto de carboxi protegido de fórmula XII,

en la que P es un grupo protector de carboxi, según se definió anteriormente en la presente. De forma típica, esta transformación se logra utilizando una disolución acuosa de hidróxido de sodio o metóxido de sodio anhidro en un medio alcohólico, tal como metanol en la región de 40-65 °C para producir la sal carboxilato. El ácido carboxílico deseado X se recupera mediante la adición de un ácido acuoso, de forma típica ácido clorhídrico diluido.



5

(c) Un compuesto de fórmula I, en la que un sustituyente sobre R¹ o R⁴ es alcoxi(C1-6) o alcoxi(C1-6) sustituido, alquilamino(C1-6) o di-[alquil (C1-6)]amino, puede prepararse mediante la alquilación, de forma conveniente en presencia de una base adecuada, tal como se definió anteriormente en la presente, de un compuesto de fórmula I, en la que un sustituyente sobre R¹ o R⁴ es hidroxilo o amino según sea apropiado.

10 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un diluyente o disolvente inerte adecuado, por ejemplo un disolvente halogenado, tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático, tal como tolueno, o un disolvente aprótico dipolar, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. La reacción se lleva a cabo de forma conveniente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 10 °C a 150 °C, preferiblemente en el
15 intervalo de 20 °C a 80 °C.

Un agente alquilante adecuado es, por ejemplo, cualquier agente conocido en la técnica para la alquilación de hidroxilo a alcoxi o a alcoxi sustituido, o para la alquilación de amino a alquilamino o a alquilamino sustituido, por ejemplo, un haluro de alquilo o haluro de alquilo sustituido, por ejemplo un cloruro, bromuro o yoduro de alquilo (1-6C) o un cloruro, bromuro o yoduro de alquilo (1-6C) sustituido, en presencia de una base adecuada tal como se definió anteriormente en la presente, en un disolvente o diluyente inerte adecuado, tal como se definió anteriormente en la presente, y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 10 °C a 140 °C, de forma conveniente a la temperatura ambiente o cercana.

(d) Un compuesto de fórmula I, en la que un sustituyente sobre R¹ o R⁴ es amino, alquilamino(C1-6) o di-[alquil(C1-6)]amino, puede prepararse mediante la reacción, de forma conveniente en presencia de una base adecuada según se definió anteriormente en la presente, de un compuesto de fórmula I, en la que un sustituyente sobre R¹ o R⁴ es un grupo saliente adecuado con una amina apropiada.

Un grupo saliente adecuado es, por ejemplo, un grupo halógeno, tal como flúor, cloro o bromo, a grupo alcansulfonilo(C1-6), tal como metansulfonilo, o un grupo arilsulfonilo, tal como 4-toluensulfonilo.

La reacción se lleva a cabo de modo conveniente en presencia de un diluyente o vehículo inerte adecuado, tal como se definió anteriormente en la presente, y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 20 °C a 200 °C, de modo conveniente en el intervalo de 75 °C a 150 °C.

Los siguientes ensayos biológicos y ejemplos sirven para ilustrar la presente invención.

Ensayos biológicos

Los siguientes ensayos pueden utilizarse para medir los efectos inhibidores de la quinasa p38, inhibidores de TNF y antiartríticos de los compuestos de fórmula I:

Ensayo enzimático in vitro

Se evaluó la capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la enzima quinasa p38. Se determinó la actividad del compuesto de ensayo contra cada una de las isoformas p38 α y p38 β de la enzima.

Se aisló MKK6 recombinante humana (GenBank nº de registro G1209672) a partir de Image clon 45578 (Genomics, 1996, 33, 151) y se utilizó para producir proteína en forma de una proteína de fusión de GST en un vector pGEX utilizando procedimientos análogos a los descritos en J. Han et al., Journal of Biological Chemistry, 1996, 271, 2886-2891. La p38 α (GenBank nº de registro G529039) se aisló mediante amplificación por PCR de ADNc linfoblastoide humano (GenBank nº de registro GM1416) utilizando oligonucleótidos diseñados para los extremos 5' y 3' del gen de p38 α humano utilizando procedimientos análogos a los descritos en J. Han et al., Biochimica et Biophysica Acta, 1995, 1265, 224-227; y Y. Jiang et al., Journal of Biological Chemistry, 1996, 271, 17920-17926. La proteína p38 α se expresó en E. coli en un vector PET. Se produjo p38 α recombinante humana como una proteína 5' c-myc, marcada

45

en 6His. El MKK6 y la proteína p38 α se purificaron utilizando protocolos convencionales: el GST MKK6 se purificó utilizando una columna de glutatión Sepharose, y la proteína p38 α se purificó utilizando columnas de quelado de níquel. La proteína p38 β recombinante humana (SAPK2b/p38 β 2) se obtuvo del profesor Philip Cohen, MRC Protein Phosphorylation Unit, University of Dundee, Escocia.

- 5 Las enzimas p38 se activaron antes del uso mediante una incubación con MKK6. El MKK6 expresado en *E. coli* inactivado retuvo la suficiente actividad para activar totalmente ambas isoformas de p38. Brevemente, MKK6 (5 μ l de 12 mg/ml) se incubó con p38 α (50 μ l de 10mg/ml) durante 3 horas a 30 °C en "tampón quinasa" [550 μ l; tampón a pH 7,4 que comprende Tris HCl (50 mM), EGTA (0,1 mM), ortovanadato de sodio (0,1 mM) y β -mercaptoetanol (al 0,1%)], Mg [75 μ l de Mg(OCOCH₃)₂ 100 mM] y ATP (75 μ l de 1 mM). El incubado de activación para p38 β fue similar
10 al anterior, excepto que contenía enzima p38 β (82 μ l a 3,05 mg/ml) y 518 μ l de "tampón quinasa". Los incubados de activación de p38 α y p38 β se utilizaron frescos o se dividieron en partes alícuotas y se conservaron a -80 °C.

- El compuesto de ensayo se solubilizó en DMSO (10 mM) y se realizaron diluciones en serie 1:3 serial en DMSO en placas de polipropileno (Costar 3365). Las diluciones del compuesto entonces se diluyeron 1:10 en "tampón quinasa" y se trasladaron 10 μ l a una placa de ensayo de microvaloración (Costar 3596). Los pocillos control
15 contenían 10 μ l (dilución 1:10 en tampón quinasa) de DMSO. Entonces se añadió una "mezcla del ensayo de quinasa" [30 μ l; que comprende proteína básica de mielina (Sigma M-1891; 0,5 ml de una disolución 6,66 mg/ml en "tampón quinasa"), enzima p38 α activada (3,8 μ l) y "tampón quinasa" (2,55 ml)]. Los pocillos control en cada placa contenían la anterior "mezcla del ensayo de quinasa" (replicados n = 6) o contenían la "mezcla del ensayo de quinasa" en la que la enzima p38 activada fue sustituida por tampón quinasa (replicados n = 6). Entonces se añadió
20 "ATP marcado" a todos los pocillos [10 μ l; que comprende ATP 50 μ M, ³³P ATP 5 μ Ci (Amersham International nº de catálogo AH9968) y Mg(OCOCH₃)₂ 50 mM]. Para p38 β , se incluyeron 7,6 μ l de enzima p38 β activada en la "mezcla del ensayo de quinasa". La concentración final del compuesto de ensayo era de 2,4 μ M-0,001 μ M (replicados n = 2). Se incubaron placas de microvaloración a temperatura ambiente (con agitación suave) durante 60 minutos y la reacción se detuvo mediante la adición de ácido trifluoroacético al 20% (TCA) (50 μ l). La proteína precipitada se capturó sobre placas de filtro (PerkinElmer 6005174) utilizando un recolector Packard Filtermate (lavado de TCA al 2%) que entonces se secó durante la noche y se añadieron 25 μ l de MICROSCINT O (Packard 06013611) a cada pocillo. Las placas se contaron en un contador de centelleo Top Count. Se generaron curvas de dosis-respuesta
25 utilizando un paquete de análisis de datos automático en el laboratorio y un paquete de ajuste de curva Origin.

Ensayos basados en células in vitro

(i) PBMC

Se evaluó la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la producción de TNF α utilizando células mononucleares de sangre periférica humana que sintetizan y segregan TNF α cuando se estimulan con lipopolisacárido (LPS).

- Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) a partir de sangre humana heparinizada (10 unidades/ml de heparina) mediante una centrifugación de densidad (Lymphoprep[™]; Axis Shield 1114545). Se resuspendieron células mononucleares en "medio de cultivo" [medio RPMI 1640 (Sigma R0883) que contiene 50 unidades/ml de penicilina, 50 μ g/ml de estreptomina (Sigma P4458) y glutamina 2 mM (Sigma G7513)]
35 suplementado con suero AB humano inactivado con calor al 1% (Sigma H-1513)]. Los compuestos se solubilizaron en DMSO (Sigma D2650) a una concentración de 20 mM, se diluyeron 1:100 en "medio de cultivo" y se realizaron diluciones en serie en "medio de cultivo" que contenía DMSO al 1%. Se incubaron PBMC (2,2 x 10⁵ células en 160 μ l de medio de cultivo) con 20 μ l de concentraciones variables de compuesto de ensayo (cultivos por duplicado) o 20 μ l de medio de cultivo que contenía DMSO al 1% (pocillos control) durante 30 minutos a 37 °C en un incubador humidificado (CO₂ al 5%/aire al 95%) (Coming 3595; placas de cultivo de tejidos de fondo plano de 96 pocillos). Se añadieron 20 μ l de lipopolisacárido [LPS *E. coli* 0111:B4 (Sigma L-2630), concentración final 0,1 μ g/ml] solubilizado
40 en "medio de cultivo" a los pocillos apropiados. Se añadieron 20 μ l de medio de cultivo a los pocillos control "sólo con medio". Se incluyeron seis controles de "sólo con LPS" y seis de "sólo con medio" en cada placa de 96 pocillos.

- El compuesto de ensayo se ensayó para la actividad inhibidora de TNF α a lo largo de un intervalo de concentración de dosis final de 20 μ M-0,0001 μ M. Cada ensayo incluye un inhibidor de TNF α conocido, es decir, el inhibidor de p38 MAPK, SB203580 (Lee, J.C., et al. (1994), Nature, 372, p. 739-746). Las placas se incubaron durante 24 horas a 37 °C (incubador humidificado) después de lo cual se retiraron 100 μ l del sobrenadante de cada pocillo y se conservaron a -80 °C (placas de fondo redondo de 96 pocillos; Coming 3799). Se determinaron los niveles de TNF α en cada muestra utilizando una ELISA de TNF α humana (utilizando anticuerpos apareados de R&D Systems, MAB610 y BAF210).

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{(\text{sólo con LPS} - \text{sólo con medio}) - (\text{concentración de ensayo} - \text{sólo con medio})}{(\text{sólo con LPS} - \text{sólo con medio})} \times 100$$

55

(ii) Sangre humana completa

También se evaluó la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la producción de TNF α en un ensayo de sangre completa humana. La sangre completa humana segrega TNF α cuando se estimula con LPS.

- 5 Se obtuvo sangre humana heparinizada (10 unidades/ml) de voluntarios. Se añadieron 160 μ l de sangre completa a placas de fondo redondo de 96 pocillos (Corning 3799). Los compuestos se solubilizaron en DMSO a una concentración de 10 mM, se diluyeron 1:100 en "medio de cultivo" [medio RPMI 1640 (Sigma) que contenía penicilina 50 unidades/ml, estreptomocina 50 μ g/ml y glutamina 2 mM] y posteriormente se realizaron diluciones en serie en medio de cultivo que contenían DMSO al 1%. Se añadieron 20 μ l de cada concentración de ensayo a los pocillos apropiados (cultivos por triplicado) (intervalo de concentración de dosis final de 10 μ M-0,0001 μ M). Se añadieron 20 μ l de medio de cultivo RPMI que contenía DMSO al 1% a los pocillos control.
- 10 Las placas se incubaron durante 30 minutos a 37 °C (incubador humidificado), antes de la adición de 20 μ l de LPS (concentración final 10 μ g/ml). El medio de cultivo se añadió a los pocillos control. Se incluyeron seis controles de "sólo con LPS" y seis de "sólo con medio" en cada placa. Se incluyó un inhibidor de la síntesis/secreción de TNF α en cada ensayo. Las placas se incubaron durante 6 horas a 37 °C (incubador humidificado). Las placas se centrifugaron (2000 rpm durante 10 minutos) y se retiraron 80 μ l de plasma y se conservaron a -80 °C (placas Coming 3799). Se midieron los niveles de TNF α mediante ELISA utilizando anticuerpos apareados de R&D Systems (n $^{\circ}$ de catálogo MAB610 y BAF210).

Evaluación *in vivo*

- 20 Se evaluó la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la síntesis de TNF α *in vivo* en un modelo de exposición a lipopolisacárido de rata (LPS). Brevemente, el compuesto se dosificó por vía oral (30-0,1 mg/kg en DMSO al 20% (Sigma D-2650)/PEG 400 al 60% (Fisher Scientific P/3676/08)/agua desionizada estéril al 20%; 5 animales por grupo) a ratas hembra Wistar Alderley Park (AP) (100-150 g) en momentos del tiempo apropiados antes de la exposición a LPS. Los animales control (10 por grupo) recibieron sólo vehículo. Se administró LPS (LPS E. coli 0111:B4 ; Sigma L-2630) por vía intravenosa (30 μ g en 0,2 ml de disolución salina fisiológica estéril (Phoenix Pharma Ltd). Se obtuvo sangre 60 minutos después de los animales anestesiados, y se aisló el suero después de una incubación durante 2 horas a temperatura ambiente (microtubos de 1 ml del separador de suero Sarstedt, ref. 41.1500.005) y de una centrifugación. Las muestras de suero se conservaron a -20 °C antes de la determinación del contenido en TNF α mediante ELISA (R&D Systems ; MAB510, anticuerpo primario anti-TNF α de rata, y BAF510, anticuerpo secundario anti-TNF α de rata biotinilado). El porcentaje de inhibición del TNF α se calculó:

$$100 - [\text{tratado con el compuesto/control de LPS} \times 100]$$

30 Ensayo como un agente antiartrítico

El compuesto se ensayó para la actividad en un modelo de artritis inducida por la pared celular estreptocócica en ratas (SCW) [para mayor información, véase Carlson, R.P. y Jacobsen, P.B. (1999) Comparison of adjuvant and streptococcal cell-wall-induced arthritis in the rat, en *In Vivo Models of Inflammation*, eds. Morgan, D.W. y Marshall, L.A., Birkhauser Verlag, Basilea, Suiza].

- 35 Brevemente, ratas Lewis hembra (160-180 g) se sensibilizaron mediante una inyección intraarticular de 5 μ g de pared celular estreptocócica (Lee Labs, PG-PS 100P) en 20 μ l de disolución salina fisiológica estéril en el tobillo izquierdo. Se evaluó la respuesta 3 días después y los animales se aleatorizaron. Se indujo la artritis 21 días después de la sensibilización (denominado día 0) mediante una inyección intravenosa de 100 μ g de SCW (en 500 μ l de disolución salina fisiológica estéril). El compuesto se dosificó por vía oral (50-1 mg/kg una vez diaria) (4 ml/kg) antes (día -1) o después (día +1) de la aparición de la enfermedad (10 animales por grupo de ensayo; vehículo, HPMC al 0,5% (en p/v) y polisorbato 80 al 0,1% (en p/v)). Los animales control (n = 10) recibieron sólo vehículo. También se incluyeron animales control "no inducidos" que se dosificaron con vehículo (5 animales por grupo). Los animales se pesaron diariamente desde el día -1 y se midieron los diámetros de los tobillos con un calibrador Vernier diariamente desde el día -1. Al finalizar el día 6, se retiraron las extremidades traseras izquierdas y se fijaron en formaldehído al 10% para la evaluación histológica.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de fórmula I varían con el cambio estructural según se espera, en general un compuesto de la fórmula produce una inhibición mayor que 50% de p38 α y/o p38 β a concentraciones menores que 1 μ M. No se observó toxicidad fisiológicamente inaceptable a la dosis eficaz para los compuestos ensayados de la presente invención.

- 50 Según otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 55 Según otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por citoquinas, que comprende un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para un uso oral (por ejemplo, como comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para un uso tópico (por ejemplo, como cremas, pomadas, geles o disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para la administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para la administración parenteral (por ejemplo, como una disolución acuosa u oleosa, estéril, para la dosificación intravenosa, subcutánea, o intramuscular, o como supositorio para dosificación rectal).
- Las composiciones de la invención pueden obtenerse por procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, muy conocidos en la técnica. Así, las composiciones destinadas a un uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.
- La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única variará necesariamente dependiendo del hospedante tratado y de la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos contendrá en general, por ejemplo, de 0,5 mg a 0,5 g de agente activo mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que puede variar desde aproximadamente 5% a aproximadamente 98% en peso de la composición total.
- El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de fórmula I de la invención variará por supuesto según la naturaleza y gravedad de los trastornos, la edad y el sexo del animal o paciente, y la vía de administración, según principios de medicina bien conocidos.
- En el uso de un compuesto de fórmula I para fines terapéuticos o profilácticos se administrará en general de manera que se reciba una dosis diaria en el intervalo de, por ejemplo, 0,5 mg a 75 mg por kg de peso corporal, administrada si es necesario en dosis divididas. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se emplee una vía parenteral. Así, por ejemplo, para la administración intravenosa, se usará en general una dosis en el intervalo de, por ejemplo, 0,5 mg a 30 mg por kg de peso corporal. De manera similar, para la administración por inhalación, se usará una dosis en el intervalo de, por ejemplo, 0,5 mg a 25 mg por kg de peso corporal. Sin embargo se prefiere la administración oral, en particular en forma de comprimidos. En general, las formas de dosificación unitarias contendrán de aproximadamente 1 mg a 500 mg de un compuesto de esta invención.
- Según otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo del ser humano o del animal mediante terapia.
- Según otro aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento.
- Según otro aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de trastornos médicos mediados por citoquinas.
- Un método para tratar enfermedades o trastornos médicos mediados por citoquinas puede comprender administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable.
- Un método para tratar una enfermedad o trastorno médico mediado por citoquinas puede comprender administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad inhibidora de citoquinas de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable.
- Un método para tratar una enfermedad o trastorno médico mediado por la producción o por el efecto de citoquinas puede comprender administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad inhibidora de citoquinas de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable.
- Un método para inhibir la producción o el efecto de un citoquina en un animal de sangre caliente que lo necesite puede comprender administrar a un animal de sangre caliente una cantidad inhibidora de la quinasa p38 de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos médicos mediados por TNF, IL-1, IL-6 o IL-8.
- Un método para tratar enfermedades o trastornos médicos mediados por TNF, IL-1, IL-6 o IL-8 puede comprender administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos médicos mediados por TNF.

Un método para tratar enfermedades o trastornos médicos mediados por TNF puede comprender administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para su uso en inhibir TNF, IL-1, IL-6 o IL-8.

- 5 Un método para inhibir TNF, IL-1, IL-6 o IL-8 puede comprender administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para su uso en inhibir TNF.

- 10 Un método para inhibir TNF puede comprender administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos médicos mediados por la quinasa p38.

- 15 Un método para tratar enfermedades o trastornos médicos mediados por la quinasa p38 puede comprender administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto inhibitor de la quinasa p38.

- 20 Un método para proporcionar un efecto inhibitor de la quinasa p38 puede comprender administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad del intestino inflamatoria, la esclerosis múltiple, el SIDA, el choque séptico, la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad cardíaca isquémica o la psoriasis.

- 25 Un método para tratar la artritis reumatoide, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad del intestino inflamatoria, la esclerosis múltiple, el SIDA, el choque séptico, la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad cardíaca isquémica o la psoriasis puede comprender administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable.

- 30 Se puede usar un compuesto de fórmula I en combinación con otros fármacos y terapias usados en el tratamiento de estados de enfermedad que se beneficiarían de la inhibición de citoquinas, en particular de TNF e IL-1. Por ejemplo, puede usarse un compuesto de fórmula I en combinación con fármacos y terapias usadas en el tratamiento de la artritis reumatoide, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad del intestino inflamatoria, la esclerosis múltiple, el SIDA, el choque séptico, la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad cardíaca isquémica, la psoriasis y otros estados de enfermedad mencionados anteriormente en la presente.

- 35 Por ejemplo, en virtud de su capacidad para inhibir citoquinas, un compuesto de fórmula I es valioso para el tratamiento de ciertas enfermedades inflamatorias y no inflamatorias que se tratan actualmente con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) inhibitor de la ciclooxigenasa, tal como indometacina, cetorolaco, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, sulindaco, tolmetina y piroxicam. La coadministración de un compuesto de fórmula I de la presente invención con un AINE puede dar como resultado una reducción de la cantidad de este último agente necesaria para producir un efecto terapéutico. Con ello se reduce la posibilidad de efectos secundarios adversos del AINE, tales como efectos gastrointestinales. Así, según otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, en conjunción o mezcla con un agente antiinflamatorio no esteroideo inhibitor de la ciclooxigenasa, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 40 Se puede usar también un compuesto de fórmula I con agentes antiinflamatorios, tales como un inhibitor de la enzima 5-lipoxigenasa.

- 45 Se puede usar también un compuesto de fórmula I para el tratamiento de enfermedades tales como la artritis reumatoide en combinación con agentes antiartríticos, tales como oro, metotrexato, esteroides y penicilamina, y en enfermedades tales como la osteoartritis en combinación con esteroides.

Se puede administrar también un compuesto de fórmula I en enfermedades degradativas, por ejemplo osteoartritis, con agentes condroprotectores, antidegradativos y/o reparadores, tales como Diacerhein, formulaciones de ácido hialurónico, tales como Hyalan, Rumalon, Arterparon y sales de glucosamina, tales como Antril.

Se puede usar también un compuesto de fórmula I para el tratamiento del asma en combinación con agentes antiasmáticos, tales como esteroides, broncodilatadores y antagonistas de leucotrieno.

5 En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y rinitis alérgica se puede combinar un compuesto de la presente invención con agentes tales como inhibidores de TNF- α , tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (tales como Remicade, CDP-870 y D.sub2.E.sub7.) y moléculas de inmunoglobulina receptoras de TNF (tales como Enbrel.reg.), inhibidores de COX-1/COX-2 no selectivos (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos, tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, pirazonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina), inhibidores de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y etoricoxib), metotrexato en baja dosis, lefunomida; ciclesonida; hidroxiclo-roquina, d-penicilamina, auranofina u oro por vía parenteral u oral.

15 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de fórmula I junto con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o un antagonista de la proteína activadora de la lipoxigenasa (FLAP), tal como zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; *N*-(5-sustituido)-tiofen-2-alquilsulfonamidas; 2,6-di-*terc*-butilfenilhidrazonas; metoxitetrahidropiranos, tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; compuestos de 2-ciano-naftaleno sustituidos con piridinilo, tales como L-739.010; compuestos de 2-cianoquinolina, tales como L-746.530; compuestos de indol y quinolina, tales como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

20 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de fórmula I junto con un antagonista del receptor para leucotrienos LTB.sub4., LTC.sub4., LTD.sub4., y LTE.sub4. seleccionados del grupo que consiste en las fenotiazin-3-onas, tales como L-651,392; compuestos de amidino, tales como CGS-25019c; benzoxalaminas, tales como ontazolast; bencencarboximidamidas, tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 25 7195.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de fórmula I junto con un inhibidor de la PDE4, que incluye inhibidores de la isoforma PDE4D.

30 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de fórmula I junto con antihistamínicos antagonistas del receptor H.sub1., tales como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina, y clorfeniramina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de fórmula I junto con un gastroprotector antagonista del receptor H.sub2.

35 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de fórmula I junto con un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista de adrenoceptores α .sub1. y α .sub2., tales como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, e clorhidrato de etilnorepinefrina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de fórmula I junto con agentes anticolinérgicos, tales como bromuro de ipratropio; bromuro de tiotropio; bromuro de oxitropio; pirenzepina; y telenzepina.

40 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de fórmula I junto con agonistas de adrenoceptores β .sub1. a β .sub4., tales como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, y pirbuterol; o metilxantaninas, que incluyen teofilina y aminofilina; cromoglicato de sodio; o antagonista de los receptores muscarínicos (M1, M2 y M3).

45 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de fórmula I junto con un compuesto mimético del factor del crecimiento similar a la insulina de tipo I (IGF-1).

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de fórmula I junto con un glucocorticoide inhalado con efectos secundarios sistémicos reducidos, tales como prednisona, prednisolona, flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona y furoato de mometasona.

50 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de fórmula I junto con un inhibidor de metaloproteasas de matriz (MMP), es decir, las estromelisinias, las colagenasas y las gelatinasas, así como la agrecanasa; en especial colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), estromelisina-3 (MMP-11) y MMP-12.

55 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de fórmula I junto con otros moduladores de la función de receptores de quimioquinas, tales como CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3,

CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de fórmula I junto con agentes antivirales, tales como Viracept, AZT, aciclovir y famciclovir, y compuestos antisépticos, tales como Valant.

- 5 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de fórmula I junto con agentes cardiovasculares, tales como bloqueantes del canal de calcio, agentes disminuidores de lípidos, tales como estatinas, fibratos, beta-bloqueantes, inhibidores de la Eca, antagonistas del receptor de la angiotensina 2, e inhibidores de la agregación plaquetaria.

- 10 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de fórmula I junto con agentes para el SNC, tales como antidepresivos (como sertralina), fármacos antiparkinsonianos (tales como deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB, tales como selegina y rasagilina, inhibidores de comP, tales como Tasmart, inhibidores de A-2, inhibidores de la reabsorción de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal), y fármacos anti-Alzheimer, tales como donepezil, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofina o metrifonato.

- 15 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de fórmula I junto con (i) inhibidores de la triptasa; (ii) antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF); (iii) inhibidores de enzimas convertoras de interleuquinas (ICE); (iv) inhibidores de IMPDH; (v) inhibidores de moléculas de adhesión, que incluyen antagonistas de VLA-4; (vi) catepsinas; (vii) inhibidores de MAP quinasa; (viii) inhibidores de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa; (ix) antagonistas del receptor de quinina-B.sub1. y B.sub2. ; (x) agentes antigotosos, por ejemplo, colchicina; (xi) inhibidores de la xantina-oxidasa, por ejemplo, alopurinol; (xii) agentes uricosúricos, por ejemplo, probenecida, sulfipirazona y benzbromarona; (xiii) secretagogos de la hormona del crecimiento; (xiv) factor del crecimiento transformante (TGFβ); (xv) factor del crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) factor del crecimiento de fibroblastos, por ejemplo, factor del crecimiento de fibroblastos básico (bFGF); (xvii) factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) antagonistas del receptor NK.sub1. y NK.sub3. de taquiquinina, seleccionados del grupo que consiste en NKP-608C, SB-233412 (talnetant), y D-4418; (xx) inhibidores de elastasa seleccionados del grupo que consiste en UT-77 y ZD-0892; (xxi) inhibidores de enzimas convertoras de TNF (TACE); (xxii) inhibidores de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS); o (xxiii) molécula quimiotáctica homóloga de receptores expresada en células TH2 (antagonistas CRTH2).

- 30 Se puede usar también un compuesto de fórmula I en combinación con agentes para la osteoporosis, tales como roloxifeno, droloxifeno, lasofoxifeno o fosomax y agentes inmunosupresores, tales como FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina, y metotrexato.

- 35 Se puede usar también un compuesto de fórmula I en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de la osteoartritis. Los agentes adecuados para usarse en combinación incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos habituales (en lo sucesivo AINE), tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos, tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos, tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, pirazonas, tales como fenilbutazona, salicilatos, tales como aspirina, inhibidores de la COX-2, tales como celecoxib, valdecoxib, rofecoxib y etoricoxib, analgésicos y terapias intraarticulares, tales como corticosteroides y ácidos hialurónicos, tales como Hyalgan y Synvisc, y antagonistas del receptor P2X7.

- 40 Se puede usar también un compuesto de fórmula I en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento del cáncer. Los agentes adecuados para usarse en combinación incluyen:

- (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostazas nitrogenadas, melfalán, clorambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas, como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea, gemcitabina y paclitaxel (Taxol®); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo vinca-alcaloides, tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides como taxol y taxótero); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas, tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

- (ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e yodoxifeno), reguladores negativos de receptores de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5α-reductasa, tales como finasterida;

- (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasas, como marimastato e inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno de uroquinasa);

- (iv) inhibidores de la función del factor del crecimiento, por ejemplo dichos inhibidores incluyen anticuerpos del factor del crecimiento, anticuerpos del receptor del factor del crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [HerceptinTM] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor del crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor del crecimiento derivado de plaquetas y por ejemplo, inhibidores de la familia del factor del crecimiento de hepatocitos;
- (v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor del crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo del factor del crecimiento celular endotelial antivascular bevacizumab [AvastinTM], compuestos tales como los descritos en las solicitudes de patente internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha\beta_3$ y angiostatina);
- (vi) agentes que causan daño vascular, tales como Combretastatina A4 y los compuestos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO00/40529, WO 00/41669, WO01/92224, WO02/044 y WO02/08213;
- (vii) terapias antisentido, por ejemplo las que están dirigidas a las dianas indicadas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- (viii) estrategias de terapia génica, que incluyen por ejemplo estrategias para reemplazar genes anormales, tales como p53 anormal o BRCA1 o BRCA2 anormal, estrategias de GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a genes), tales como las que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y estrategias para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y
- (ix) estrategias de inmunoterapia, que incluyen por ejemplo estrategias ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como la transfección con citoquinas, tales como interleuquina 2, interleuquina 4, o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, estrategias para disminuir la anergia de células T, estrategias que emplean células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, estrategias que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas, y estrategias que usan anticuerpos antiidiotípicos.
- Si se formulan como una dosis fija, dichas combinaciones de productos usan un compuesto de fórmula I dentro del intervalo de dosificación descrito en la presente, y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado. Se contempla el uso secuencial cuando una formulación de combinación no es adecuada.
- Aunque un compuesto de fórmula I es principalmente valioso como un agente terapéutico para utilizarse en animales de sangre caliente (incluyendo al ser humano) también es útil siempre que se requiera inhibir los efectos de citoquinas. Así, es útil como patrón farmacológico para utilizarse en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.
- La invención será ilustrada a continuación mediante los siguientes ejemplos no limitantes, en los que, a menos que se indique lo contrario:
- (i) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo 17 °C a 25 °C, y bajo una atmósfera de un gas inerte, tal como argón, a menos que se indique lo contrario;
- (ii) las evaporaciones se llevaron a cabo mediante evaporación rotaria al vacío y los procedimientos de preparación se llevaron a cabo después de la eliminación de los sólidos residuales mediante filtración;
- (iii) la cromatografía en columna (por el procedimiento de resolución rápida) y la cromatografía líquida de media presión (MPLC) se llevaron a cabo en sílice Kieselgel de Merck (art. 93 85) o en sílice de fase inversa de Merck Lichroprep RP-18 (art. 9303) obtenida en E. Merck, Darmstadt, Alemania, o la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) se llevó a cabo en sílice de fase inversa C18, por ejemplo en una columna Dynamax C-18 60Å preparativa de fase inversa;
- (iv) los rendimientos se proporcionan sólo para ilustrar y no son necesariamente los máximos que se pueden conseguir;
- (v) la estructura de un compuesto de fórmula I de la invención se confirmó mediante resonancia magnética nuclear (RMN) y técnicas espectrales de masas; los datos espectrales de masa por bombardeo con átomos rápidos (FAB) se obtuvieron utilizando un espectrómetro Platform y, cuando resulte apropiado, se recogieron los datos de iones positivos o los datos de iones negativos; los valores de desplazamiento químico de RMN se midieron en la escala delta [los espectros de resonancia magnética de protón se determinaron utilizando un

espectrómetro Varian Gemini 2000 que funciona a una fuerza de campo de 300 MHz o un espectrómetro Bruker AM250 que funciona a una fuerza de campo de 250 MHz]; se utilizaron las abreviaturas siguientes: s, singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; a, ancho;

5 (vi) los puntos de fusión no están corregidos y se determinaron utilizando un aparato automático para determinar el punto de fusión Mettler SP62 o un aparato con baño de aceite; y

(vii) se utilizaron las abreviaturas siguientes:

BINAP	(±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
10 DMSO	dimetilsulfóxido
EDAC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HOBt	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
THF	tetrahidrofurano

15 Ejemplo 1

***N*-ciclopropil-3-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzamida**

Se agitaron *N*-ciclopropil-3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzamida (0,16 g), clorhidrato del cloruro de 2-dimetilaminoetilo (87 mg), carbonato de potasio (0,65 g), y yoduro de sodio (7 mg) en acetona (8 ml) a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, los sólidos se lavaron con acetona y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una disolución de NaOH 2 N, salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. Una purificación mediante una cromatografía en columna sobre una columna de sílice, eluyendo con metanol al 10%/acetato de etilo + disolución de amoníaco acuosa al 1%, produjo *N*-ciclopropil-3-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzamida (0,137 g) como un sólido blanco; Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,68 (t, 2H), 2,85 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 406.

La *N*-ciclopropil-3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzamida utilizada como material de partida se preparó como sigue:

30 A una disolución agitada de cloruro de 4-metil-3-nitrobenzoilo (20 g) en cloruro de metileno (200 ml) a 0 °C se le añadió una mezcla de ciclopropilamina (7,62 ml) y trietilamina (28 ml). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas más. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se añadió una disolución saturada de NaHCO₃. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con *iso*-hexano y se secó (sulfato de magnesio) para producir *N*-ciclopropil-4-metil-3-nitrobenzamida como un sólido incoloro (22,9 g); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 0,60 (m, 2H), 0,72 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,67 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 221.

35 Una suspensión de *N*-ciclopropil-4-metil-3-nitrobenzamida (22,9 g) y paladio al 10% sobre carbono (2 g) en etanol (500 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se evaporó hasta la sequedad para producir 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida como un sólido incoloro (17,1 g); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 0,53 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 8,09 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 191.

40 A una suspensión del ácido 2-(carboximetil)-5-metoxibenzoico (5,22 g) (sintetizado utilizando el procedimiento en Tetrahedron, 1975, 31, 2607-2619) en acetona (50 ml) se le añadió cloruro de acetilo (7,06 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó y se azeotropizó con tolueno (x 3). El sólido resultante se trituró con éter dietílico para producir 7-metoxi-1*H*-isocromen-1,3(4*H*)-diona como un sólido marrón (4,36 g); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 3,84 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,50 (s, 1H).

45 Una suspensión de 7-metoxi-1*H*-isocromen-1,3(4*H*)-diona (1,09 g) y 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (1,19 g) en una mezcla de tolueno (9 ml) y ácido acético (3 ml) se calentó bajo condiciones de irradiación de microondas (Personal Chemistry Emrys Optimizer con magnetron de 300 W) a 150 °C durante 90 minutos. Esto se repitió con tres lotes más y los distintos lotes se reunieron, se diluyeron con acetato de etilo y se extrajeron con HCl 2 N, agua, salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se dejaron cristalizar durante 18 horas. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al aire para producir *N*-ciclopropil-3-(7-metoxi-1,3-dioxo-3,4-

dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzamida como un sólido amarillo (6,27 g); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,23 (d, 1H), 4,32 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,40 (d, 1H); Espectro de masas: M+Na⁺ 387.

5 A una disolución de *N*-ciclopropil-3-(7-metoxi-1,3-dioxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzamida (1 g) en metanol (20 ml) y cloruro de metileno (45 ml) bajo una atmósfera de argón se le añadió NaBH₄ (114 mg) de forma discontinua y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,2 ml) y la reacción se agitó durante 4 horas más. La mezcla de reacción se concentró y el sólido resultante se trituró con acetato de etilo y se secó al aire para producir *N*-ciclopropil-3-(7-metoxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzamida como un sólido blanco (849 mg); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 6,72 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,44 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 349.

15 Una suspensión agitada de *N*-ciclopropil-3-(7-metoxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzamida (845 mg) y yoduro de litio (585 mg) en 2,4,6-colidina (10 ml) se calentó bajo condiciones de irradiación de microondas (Personal Chemistry Emrys Optimizer con magnetrón de 300 W) a 200 °C durante 90 minutos. La mezcla se disolvió utilizando NaOH 2 N y se reacidificó utilizando HCl 2 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 4) y las capas orgánicas reunidas se concentraron. El residuo se trituró con HCl 2 N y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al aire para producir *N*-ciclopropil-3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzamida como un sólido marrón (562 mg); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 0,55 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,85(m, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 10,00 (s, 1H); Espectro de masas: M+Na⁺ 357.

Ejemplo 2

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1, se alquiló la *N*-ciclopropil-3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzamida con el reactivo alquilante apropiado para producir los compuestos descritos en la tabla 1.

25

Tabla 1

R	Procedimiento	Nota
2-piperidin-1-iletóxi	Ej. 1	a
2-morfolin-4-iletóxi	Ej. 1	b
2-pirrolidin-1-iletóxi	Ej. 1	c
3-dimetilaminopropoxi	Ej. 1	d
2-(<i>terc</i> -butilcarbamato)etoxi	Ej. 1	e

Notas:

30 a) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 2,70 (t, 2H), 2,86 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 446.

b) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,74 (t, 2H), 2,86 (m, 1H), 3,59 (m, 4H), 4,21 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 448.

35 c) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,69 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,55 (m, 4H), 2,82-2,89 (m, 3H), 4,19 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 432.

d) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 2,38 (t, 2H), 2,85 (m, 1H), 4,11 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,44 (d, 1H); Espectro de masas: M+Na⁺ 420.

e) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 2,10 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 8,46 (d, 1H); Espectro de masas: M-Boc⁺ 378.

Ejemplo 3

5 N-ciclopropil-4-metil-3-[7-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida

Se agitaron 3-[7-(2-cloroetoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (0,15 g), yoduro de potasio (0,13 g), clorhidrato de 1,4-oxazepán (0,34 g), y N,N-diisopropiletilamina (0,8 ml) en DMA (3 ml) y se calentaron bajo condiciones de irradiación de microondas (Personal Chemistry Emrys Optimizer con magnetrón de 300 W) a 150 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 5), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. Una purificación mediante una cromatografía en columna sobre una columna de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo a metanol al 15%/acetato de etilo, produjo N-ciclopropil-4-metil-3-[7-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida (0,114 g) como un sólido blanco; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,76 (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 2,92 (t, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,66 (t, 2H), 4,19 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 462.

La 3-[7-(2-cloroetoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida utilizada como material de partida se preparó como sigue:

Se agitaron N-ciclopropil-3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-4-metilbenzamida (0,56 g), 1-bromo-2-cloroetano (0,7 ml) y carbonato de potasio (2,32 g) en DMF (20 ml) a 50 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 5), salmuera (x 2), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para producir 3-[7-(2-cloroetoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida como un sólido de color crema (0,57 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 4,00 (t, 2H), 4,40 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 8,44 (d, 1H); Espectro de masas: M+Na⁺ 419.

25 Ejemplo 4

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3, la 3-[7-(2-cloroetoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida se hizo reaccionar con la amina apropiada para producir los compuestos descritos en la tabla 2.

Tabla 2

R	Procedimiento	Nota
(3R)-3-fluoropirrolidin-1-ilo	Ej. 3	a
(2-metoxietil)(metil)amino	Ej. 3	b
ciclobutilmetil(metil)amino	Ej. 3	c
(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-ilo	Ej. 3	d
isopropil(metil)amino	Ej. 3	e
Isopropil(2-metoxietil)amino	Ej. 3	f
(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-ilo	Ej. 3	g
metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino	Ej. 3	h
metil(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino	Ej. 3	i
metil(prop-2-in-1-il)amino	Ej. 3	j

4,4-difluoropiperidin-1-ilo	Ej. 3	k
3,3-difluoropirrolidin-1-ilo	Ej. 3	l
4-fluoropiperidin-1-ilo	Ej. 3	m
3-fluoropiperidin-1-ilo	Ej. 3	n
2,6-dimetilmorfolin-4-ilo (mezcla de isómeros trans)	Ej. 3	o
(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetilmorfolin-4-ilo	Ej. 3	p
(3 <i>S</i>)-3-fluoropirrolidin-1-ilo	Ej. 3	q
4-(metilsulfonil)piperazin-1-ilo	Ej. 3	r
ciclohexil(isopropil)amino	Ej. 3	f
ciclohexil(etil)amino	Ej. 3	t
isobutil(metil)amino	Ej. 3	u
etil(metil)amino	Ej. 3	v
dietilamino	Ej. 3	d
<i>tert</i> -butil(metil)amino	Ej. 3	x
ciclohexil(metil)amino	Ej. 3	y
diisopropilamino	Ej. 3	z
isopropil(etil)amino	Ej. 3	aa
(2 <i>S</i>)-2-metilpiperidin-1-ilo	Ej. 3	bb
2-(hidroximetil)morfolin-4-ilo	Ej. 3	cc
(2 <i>S</i>)-2-(hidroximetil)piperidin-1-ilo	Ej. 3	dd
isopropilamino	Ej. 3	ee
metilamino	Ej. 3	ff

Notas:

- 5 a) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,79-1,95 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,40-2,47 (m, 1H), 2,64-2,78 (m, 1H), 2,83-2,98 (m, 5H), 4,20 (m, 2H), 5,11-5,29 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 450.
- b) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 450.
- 10 c) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,55 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,73-1,89 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,44 (m, 3H), 2,72 (t, 2H), 2,86 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 460.
- 15 d) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,55 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,66-2,78 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,17-3,37 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 476.
- 20 e) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,55 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 0,98 (d, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,76 (t, 1H), 2,85 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 434.

- f) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,55 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 0,97 (d, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,35 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 478.
- 5 g) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,77-2,89 (m, 4H), 4,18 (m, 3H), 4,65 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 448.
- 10 h) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,58 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,96 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 4,19 (t, 2H), 6,44 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,81 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 476.
- 15 i) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,58 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,60 (cm, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 6,49 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,385 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,78 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 476.
- j) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,57 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,26 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 6,49 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,78 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 430.
- 20 k) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,55 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 2,02 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,72 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 6,42 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,81 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 482.
- 25 l) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,57 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,83 (cm, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 6,49 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,75 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 468.
- 30 m) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,56 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 1,90 (cm, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,52 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,85 (m, 3H), 4,22 (m, 2H), 4,69 (m, 1H), 6,45 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,80 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 464.
- n) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,57 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,90 (cm, 3H), 4,23 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,75 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 464.
- 35 o) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,56 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 1,21 (m, 7H), 2,18 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,78 (m, 3H), 3,99 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 6,31 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,80 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 476.
- 40 p) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,55 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 1,14 (m, 6H), 1,88 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,82 (m, 5H), 3,70 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 6,40 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,366 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,80 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 476.
- 45 q) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,79-1,95 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,40-2,47 (m, 1H), 2,64-2,78 (m, 1H), 2,83-2,98 (m, 5H), 4,20 (m, 2H), 5,11-5,29 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 450.
- r) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,51 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,65 (t, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,84 (t, 2H), 3,20 (t, 4H), 4,16 (t, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,76 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 525.
- 50 s) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) d 0,51 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 1,10 (m, 10H), 1,53 (m, 2H), 1,71 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,49 (m, 1H), 2,83 (m, 3H), 3,05 (m, 1H), 3,95 (t, 2H), 6,41 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,72 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 502.

- t) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,53 (m, 2H), 0,75 (m, 2H), 1,11 (m, 8H), 1,66 (m, 5H), 2,14 (s, 3H), 2,49 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,83 (m, 3H), 4,04 (t, 2H), 6,43 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,73 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 488.
- 5 u) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,49 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 0,84 (d, 6H), 1,71 (m, 1H), 2,13 (m, 5H), 2,27 (s, 3H), 2,76 (m, 3H), 4,11 (t, 2H), 6,40 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,70 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 448.
- v) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,49 (m, 2H), 0,74 (m, 2H), 1,04 (t, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,50 (q, 2H), 2,77 (m, 3H), 4,13 (t, 2H), 6,41 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,70 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 420.
- 10 w) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,49 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 1,02 (t, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,59 (q, 4H), 2,76 (m, 1H), 2,87 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 6,40 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,70 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 434.
- 15 x) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,47 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,04 (s, 9H), 2,29 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,75 (m, 3H), 4,07 (t, 2H), 6,38 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,75 (m, 1H), 7,20 (q, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,71 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 448.
- y) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,48 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,11 (m, 5H), 1,56 (m, 1H), 1,76 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,35 (m, 4H), 2,74 (m, 1H), 2,85 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 6,37 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,70 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 474.
- 20 z) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,49 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 0,98 (d, 12H), 2,11 (s, 3H), 2,77 (m, 3H), 2,99 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 6,41 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,70 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 462.
- aa) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,49 (m, 2H), 0,72 (m, 2H), 1,00 (m, 9H), 2,11 (s, 3H), 2,54 (q, 2H), 2,79 (m, 3H), 2,97 (m, 1H), 4,04 (t, 2H), 6,39 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,69 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 448.
- 25 bb) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,49 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 1,08 (d, 3H), 1,25 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,83 (m, 3H), 3,09 (m, 1H), 4,14 (t, 2H), 6,43 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,70 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 460.
- cc) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,49 (m, 2H), 0,72 (m, 2H), 1,74 (q, 1H), 2,09 (q, 4H), 2,26 (q, 1H), 2,78 (m, 5H), 3,58 (m, 4H), 3,84 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 6,41 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,70 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 478.
- 30 dd) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,48 (m, 2H), 0,72 (m, 2H), 1,35 (m, 10H), 2,10 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 6,38 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,71 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 476.
- 35 ee) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,01 (d, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 420.
- 40 ff) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,82 - 2,89 (m, 3H), 4,13 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,46 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 392.

Ejemplo 5

3-(7-bromo-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

- 45 A una disolución de 3-(7-bromo-1,3-dioxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (1,13 g) en metanol (19 ml) y cloruro de metileno (45 ml) bajo una atmósfera de argón se le añadió NaBH₄ (114 mg) de forma discontinua y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,2 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora más. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se resuspendió en cloruro de metileno, se lavó con HCl 2 N, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para producir 3-(7-bromo-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida como un sólido marrón (157 mg); Espectro de RMN:
- 50 (DMSO_d₆) 0,55 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,44 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 421.

La 3-(7-bromo-1,3-dioxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida utilizada como material de partida se preparó como sigue:

Se añadió hidruro de sodio (1,2 g) de forma discontinua a una suspensión agitada de ácido 2-bromo-5-metoxibenzoico (3,50 g) y bromuro de cobre(I) (100 mg) en acetoacetato de etilo (15 ml). Después de completar la adición, la reacción se agitó bajo una atmósfera de argón a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con éster dietílico (x 2). A la capa acuosa se le añadió NaOH (10 g) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La disolución se lavó con cloruro de metileno y el pH se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas reunidas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron hasta un sólido marrón. El sólido se trituroó con acetato de etilo para producir ácido 2-(carboximetil)-5-bromobenzoico como un sólido marrón (2,38 g); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 3,98 (s, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,04 (s, 1H); Espectro de masas: M+Na⁺ 281.

A una suspensión de ácido 2-(carboximetil)-5-bromobenzoico (2,37 g) en acetona (20 ml) se le añadió cloruro de acetilo (2,60 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó y se azeotropizó con tolueno (x 3). El sólido resultante se trituroó con éter dietílico para producir 7-bromo-1*H*-isocromen-1,3(4*H*)-diona como un sólido marrón (2,20 g); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 4,24 (s, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,13 (s, 1H).

Una suspensión de 7-bromo-1*H*-isocromen-1,3(4*H*)-diona (1,09 g) y 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (0,91 g) en una mezcla de tolueno (8 ml) y ácido acético (2,5 ml) se calentó bajo condiciones de irradiación de microondas (Personal Chemistry Emrys Optimizer con magnetrón de 300 W) a 150 °C durante 60 minutos. Este proceso se repitió y los lotes se reunieron, se diluyeron con acetato de etilo y se lavaron con HCl 1 N, una disolución saturada de NaHCO₃, agua, salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) para producir 3-(7-bromo-1,3-dioxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida como un sólido marrón (1,13 g); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 0,60 (m, 2H), 0,71 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,45 (d, 1H); Espectro de masas: M+Na⁺ 435.

Ejemplo 6

3-(1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida

A una disolución de 3-(1,3-dioxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (385 g) en metanol (8 ml) y cloruro de metileno (19 ml) bajo una atmósfera de argón se le añadió NaBH₄ (48 mg) de forma discontinua y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,1 ml) y la reacción se agitó durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se resuspendió en acetato de etilo, se lavó con NaOH 1 N, agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para producir un sólido blanco que se purificó mediante una cromatografía en columna con un gradiente de *iso*-hexano a acetato de etilo al 80%/iso-hexano para producir 3-(1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida como un sólido blanco (190 mg); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,75-7,82 (m, 3H), 7,88 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 319.

La 3-(1,3-dioxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida utilizada como material de partida se preparó como sigue:

Una suspensión de 1*H*-isocromen-1,3(4*H*)-diona (400 g) y 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (514 g) en una mezcla de tolueno (3 ml) se calentó bajo condiciones de irradiación de microondas (Personal Chemistry Emrys Optimizer con magnetrón de 300 W) a 150 °C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 2 N, agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para producir una espuma que se purificó mediante una cromatografía en columna con un gradiente de *iso*-hexano a acetato de etilo al 70%/iso-hexano para producir 3-(1,3-dioxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida como un sólido (464 mg); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,39 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 335.

Ejemplo 7

3-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-isoxazol-3-il-4-metilbenzamida

A una disolución agitada de ácido 3-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzoico (232 mg) en cloruro de metileno (5 ml) se le añadió cloruro de tionilo (231 µl) y la disolución se calentó hasta 40 °C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se azeotropizó con tolueno (x 2). El residuo se disolvió en cloruro de metileno (2 ml) y se añadió 3-aminoisoxazol (94 µl), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaOH 1 N, agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró hasta un aceite marrón que se purificó mediante una cromatografía en columna con un gradiente de metanol al 10% en cloruro de metileno a metanol al 10%/cloruro de metileno + disolución de amoniaco acuoso al 1%, para producir un aceite naranja que se recristalizó en acetato de etilo para producir 3-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-isoxazol-3-il-4-metilbenzamida como un sólido (63 mg); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 2,15 (s, 3H), 2,23

(s, 6H), 2,69 (t, 2H), 4,17 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 11,46 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 433.

El ácido 3-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzoico utilizado como material de partida se preparó como sigue:

- 5 Se agitaron el ácido 3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzoico (0,47 g), clorhidrato del cloruro de 2-dimetilaminoetilo (0,69 mg), carbonato de potasio (2,21 g), y yoduro de sodio (24 mg) en acetona (25 ml) a 60 °C durante 17 horas. Se añadió NaOH 2 N (5 ml), la reacción se agitó durante 20 minutos y la acetona se retiró mediante evaporación. El residuo se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y la disolución se purificó mediante una cromatografía en columna sobre una columna de intercambio iónico (columna de SCX de isoelución de
- 10 International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, Reino Unido) utilizando inicialmente metanol y después una mezcla 99:1 de metanol y disolución de amoníaco acuoso para producir el ácido 3-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzoico como un aceite (232 mg); Espectro de masas: M+H⁺ 367.

- 15 El ácido 3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzoico utilizado como material de partida se preparó como sigue:

- Se agitó *N*-ciclopropil-3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzamida (0,5 g) en ácido bromhídrico al 48% (7 ml) y se calentó bajo condiciones de irradiación de microondas (Personal Chemistry Emrys Optimizer con magnetron de 300 W) a 150 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 3), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para producir un sólido marrón. El sólido se trituró con éter dietílico para producir ácido 3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzoico como un sólido marrón (0,32 g); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 2,11 (s, 3H), 6,65 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 10,09 (s, 1H), 13,05 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 296.
- 20

Ejemplo 8

3-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida

- 25 Se agitaron *N*-etil-3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzamida (88 g), clorhidrato del cloruro de 2-dimetilaminoetilo (51 mg), carbonato de potasio (0,38 g), y yoduro de sodio (3 mg) en acetona (4 ml) a 60 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se filtró, los sólidos se lavaron con acetona y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una disolución de NaOH 2 N, salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. Una purificación mediante una cromatografía en columna sobre una columna de sílice, eluyendo con
- 30 metanol al 10%/acetato de etilo + disolución de amoníaco acuosa al 1%, produjo 3-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida como un sólido blanco; Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 1,11 (t, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,68 (t, 2H), 3,28 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,48 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 394.

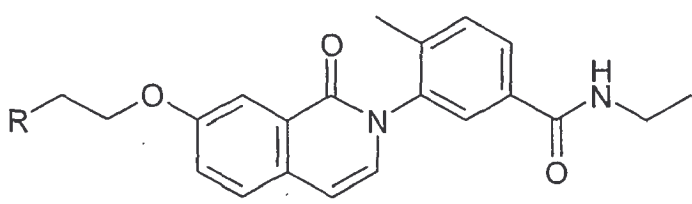
- 35 La *N*-etil-3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzamida utilizada como material de partida se preparó como sigue:

- A una disolución agitada de ácido 3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzoico (140 mg) en cloruro de metileno (3 ml) se le añadió cloruro de tionilo (40 µl) y DMF (40 µl) y la disolución se calentó hasta 40 °C durante 35 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió etilamina 2 M en THF (2,1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se disolvió en NaOH 1 N y se lavó con
- 40 acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó hasta pH 3 y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Las capas orgánicas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para producir *N*-etil-3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzamida como un sólido (88 mg); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 1,11 (t, 3H), 2,09 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,47 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 323.

- 45 **Ejemplo 9**

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 8, la *N*-etil-3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzamida se alquiló con el reactivo alquilante apropiado para producir los compuestos descritos en la tabla 3.

Tabla 3

		
R	Procedimiento	Nota
morfolin-4-ilo	Ej. 8	a

Notas:

a) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1,11 (t, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,52 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 4,22 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,50 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 436.

Ejemplo 10***N*-ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-7-[3-(4-propionilpiperazin-1-il)propoxi]isoquinolin-2(1*H*)-il]benzamida**

Una mezcla de 3-[7-(3-cloropropil)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida y 3-[7-(3-bromopropil)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (3:1, 0,18 g), yoduro de potasio (0,14 g), y 1-propionilpiperazina (0,38 g) se agitó en DMA (4,5 ml) y se calentó bajo condiciones de irradiación de microondas (Personal Chemistry Emrys Optimizer con magnetrón de 300 W) a 150 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 5), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. Una purificación mediante una cromatografía en columna sobre una columna de sílice, eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno a metanol al 6%/cloruro de metileno, produjo *N*-ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-7-[3-(4-propionilpiperazin-1-il)propoxi]isoquinolin-2(1*H*)-il]benzamida (0,174 g) como una espuma blanca; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,57 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 1,14 (t, 3H), 2,02 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,33 (q, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,56 (t, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 4,16 (t, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,81 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 517.

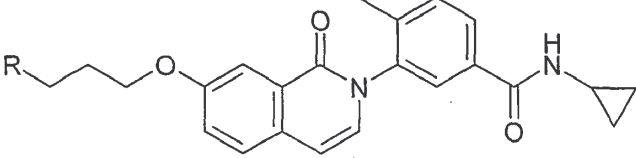
La mezcla de 3-[7-(3-cloropropil)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida y 3-[7-(3-bromopropil)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (mezcla 3:1) utilizada como material de partida se preparó como sigue:

Se añadió 1-bromo-3-cloropropano (12,35 ml) a una disolución de *N*-ciclopropil-3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzamida (4,17 g) y carbonato de potasio (17,25 g) en DMF (145 ml) a temperatura ambiente. Esta disolución se dejó en agitación a 50 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y se redisolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con HCl 2 N, agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para producir un sólido de color crema. Este sólido se agitó en éter dietílico durante 90 minutos, se recogió mediante filtración y se secó al aire para producir una mezcla de 3-[7-(3-cloropropoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,55 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 6,48 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,78 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 397, y 3-[7-(3-bromopropoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,55 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 6,48 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,78 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 455 en una proporción 3:1 (3,99 g).

Ejemplo 11

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 10, una mezcla de 3-[7-(3-cloropropil)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida y 3-[7-(3-bromopropil)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (mezcla 3:1) se hizo reaccionar con la amina apropiada para producir los compuestos descritos en la tabla 4.

Tabla 4

		
R	Procedimiento	Nota
isopropil(metil)amino	Ej. 10	a
4,4-difluoropiperidin-1-ilo	Ej. 10	b
piperidin-1-ilo	Ej. 10	c
metil(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino	Ej. 10	d
(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-ilo	Ej. 10	e
pirrolidin-1-ilo	Ej. 10	f
morfolin-4-ilo	Ej. 10	g
metil(prop-2-in-1-il)amino	Ej. 10	h
3,3-difluoropirrolidin-1-ilo	Ej. 10	i
3-(fluoropiperidin-1-il)propoxi	Ej. 10	j
metil(tetrahidro-2H-piran-4-ilo	Ej. 10	k
4-fluoropiperidin-1-ilo	Ej. 10	l
(3y)-3-fluoropirrolidin-1-ilo	Ej. 10	m
(3R)-3-fluoropirrolidin-1-ilo	Ej. 10	n

Notas:

- 5 a) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) d 0,56 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 1,01 (d, 6H), 1,99 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 2,84 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,46 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,77 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 449.
- 10 b) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,57 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 2,00 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,59 (m, 6H), 2,84 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,80 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 497.
- 15 c) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,56 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,63 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,47 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 4,13 (t, 2H), 6,49 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,77 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 460.
- 15 d) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,56 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,99 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,14 (t, 2H), 6,48 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,77 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 490.
- 20 e) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,57 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 1,16 (d, 6H), 1,74 (t, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,52 (t, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,80 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 490.
- f) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,56 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 1,81 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,59 (m, 4H), 2,69 (t, 2H), 2,82 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 6,50 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,77 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 446.

g) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,56 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,47 (t, 4H), 2,55 (t, 2H), 2,84 (m, 1H), 3,72 (t, 4H), 4,16 (t, 2H), 6,49 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,80 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 462.

5 h) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,56 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,22 (t, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,64 (t, 2H), 2,83 (m, 1H), 3,38 (d, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,48 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,77 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 444.

10 i) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,56 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,93 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,79 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 482.

j) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,57 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,55 (m, 3H), 2,82 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,63 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,76 (q, 1H), 7,79 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 478.

15 k) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,49 (m, 2H), 0,74 (m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,60 (t, 2H), 2,77 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 4,08 (t, 2H), 6,41 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,73 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 490.

El clorhidrato de *N*-metil-*N*-(tetrahidropiran-4-il)amina utilizado como material de partida se preparó como sigue:

20 Una mezcla de clorhidrato de metilamina (5,4 g), tetrahidro-4H-piran-4-ona (8 g), trietilamina (2,4 g), paladio al 5% sobre carbono (400 mg) y metanol (56 ml) se agitó a 60 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El paladio sobre carbono se retiró mediante filtración a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado resultante se evaporó al vacío para producir un sólido de color crema. A este sólido se le añadió propan-2-ol (39 ml), metanol (10 ml) y éter dietílico (20 ml), después la suspensión resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico (10 ml) y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir clorhidrato de *N*-metil-*N*-(tetrahidropiran-4-il)amina (9,83 g) como un sólido blanco; Espectro de RMN: (DMSO-*d*₆) 1,62 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,53 (m, 3H), 3,14 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 9,24 (s, 2H).

30 l) El producto proporcionó los datos siguientes; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,49 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 1,88 (m, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,53 (m, 4H), 2,76 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 6,42 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,70 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 478.

m) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,48 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 2,03 (m, 7H), 2,40 (m, 1H), 2,72 (m, 6H), 4,09 (t, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,42 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,70 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 464.

35 n) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0,49 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 2,03 (m, 7H), 2,40 (m, 1H), 2,72 (m, 6H), 4,09 (t, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,41 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,70 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 464.

Ejemplo 12

***N*-ciclopropil-4-metil-3-[7-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]benzamida**

40 Se colocaron trifluorometansulfonato de 2-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-7-ilo (58 mg), acetato de paladio (3 mg), BINAP (16 mg) y carbonato de cesio (101 mg) en un tubo de reacción bajo una atmósfera de argón. Se añadió tolueno (0,5 ml), seguido de *N*-metilpiperazina (0,041 ml), y la mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 95 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2 x), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. Una purificación mediante RP-HPLC (MeCN al 5-95%:NH₄OH al 1% en H₂O, 21 ml/min, utilizando una columna Waters Xterra Prep RP18, 5 micrómetros, 19 x 100 mm) produjo *N*-ciclopropil-4-metil-3-[7-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]benzamida (17 mg) como un sólido de color amarillo pálido; Espectro de RMN: (DMSO-*d*₆) 0,55 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,56 (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 3,29 (m, 4H), 6,65 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 417.

50 El trifluorometansulfonato de 2-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-7-ilo utilizado como material de partida se preparó como sigue:

Se agitaron *N*-ciclopropil-3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzamida (250 mg), *N*-feniltrifluorometansulfonamida (267 mg) y carbonato de potasio (311 mg) en THF (6 ml) y se calentaron con irradiación de microondas (Personal Chemistry Emrys Optimizer con magnetrón de 300 W) a 120 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2 x), salmuera, se secó (sulfato de

magnesio) y se concentró. Una purificación mediante una cromatografía en columna con un gradiente de *iso*-hexano a acetato de etilo al 70%/iso-hexano produjo trifluorometansulfonato de 2-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-7-ilo como un sólido de color crema (264 mg); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,53 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de masas: M+Na⁺ 489.

Ejemplo 13

***N*-ciclopropil-3-[7-[(1-etilpiperidin-4-il)oxi]-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzamida**

Se agitaron *N*-ciclopropil-1-4-metil-3-[1-oxo-7-(piperidin-4-iloxi)isoquinolin-2(1*H*)-il]benzamida (50 mg), yodoetano (0,105 ml) y carbonato de potasio (66 mg) en DMF (0,5 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 5), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para producir *N*-ciclopropil-3-[7-[(1-etilpiperidin-4-il)oxi]-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzamida como una espuma sólida de color crema (44 mg); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,00 (t, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 446.

La *N*-ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-7-(piperidin-4-iloxi)isoquinolin-2(1*H*)-il]benzamida utilizada como material de partida se preparó como sigue: se agitó *N*-ciclopropil-3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzamida (200 mg) con fluoruro de cesio (364 mg) y éster *terc*-butílico del ácido 4-metansulfoniloxipiperidin-1-carboxílico (251 mg) en DMA (1,5 ml) a 85 °C durante 24 horas (durante este tiempo se realizaron más adiciones (4 x 125 mg) de éster *terc*-butílico del ácido 4-metansulfoniloxipiperidin-1-carboxílico). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaOH 1 N (2 x), agua (3 x), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para producir un aceite marrón. Una purificación mediante una cromatografía en columna con un gradiente de acetato de etilo al 50%/iso-hexano a acetato de etilo al 100% produjo un sólido de color crema. El sólido se disolvió en una disolución de HCl 4 M en dioxano (1 ml) y metanol (0,5 ml), y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre una columna de intercambio iónico (columna SCX de isoelección de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, Reino Unido) utilizando inicialmente metanol y después una mezcla 99:1 de metanol y disolución de amoniaco acuosa para producir *N*-ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-7-(piperidin-4-iloxi)isoquinolin-2(1*H*)-il]benzamida como una espuma sólida de color crema (146 mg); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,55 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 4,54 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 418.

El éster *terc*-butílico del ácido 4-metansulfoniloxipiperidin-1-carboxílico utilizado como material de partida se preparó como sigue:

A una disolución 1 M agitada de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (140 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota a lo largo de 10 minutos una disolución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (27,9 g) en THF (100 ml). La disolución se agitó a -78 °C durante 30 minutos más y después se añadió *N*-feniltrifluorometansulfonimida (50 g) a lo largo de 30 minutos. La disolución resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La disolución se lavó con NaOH 2 N y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas se reunieron, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron para producir el éster *terc*-butílico del ácido 4-metansulfoniloxipiperidin-1-carboxílico como un aceite (41 g); Espectro de RMN: (CDCl₃) 1,45 (s, 9H), 2,43 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 4,05 (d, 2H), 5,77 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 332.

Ejemplo 14

***N*-isoxazol-3-il-4-metil-3-[7-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]benzamida**

A una suspensión agitada de ácido 4-metil-3-[7-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]benzoico (100 mg) y DMF (0,05 ml) en cloruro de metileno (2,5 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,1 ml) y la suspensión se agitó a 40 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se agitó en cloruro de metileno (2,5 ml) con *N,N'*-diisopropiletilamina (0,141 ml) y 3-aminoisoxazol (0,078 ml) a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x) y los extractos orgánicos reunidos se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para producir un aceite naranja. Una purificación mediante una cromatografía en columna con un gradiente de metanol al 10% en cloruro de metileno a metanol al 10%/cloruro de metileno + disolución de amoniaco acuosa al 1% produjo la *N*-isoxazol-3-il-4-metil-3-[7-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]benzamida como un sólido amarillo (55 mg); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 2,13 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 6,68 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 11,47 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 444.

El ácido 4-metil-3-[7-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]benzoico utilizado como material de partida se preparó como sigue:

A una disolución agitada de ácido 3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzoico (440 mg) y cloruro de tionilo (0,131 ml) en cloruro de metileno (8 ml) se le añadió DMF (0,14 ml) y la disolución se calentó a 40 °C durante 2 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta la temperatura ambiente antes de la adición de metanol (5 ml) y se continuó la agitación durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y después se disolvió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para producir el 3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzoato de metilo bruto como un sólido marrón (419 mg); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 2,14 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,65 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,57-7,62 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 10,00 (s, 1H); Espectro de masas: M+Na⁺ 332.

Se agitaron 3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzoato de metilo (529 mg), *N*-feniltrifluorometansulfonamida (612 mg) y carbonato de potasio (709 mg) en THF (15 ml) y se calentaron con irradiación de microondas (Personal Chemistry Emrys Optimizer con magnetrón de 300 W) a 120 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua (x 2), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. Una purificación mediante una cromatografía en columna con un gradiente de *iso*-hexano a acetato de etilo al 30%/*iso*-hexano produjo 4-metil-3-[1-oxo-7- $\{[(\text{trifluorometil})\text{sulfonil}]\text{oxi}\}$ isoquinolin-2(1*H*)-il]benzoato de metilo como un sólido blanco (613 mg); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 2,15 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,89 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 8,20 (s, 1H); Espectro de masas: M+Na⁺ 464.

Se colocaron 4-metil-3-[1-oxo-7- $\{[(\text{trifluorometil})\text{sulfonil}]\text{oxi}\}$ isoquinolin-2(1*H*)-il]benzoato de metilo (243 mg), acetato de paladio (12 mg), BINAP (69 mg) y carbonato de cesio (449 mg) en un tubo de reacción bajo una atmósfera de argón. Se añadió tolueno (2,5 ml), seguido de *N*-metilpiperazina (0,183 ml), y la mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 95 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2 x), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. Una purificación mediante una cromatografía en columna sobre una columna de intercambio iónico (columna SCX de isoelución de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, Reino Unido) utilizando inicialmente metanol y después una mezcla 99:1 de metanol y disolución de amoniaco acuosa produjo el 4-metil-3-[7-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]benzoato de metilo como un sólido marrón (189 mg); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 2,12 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 6,65 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,52-7,60 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,99 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 392.

A una disolución agitada de 4-metil-3-[7-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]benzoato de metilo (272 mg) en metanol se le añadió una disolución NaOH 1 N (0,85 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 30 minutos y después se neutralizó con HCl 1 N. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua, acetato de etilo, metanol y después se secó al aire para producir ácido 4-metil-3-[7-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]benzoico (166 mg) como un sólido amarillo pálido; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 2,12 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 6,64 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,94 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 378.

Ejemplo 15

3-[7-(2-aminoetoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida

El {2-[(2-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-7-il)oxi]etil}carbamato de *tert*-butilo (145 mg) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (1,2 ml) y metanol (0,9 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La disolución de color naranja se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre una columna de intercambio iónico (columna SCX de isoelución de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, Reino Unido) utilizando inicialmente metanol y después una mezcla 99:1 de metanol y disolución de amoniaco acuosa para producir 3-[7-(2-aminoetoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida como un sólido blanco (102 mg); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,22 (s, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,94 (t, 2H), 4,05 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,46 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 378.

Ejemplo 16

N-isoxazol-3-il-4-metil-3-[7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]benzamida

Se disolvió el ácido 4-metil-3-[7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]benzoico (708 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y DMF (3 gotas) y se enfrió hasta 0 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió cloruro de oxalilo (0,33 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió piridina (1,45 ml) y 3-aminoisoxazol (0,64 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaOH 1 N, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. Una purificación mediante una cromatografía en columna sobre una columna de intercambio iónico (columna SCX de isoelución de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, Reino Unido) utilizando inicialmente metanol y después una mezcla 99:1 de metanol y disolución de amoniaco acuoso produjo un sólido aceitoso. El sólido se trituró con acetato de etilo para producir *N*-isoxazol-3-il-4-metil-3-[7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]benzamida como un sólido blanco (70 mg); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 2,15 (s, 3H), 2,50

(m, 4H), 2,75 (m, 2H), 3,55 (m, 4H), 4,20 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 8,00 (m, 2H), 8,85 (s, 1H), 11,45 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 475.

El ácido 4-metil-3-[7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]benzoico utilizado como material de partida se preparó como sigue:

- 5 Se disolvió ácido 3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzoico (885 mg) en acetona (50 ml), se añadieron yoduro de sodio (45 mg) y carbonato de potasio (4,14 g), seguido de clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (1,68 g). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 18 horas. Se añadió NaOH 2 N (9,4 ml) y se agitó durante 20 minutos, se enfrió y el material insoluble se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró, se acidificó hasta pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y se purificó mediante una cromatografía en columna sobre una columna de intercambio iónico (columna SCX de isoelección de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, Reino Unido) utilizando inicialmente metanol y después una mezcla 99:1 de metanol y una disolución de amoniaco acuosa para producir el ácido 4-metil-3-[7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]benzoico como un aceite (720 mg); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 2,00 (s, 1H), 2,60 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 3,75 (m, 2H), 6,40 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,75 (m, 3H); Espectro de masas: M+H⁺ 409.

15 Ejemplo 17

***N*-isoxazol-3-il-4-metil-3-[1-oxo-7-(2-piperidin-1-iletoxi)isoquinolin-2(1*H*)-il]benzamida**

- 20 Se disolvió el ácido 4-metil-3-[1-oxo-7-(2-piperidin-1-iletoxi)isoquinolin-2(1*H*)-il]benzoico (439 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y DMF (3 gotas) y se enfrió hasta 0 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió cloruro de oxalilo (0,19 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió piridina (0,90 ml) y 3-aminoisoxazol (0,40 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaOH 1 N, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. Una purificación mediante una cromatografía en columna sobre una columna de intercambio iónico (columna SCX de isoelección de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, Reino Unido) utilizando inicialmente metanol y después una mezcla 99:1 de metanol y disolución de amoniaco acuoso produjo un sólido. El sólido se trituró con acetato de etilo para producir *N*-isoxazol-3-il-4-metil-3-[1-oxo-7-(2-piperidin-1-iletoxi)isoquinolin-2(1*H*)-il]benzamida como un sólido (95 mg); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 1,40 (m, 2H), 1,45 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,49 (m, 4H), 2,70 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 11,50 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 473.

- 30 El ácido 4-metil-3-[1-oxo-7-(2-piperidin-1-iletoxi)isoquinolin-2(1*H*)-il]benzoico utilizado como material de partida se preparó como sigue:

- 35 Se disolvió ácido 3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzoico (885 mg) en acetona (50 ml), se añadieron yoduro de sodio (45 mg) y carbonato de potasio (4,14 g), seguido de clorhidrato de 4-(2-cloroetil)piperidina (1,67 g). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 18 horas. Se añadió NaOH 2 N (9,4 ml) y se agitó durante 20 minutos, se enfrió y el material insoluble se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró, se acidificó hasta pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y se purificó mediante una cromatografía en columna sobre una columna de intercambio iónico (columna SCX de isoelección de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, Reino Unido) utilizando inicialmente metanol y después una mezcla 99:1 de metanol y una disolución de amoniaco acuosa para producir el ácido 4-metil-3-[7-(2-piperidin-1-iletoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]benzoico como un aceite (205 mg); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 2,13 (s, 1H), 3,00 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,95 (m, 4H), 4,58 (m, 2H), 6,46 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,98 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 407.

Ejemplo 18

3-[7-{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida

- 45 Se disolvió el ácido 3-[7-{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzoico (75 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y DMF (3 gotas) y se enfrió hasta 0 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió cloruro de oxalilo (0,04 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió piridina (0,16 ml) y 3-amino-1-metilpirazol (92 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Una purificación mediante una cromatografía en columna sobre una columna de intercambio iónico (columna SCX de isoelección de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, Reino Unido) utilizando inicialmente metanol y después una mezcla 99:1 de metanol y disolución de amoniaco acuoso produjo un aceite. Este aceite se purificó mediante una cromatografía en columna con un gradiente de metanol al 10%/acetato de etilo a *iso*-hexano a una mezcla 99:1 de metanol al 10% en acetato de etilo y una disolución de amoniaco acuoso para producir 3-[7-{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida como un aceite (3 mg); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 1,00 (m, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 8,00 (m, 1H), 8,05 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 474.

El ácido 3-[7-{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzoico utilizado como material de partida se preparó como sigue:

Se disolvió el ácido 3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzoico (5,9 g) en DMF (120 ml). Se añadió carbonato de potasio (27,6 g) y 1-bromo-2-cloroetano (9,99 ml) y se calentó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 40 °C y se añadió NaOH 2 N (20 ml), y la mezcla se calentó a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción enfriada se ajustó a pH 1 utilizando ácido clorhídrico concentrado para producir un aceite marrón. Este aceite se extrajo con cloruro de metileno (x 2), la disolución orgánica se filtró a través de un papel de filtro tratado con sílica (Whatman 1PS) y se concentró para producir el ácido 3-[7-(2-cloroetoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzoico como un aceite marrón (6,59 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 2,22 (s, 1H), 3,85 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,95 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 358.

Se calentaron el ácido 3-[7-(2-cloroetoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzoico (504 mg), DIPEA (0,7 ml), yoduro de potasio (332 mg) y *N*-metilisopropilamina (0,42 ml) en DMA (4 ml) bajo condiciones de irradiación de microondas (Personal Chemistry Emrys Optimizer con un magnetrón de 300 W) a 120 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (25 ml), resina de isocianato (CombiZorb) (7,67 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La resina se retiró mediante filtración y el filtrado se lavó con agua. La fase acuosa se purificó mediante una cromatografía en columna sobre una columna de intercambio iónico (columna SCX de isoelución de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, Reino Unido) utilizando inicialmente metanol y después una mezcla 99:1 de metanol y una disolución de amoníaco acuoso para producir el ácido 3-[7-{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzoico como un sólido marrón pálido (110 mg); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1,00 (m, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,45 (s, 1H), 2,85 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,95 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 395.

Ejemplo 19

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 18, el ácido 3-[7-{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzoico se hizo reaccionar con la amina apropiada para producir los compuestos descritos en la tabla 5.

Tabla 5

R	Procedimiento	Nota
5-pirazol-1-ilo	Ej. 18	a
metoxi	Ej. 18	b
ciclobutilo	Ej. 18	c

Notas:

a) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,95 (m, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 6,24 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,00 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 474.

b) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,95 (m, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,68 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,00 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 424.

c) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1,00 (m, 6H), 1,65 (m, 2H), 2,10 (m, 5H), 2,25 (m, 5H), 2,75 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 3,00(s, 1H), 4,01 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,70 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 448.

Ejemplo 20

***N*-ciclobutil-3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzamida**

Se disolvieron el ácido 3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzoico (295 mg), HATU (406 mg) y ciclobutilamina (0,43 ml) en DMF (25 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna con acetato de etilo para producir *N*-ciclobutil-3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzamida como un sólido blanco (150 mg); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1,35 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 10,00 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 349.

Ejemplo 21

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 20, el ácido 3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzoico se hizo reaccionar con la amina apropiada para producir los compuestos descritos en la tabla 7.

Tabla 6

R	Procedimiento	Nota
1-metilciclopropilo ¹	Ej. 20	a
¹ Se añade 1 equivalente de trietilamina.		

Notas:

a) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,57 (m, 2H), 0,71 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 6,64 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 349.

El clorhidrato de (1-metilciclopropil)amina usado como material de partida se preparó como sigue:

Se añadió difenilfosforil azida (10,5 ml) a una mezcla agitada de ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (4,88 g) y trietilamina (6,8 ml) en *tert*-butanol anhidro (100 ml) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se calentó hasta 50°C y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción entonces se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó, se disolvió en éter dietílico y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃, agua, y se secó (sulfato de magnesio) para producir (1-metilciclopropil)carbamato de *tert*-butilo como un sólido (3,61 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,45 (m, 2H), 0,58 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 7,01 (s, 1H).

Se disolvió el (1-metilciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (3,60 g) en HCl al 10% en metanol (20 ml) y se calentó hasta 50 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se añadió éter dietílico. La mezcla se evaporó para producir clorhidrato de (1-metilciclopropil)amina como un sólido (2,24 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,60 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 8,45 (s, 3H).

Ejemplo 22

3-[7-[3-(dimetilamino)propil]-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-isoxazol-3-il-4-metilbenzamida

Una suspensión de ácido 3-[7-[3-(dimetilamino)propil]-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzoico (151 mg) en cloruro de metileno (3 ml) se enfrió hasta 0 °C y se le añadió cloruro de oxalilo (72 µl). Después de la adición de DMF (25 µl), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió 3-aminoisoxazol (153 µl) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se disolvió en metanol y agua, y se purificó mediante una cromatografía en columna sobre una columna de intercambio iónico (columna SCX de isoelución de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, Reino Unido) utilizando inicialmente metanol y después una mezcla 99:1 de metanol y una disolución de amoníaco acuoso para producir un aceite naranja. El aceite triturado con agua produjo un sólido que se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico para producir la 3-[7-[3-(dimetilamino)propil]-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-isoxazol-3-il-4-metilbenzamida como un sólido de color tostado (124 mg); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,57 (m, 2H), 0,71 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 6,64 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 349.

El ácido 3-[7-[3-(dimetilamino)propil]-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzoico utilizado como material de partida se preparó como sigue:

Una mezcla de 4-metil-3-[1-oxo-7-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]isoquinolin-2(1*H*)-il]benzoato de metilo (284 mg), PdCl₂(PPh₃)₂ (13 mg), CuI (6 mg) y trietilamina (449 µl) se agitó en acetonitrilo (4,2 ml) durante 20 minutos. Se añadió gota a gota 1-dimetilamino-2-propino (69 µl) en acetonitrilo (2,8 ml) y la reacción se agitó a 80 °C durante 22 horas. Se añadió LiCl (81 mg) y se continuó la agitación a 80 °C durante 1,5 horas. Se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (13 mg), CuI (6 mg) y 1-dimetilamino-2-propino (69 µl) y se continuó la agitación durante 22 horas más. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua (x 5), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para producir un aceite. Una purificación mediante una cromatografía en columna sobre una columna de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo a metanol al 10%/acetato de etilo, produjo el 3-[7-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzoato de metilo como un sólido de color marrón claro (126 mg); Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 2,15 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 3,52 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,79 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,23 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 375.

Se agitaron 3-[7-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzoato de metilo (192 mg) y Pd al 10%/C (20 mg) en una mezcla de etanol (2 ml)/metanol (4 ml)/acetato de etilo (1 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador se retiró por filtración a través de un filtro de microfibras y el filtrado se concentró para producir un aceite. El aceite se purificó mediante una cromatografía en columna sobre una columna de intercambio iónico (columna SCX de isoelución de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, Reino Unido) utilizando inicialmente metanol y después una mezcla 99:1 de metanol y una disolución de amoníaco acuoso para producir 3-[7-[3-(dimetilamino)propil]-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzoato de metilo como un aceite amarillo que se transformó en un sólido de color amarillo pálido tras dejarlo en reposo (155 mg); Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 1,76 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,23 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,72 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,07 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 379.

Se agitó el 3-[7-[3-(dimetilamino)propil]-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzoato de metilo (176 mg) en una disolución de metanol (2 ml) y una disolución de NaOH 1 N (0,57 ml) a 65 °C durante 1 hora, y después se neutralizó con HCl 2 N (0,28 ml). La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre una columna de intercambio iónico (columna de SCX de isoelución de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, Reino Unido) utilizando inicialmente metanol y después una mezcla 99:1 de metanol y disolución de amoníaco acuoso para producir el ácido 3-[7-[3-(dimetilamino)propil]-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzoico como un sólido de color crema (155 mg); Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 1,81 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,38 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,08 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 365.

Ejemplo 23

***N*-isoxazol-3-il-4-metil-3-[7-(3-morfolin-4-ilpropil)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]benzamida**

Una suspensión de ácido 4-metil-3-[7-(3-morfolin-4-ilpropil)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzoico (140 mg) en cloruro de metileno (3 ml) se enfrió hasta 0 °C y se le añadió cloruro de oxalilo (59 µl). Después de la adición de DMF (25 µl), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió 3-aminoisoxazol (126 µl) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se disolvió en metanol y agua, y se purificó mediante una cromatografía en columna sobre una columna de intercambio iónico (columna SCX de isoelución de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, Reino Unido) utilizando inicialmente metanol y después una mezcla 99:1 de metanol y una disolución de amoníaco acuoso para producir un aceite marrón. El aceite se disolvió en acetato de etilo y el material insoluble se retiró mediante filtración. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para producir un aceite marrón. Una purificación mediante una cromatografía en columna sobre una columna de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo a metanol al 10%/acetato de etilo, produjo *N*-isoxazol-3-il-4-metil-3-[7-(3-morfolin-4-ilpropil)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]benzamida como una espuma amarilla (55 mg); Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 1,80 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,28-2,36 (m, 6H), 2,78 (t, 2H), 3,58 (t, 4H), 6,75 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 11,47 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 473.

El ácido 4-metil-3-[7-(3-morfolin-4-ilpropil)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]benzoico utilizado como material de partida se preparó como sigue:

A una mezcla de carbonato de cesio (1,6 g) y morfolina (0,437 ml) en acetona (10 ml) se le añadió bromuro de propargilo (557 µl de 80% en peso en tolueno) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para producir 3-(4-morfolinil)-1-propino como un aceite marrón (494 mg); Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 2,19 (t, 1H), 2,50 (m, 4H), 3,22 (d, 2H), 3,67 (m, 4H).

Una mezcla de 4-metil-3-[1-oxo-7-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]isoquinolin-2(1*H*)-il]benzoato de metilo (400 mg), PdCl₂(PPh₃)₂ (16 mg), CuI (9 mg) y trietilamina (632 µl) se agitó en acetonitrilo (10 ml) durante 10 minutos. Entonces se añadió gota a gota 3-(4-morfolinil)-1-propino (114 mg) en acetonitrilo (4 ml) y la reacción se calentó a 80 °C

durante 18 horas y después se concentró. La residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua (x 3), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para producir un aceite marrón. El aceite se purificó mediante una cromatografía en columna sobre una columna de intercambio iónico (columna SCX de isoelución de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, Reino Unido) utilizando inicialmente metanol y después una mezcla 99:1 de metanol y una disolución de amoniaco acuoso para producir 3-[7-[3-(dimetilamino)propil]-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzoato de metilo como un aceite marrón (298 mg); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 2,15 (s, 3H), 2,55 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,24 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 417.

Se agitaron 4-metil-3-[7-(3-morfolin-4-ilprop-1-in-1-il)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]benzoato de metilo (292 mg) y Pd al 10%/C (30 mg) en una mezcla de etanol (2 ml)/metanol (4 ml)/acetato de etilo (2 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 17 horas. El catalizador se retiró por filtración a través de un filtro de microfibras y el filtrado se concentró para producir un aceite. El aceite se purificó mediante una cromatografía en columna sobre una columna de intercambio iónico (columna SCX de isoelución de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, Reino Unido) utilizando inicialmente metanol y después una mezcla 99:1 de metanol y una disolución de amoniaco acuoso para producir 3-[7-[3-(dimetilamino)propil]-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzoato de metilo como un aceite marrón (242 mg); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 1,79 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,28-2,36 (m, 6H), 2,77 (t, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 6,72 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,08 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 421.

Se agitó el 4-metil-3-[7-(3-morfolin-4-ilpropil)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]benzoato de metilo (238 mg) en metanol (2 ml) y una disolución de NaOH 1 N (0,69 ml) a 65 °C durante 1 hora, y después se neutralizó con HCl 2 N (0,35 ml). La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre una columna de intercambio iónico (columna SCX de isoelución de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, Reino Unido) utilizando inicialmente metanol y después una mezcla 99:1 de metanol y una disolución de amoniaco acuoso para producir un sólido aceitoso marrón. El sólido se trituró con acetato de etilo para producir 4-metil-[7-(3-morfolin-4-ilpropil)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]benzoato de metilo como un sólido de color marrón claro (196 mg); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 11,79 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,32 (m, 6H), 2,77 (t, 2H), 3,57 (m, 4H), 6,71 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,08 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 407.

Ejemplo 24

***N*-ciclopropil-3-[7-{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzamida**

Una mezcla de 3-[7-(2-cloroetoxi)-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida y 3-[7-(2-bromoetoxi)-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (4:1, 225 mg), yoduro de potasio (182 mg), y *N*-metilisopropilamina (0,34 ml) se agitó en DMA (3 ml) y se calentó bajo condiciones de irradiación de microondas (Personal Chemistry Emrys Optimizer con magnetron de 300 W) a 150 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 5), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. Una purificación mediante una cromatografía en columna sobre una columna de sílice, eluyendo inicialmente con metanol al 10%/acetato de etilo y después una mezcla 99:1 de metanol al 10%/acetato de etilo y una disolución de amoniaco acuoso, produjo la *N*-ciclopropil-3-[7-{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzamida (105 mg) como una espuma de color amarillo pálido; Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 0,97 (d, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,76 (t, 2H), 2,80-2,89 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,70-7,75 (m, 3H), 7,86 (d, 1H), 8,45 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 448.

La mezcla de 3-[7-(2-cloroetoxi)-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida y 3-[7-(2-bromoetoxi)-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (mezcla 4:1) utilizada como material de partida se preparó como sigue:

A una disolución de 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (2 g) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (2,6 g). La mezcla se calentó hasta 80 °C y se añadió gota a gota una disolución de bromuro de alilo (1,1 ml) en acetonitrilo (6 ml) y se continuó el calentamiento durante 17 horas. El material insoluble se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró y el residuo se recristalizó en acetato de etilo al 50%/hexano. Los licores madre se concentraron y se realizó una cromatografía en columna sobre una columna de sílice eluyendo con un gradiente de *iso*-hexano a acetato de etilo al 50%/*iso*-hexano para producir 3-(alilamino)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida como un aceite incoloro que solidificó para producir un sólido blanco (688 mg); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 0,53 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,81 (d, 2H), 5,13 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,93 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,98 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 231.

Se agitó la 3-(alilamino)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (688 mg) con cloruro de 2-bromo-5-metoxibencen-1-carbonilo (745 mg) y trietilamina (0,83 ml) en THF (10 ml) a temperatura ambiente durante 2,5 horas y después se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N (x 2), agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para producir *N*-alil-2-bromo-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-metoxibenzamida como un sólido de color naranja pálido (1,24 g); Espectro de masas: M+H⁺ 443.

- Se suspendieron *N*-alil-2-bromo-*N*-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-5-metoxibenzamida (1,03 g), tri-*o*-tolilfosfina (283 mg), bromuro de tetraetilamonio (977 mg) y carbonato de potasio (1,3 g) en DMF (36 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió Pd(OAc)₂ (104 mg) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 17 horas y después se dejó enfriar. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 5), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. Una purificación mediante una cromatografía en columna sobre una columna de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 50%/iso-hexano a acetato de etilo al 100%/iso-hexano produjo *N*-ciclopropil-3-(7-metoxi-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzamida como una espuma de color amarillo pálido (265 mg); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,71-7,76 (m, 3H), 7,87 (d, 1H), 8,46 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 363.
- Se agitaron *N*-ciclopropil-3-(7-metoxi-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzamida (262 mg, 0,72 mmol) y yoduro de litio (174 mg) en 2,4,6-colidina (3 ml) y se calentaron bajo condiciones de irradiación de microondas (Personal Chemistry Emrys Optimizer con magnetrón de 300 W) a 200 °C durante 1,5 hora y después se dejó enfriar. La mezcla de reacción se disolvió en NaOH 2 N y después se reacidificó con una disolución de HCl 2 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 4) y las capas orgánicas reunidas se concentraron. El residuo se trituró con HCl 1 N, el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua, éter dietílico, y se secó al aire para producir *N*-ciclopropil-3-(7-hidroxi-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzamida como un sólido blancuzco (207 mg); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,62-7,65 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 10,04 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 349.
- Se calentaron *N*-ciclopropil-3-(7-hidroxi-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzamida (204 mg), 1-bromo-2-cloroetano (0,24 ml) y carbonato de potasio (809 mg) en DMF (9 ml) a 50 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua (x 5), NaOH 1 N (x 2), salmuera (x 2), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para producir una espuma sólida de color crema (230 mg) identificada como una mezcla (4:1) de 3-[7-(2-cloroetoxi)-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 4,01 (t, 2H), 4,41 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,73-7,75 (m, 3H), 7,87 (d, 1H), 8,46 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 411, y 3-[7-(2-bromoetoxi)-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,87 (t, 2H), 4,47 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,73-7,75 (m, 3H), 7,87 (d, 1H), 8,46 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 455.

30 Ejemplo 25

***N*-etil-3-[7-(2-[isopropil(metil)amino]etoxi)-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzamida**

- Una mezcla de 3-[7-(2-cloroetoxi)-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida (90 mg), yoduro de potasio (75 mg), y *N*-metilisopropilamina (0,14 ml) se agitó en DMA (2 ml) y se calentó bajo condiciones de irradiación de microondas (Personal Chemistry Emrys Optimizer con magnetrón de 300 W) a 150 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 5), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. Una purificación mediante una cromatografía en columna sobre una columna de sílice eluyendo inicialmente con metanol al 10%/acetato de etilo y después una mezcla 99:1 de metanol al 10%/acetato de etilo y una disolución de amoníaco acuoso produjo *N*-etil-3-[7-(2-[isopropil(metil)amino]etoxi)-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzamida (68 mg) como un sólido de color crema; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,98 (d, 6H), 1,12 (t, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,70-7,77 (m, 3H), 7,88 (d, 1H), 8,47 (t, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 436.

La 3-[7-(2-cloroetoxi)-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida utilizada como material de partida se preparó como sigue:

- Se agitaron 3-amino-4-metilbenzoato de metilo (3,18 g), cloruro de 2-bromo-5-metoxibencen-1-carbonilo (4,8 g) y trietilamina (5,4 ml) en THF (45 ml) a temperatura ambiente durante 2,5 horas y después se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N, agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. El residuo se recristalizó en acetato de etilo caliente, se lavó con éter, y se secó al aire para producir 3-[(2-bromo-5-metoxibenzoil)amino]-4-metilbenzoato de metilo como un sólido blanco (5,36 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 2,39 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 7,02 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 10,06 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 377.

- A una suspensión de NaH (680 mg [dispersión al 60% en aceite]) en THF (250 ml) a 0 °C se le añadió 3-[(2-bromo-5-metoxibenzoil)amino]-4-metilbenzoato de metilo (5,36 g) de modo discontinuo. La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se añadió gota a gota bromuro de alilo (1,6 ml) y la disolución se agitó durante 20 horas más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extinguió con agua y después se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua (x 2), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre una columna de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a acetato de etilo al 50%/iso-hexano para producir 3-[alil-(2-bromo-5-metoxibenzoil)amino]-4-metilbenzoato de metilo como un aceite incoloro (4,88 g); Espectro de masas: M+H⁺ 417.

Se suspendieron 3-[alil-(2-bromo-5-metoxibenzoil)amino]-4-metilbenzoato de metilo (4,88 g), tri-*o*-tolilfosfina (1,425 g, 4,67 mmol), bromuro de tetraetilamonio (4,91 g) y carbonato de potasio (6,46 g) en DMF (180 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió Pd(OAc)₂ (524 mg) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 17 horas y después se dejó enfriar. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 5), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre una columna de sílice eluyendo con un gradiente de *iso*-hexano a acetato de etilo al 30%/iso-hexano para producir un sólido amarillo (2,64 g). Este sólido se agitó en ácido bromhídrico al 48% (12 ml) y ácido acético (12 ml) y se calentó bajo condiciones de irradiación de microondas (Personal Chemistry Emrys Optimizer con magnetrón de 300 W) a 150 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 3), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. El residuo se trituró con éter dietílico para producir ácido 3-(7-hidroxi-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzoico como un sólido marrón (1,88 g); Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 2,13 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 7,02 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 10,05 (s, 1H), 12,89 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 310.

Una disolución de ácido 3-(7-hidroxi-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzoico (570 mg), carbonato de potasio (2,5 g) y 1-bromo-2-cloroetano (0,9 ml) en DMF (13 ml) y se calentó a 50 °C durante 41 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 40 °C y se añadió una disolución de NaOH 2 N (8 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se ajustó hasta pH 1 utilizando HCl 1 N, el sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico para producir ácido 3-[7-(2-cloroetoxi)-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzoico como un sólido marrón (426 mg); Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 1,14 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 4,01 (t, 2H), 4,41 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,73-7,78 (m, 3H), 7,96 (d, 1H), 13,05 (s a, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 372.

Una suspensión de ácido 3-[7-(2-cloroetoxi)-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzoico (425 mg) en cloruro de metileno (8 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió cloruro de oxalilo (0,2 ml), seguido de DMF (10 µl), y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,8 ml) y etilamina (2,28 ml de 2,0 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 3), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para producir una espuma marrón que se purificó mediante una cromatografía en columna sobre una columna de sílice eluyendo con un gradiente de *iso*-hexano a acetato de etilo para producir 3-[7-(2-cloroetoxi)-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida como un sólido de color amarillo pálido (323 mg); Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 1,11 (t, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 4,01 (t, 2H), 4,41 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,73-7,78 (m, 3H), 7,89 (d, 1H), 8,50 (t, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 399.

Ejemplo 26

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 25, la 3-[7-(2-cloroetoxi)-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida se hizo reaccionar con la amina apropiada o con la sal de amina apropiada para producir los compuestos descritos en la tabla 7.

Tabla 7

R	Procedimiento	Nota
etil(metil)amino	Ej. 25	a
dimetilamino	Ej. 25	b

Notas:

a) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 1,00 (t, 3H), 1,11 (t, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,47 (q, 2H), 2,76 (t, 2H), 3,28 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,70-7,77 (m, 3H), 7,88 (d, 1H), 8,50 (t, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 422.

b) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 1,11 (t, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,68 (t, 2H), 3,29 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,71-7,77 (m, 3H), 7,88 (d, 1H), 8,50 (t, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 408.

Ejemplo 27***N*-ciclobutil-3-[7-{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzamida**

Una mezcla de 3-[7-(2-cloroetoxi)-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-ciclobutil-4-metilbenzamida (131 mg), yoduro de potasio (102 mg), y *N*-metilisopropilamina (0,19 ml) se agitó en DMA (2 ml) y se calentó bajo condiciones de irradiación de microondas (Personal Chemistry Emrys Optimizer con magnetron de 300 W) a 150 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 5), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. Una purificación mediante una cromatografía en columna sobre una columna de sílice eluyendo inicialmente con metanol al 10%/acetato de etilo y después una mezcla 99:1 de metanol al 10%/acetato de etilo y una disolución de amoníaco acuoso produjo *N*-ciclobutil-3-[7-{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzamida (74 mg) como un sólido de color crema; Espectro de RMN: (DMSO₆) 0,98 (d, 6H), 1,68 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,77 (t, 2H), 2,84 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,60 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 462.

La 3-[7-(2-cloroetoxi)-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-ciclobutil-4-metilbenzamida utilizada como material de partida se preparó como sigue:

Una suspensión de ácido 3-[7-(2-cloroetoxi)-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzoico (550 mg) en cloruro de metileno (10 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió cloruro de oxalilo (0,26 ml), seguido de DMF (10 µl), y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (1,03 ml) y ciclobutilamina (0,51 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 3), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para producir una espuma marrón que se purificó mediante una cromatografía en columna sobre una columna de sílice eluyendo con un gradiente de *iso*-hexano a acetato de etilo para producir 3-[7-(2-cloroetoxi)-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-ciclobutil-4-metilbenzamida como un sólido de color amarillo pálido (397 mg); Espectro de RMN: (DMSO₆) 1,66 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 4,01 (t, 2H), 4,38-4,46 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,74-7,76 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,60 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 425.

Ejemplo 28

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 25, la 3-[7-(2-cloroetoxi)-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-ciclobutil-4-metilbenzamida se hizo reaccionar con la amina apropiada o con la sal de amina apropiada para producir los compuestos descritos en la tabla 8.

Tabla 8

R	Procedimiento	Nota
etil(metil)amino	Ej. 27	a
dimetilamino	Ej. 27	b

Notas:

a) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO₆) 1,01 (t, 3H), 1,68 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,47 (q, 2H), 2,76 (t, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,60 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 448.

b) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO₆) 1,72 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,74 (t, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,76-7,79 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,65 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 434.

Ejemplo 29***N*-ciclobutil-3-[4-(hidroximetil)-7-metoxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzamida**

La isoquinolinona (100 mg) se agitó en formaldehído acuoso (226 μ l) y ácido fórmico (2 ml) a 90 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre acetato de etilo y NaOH 2 N. La capa orgánica se lavó con NaOH 2 N (x 2), salmuera y se concentró. El residuo se disolvió en metanol y NaOH 2 N, y se agitó durante 60 horas, el metanol se retiró mediante destilación, la disolución acuosa se neutralizó con HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron. Una purificación mediante una cromatografía en columna sobre una columna de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 50%/iso-hexano a acetato de etilo produjo *N*-ciclopropil-3-[4-(hidroximetil)-7-metoxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-4-metilbenzamida como un sólido blanco (15 mg); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,61 (d, 2H), 5,15 (t, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,86-7,89 (m, 2H), 8,48 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 379.

Ejemplo 30

3-[7-[2-(isopropilmetilamino)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida

Se agitaron 3-[7-(2-cloroetoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida (150 mg), yoduro de potasio (129 mg), y metilisopropilamina (244 μ l, 2,34 mmol) se agitó en DMA (3 ml) y se calentó bajo condiciones de irradiación de microondas (Personal Chemistry Emrys Optimizer con magnetrón de 300 W) a 150 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 5), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. Una purificación mediante una cromatografía en columna sobre una columna de sílice eluyendo inicialmente con metanol al 10%/acetato de etilo y después una mezcla 99:1 de metanol al 10%/acetato de etilo y una disolución de amoníaco acuoso produjo 3-[7-[2-(isopropilmetilamino)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida (104 mg) como una espuma; Espectro de RMN: (DMSO *d*₆) 0,97 (d, 6H), 1,12 (t, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 2,83 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,51 (t, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 422.

La 3-[7-(2-cloroetoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida utilizada como material de partida se preparó como sigue: se agitaron *N*-etil-3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzamida (0,65 g), 1-bromo-2-cloroetano (0,8 ml) y carbonato de potasio (2,6 g) en DMF (26 ml) a 50 °C durante 23 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 5), salmuera (x 2), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para producir 3-[7-(2-cloroetoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida como una espuma (577 mg); Espectro de RMN: (DMSO *d*₆) 1,17 (t, 3H), 2,16 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,45 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,51 (t, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 385.

Ejemplo 31

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 30, la *N*-etil-3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-metilbenzamida se alquiló con el reactivo alquilante apropiado para producir los compuestos descritos en la tabla 9.

Tabla 9

R	Procedimiento	Nota
(3 <i>R</i>)-3-fluoropirrolidin-1-ilo	Ej. 30	a
piperidin-1-ilo	Ej. 30	b
azetidín-1-ilo ¹	Ej. 30	c
alil(metil)amino	Ej. 30	d
etil(metil)amino	Ej. 30	e
dietilamino	Ej. 30	f
isopropil(etil)amino	Ej. 30	g
(3 <i>R</i>)-3-hidroxipirrolidin-1-ilo	Ej. 30	h
pirrolidin-1-ilo	Ej. 30	i

4-hidroxipiperidin-1-ilo	Ej. 30	j
metil[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]amino	Ej. 30	k
4-fluoropiperidin-1-ilo	Ej. 30	l
(3aR,6aS)-tetrahydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-5-ilo	Ej. 30	m
terc-butil(metil)amino	Ej. 30	n
¹ Se utilizó carbonato de potasio como base		

Notas:

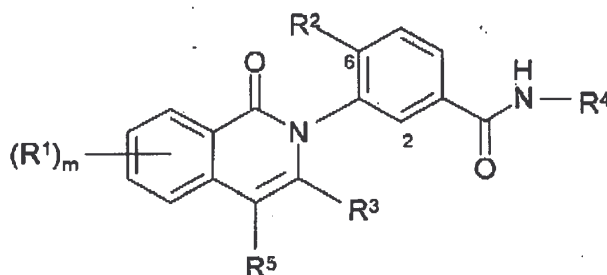
- 5 a) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 1,13 (t, 3H), 1,39 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,89 (m, 4H), 3,28 (m, 2H, enmascarado por agua), 4,20 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,48 (t, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 438.
- 10 b) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 1,12 (t, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,46 (m, 4H), 2,71 (t, 2H), 3,29 (m, 3H), 4,19 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,47 (t, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 434.
- 15 c) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 1,14 (t, 3H), 2,05 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 3,26 (t, 4H), 3,38 (m, 2H), 4,02 (t, 2H), 6,16 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,74 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 406.
- 20 d) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 1,14 (t, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 3,07 (d, 2H), 3,38 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,13 (m, 2H), 5,83 (m, 1H), 6,17 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,77 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 420.
- 25 e) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 1,04 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,50 (q, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,37 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 6,20 (q, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,77 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 408.
- 30 f) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 1,02 (t, 6H), 1,13 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,60 (q, 4H), 2,88 (t, 2H), 3,36 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 6,23 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,69 (q, 1H), 7,77 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 422.
- 35 g) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 1,01 (m, 9H), 1,14 (t, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,98 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 4,06 (t, 2H), 6,19 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,77 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 436.
- 40 h) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 1,12 (t, 3H), 1,71 (m, 1H), 2,14 (m, 4H), 2,43 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,91 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,29 (m, 1H), 6,16 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,79 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 436.
- i) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 1,12 (t, 3H), 1,76 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,61 (m, 4H), 2,91 (t, 2H), 3,37 (m, 2H), 4,19 (t, 2H), 6,22 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,77 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 420.
- j) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 1,17 (t, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 6,26 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,79 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 450.
- k) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 1,15 (t, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,87 (t, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 6,23 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,74 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 491.
- l) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 1,14 (t, 3H), 1,88 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,47 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,38 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,60 (m, 1H), 6,17 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,77 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 452.

m) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 1,14 (t, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,81 (t, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,52 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 6,16 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,75 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 464.

5 n) El producto produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSOd₆) 1,03 (s, 9H), 1,12 (t, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 3,29 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,51 (t, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 436.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la que m es 0, 1 ó 2;

5 R¹ es halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcanoilo(C2-6), alquiltio(C1-6), alquilsulfonilo(C1-6), alquilsulfonilo(C1-6), hidroxialcoxi(C2-6), aminoalcoxi(C2-6), ciano-(alcoxi C2-6), (alquil C1-6)amino-alcoxi(C2-6), di-[alquil (C1-6)]amino-alcoxi(C2-6), (alcoxi C1-6)-alcoxi(C2-6), carbamoil-(alcoxi C1-6), N-(alquil C1-6)carbamoil-alcoxi(C1-6), aminoalquilo(C1-6), (alquil C1-6)amino-alquilo(C1-6), di[alquil (C1-6)]amino-alquilo(C1-6), carbamoil-alquilo(C1-6), N-(alquil C1-6)carbamoil-alquilo(C1-6), hidroxilo-(alquil C2-6)amino, ciano-(alquil C2-6)amino, halógeno-(alquil C2-6)amino, amino-(alquil C2-6)amino, (alcoxi C1-6)-(alquil C2-6)amino, (alquil C1-6)amino-(alquil C2-6)amino, di-[alquil (C1-6)]amino-(alquil C2-6)amino, heteroarilo, heteroaril-(alquilo C1-6), heteroariloxi, heteroaril-(alcoxi C1-6), heteroarilamino, heterociclilo, heterociclil-(alquil C1-6), heterocicliloxi, heterociclil-(alcoxi C1-6) y heterociclilamino,

15 y en el que cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), cicloalquilo(C3-6), (cicloalquil C3-6)-alquilo(C1-6), (cicloalquil C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), carboxi, (alcoxi C1-6)carbonilo, (alcoxi C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-(alquil C1-6)carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, alcanoilo(C2-6), amino, alquilamino(C1-6), di-[alquil (C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-(alquilo C1-6), carboxi-(alquilo C1-6), aminoalquilo(C1-6), (alquil C1-6)amino-alquilo(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6),

25 y en el que cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos anteriormente en la presente que comprende un grupo CH₂ que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede portar opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, oxo, carboxi, carbamoilo, acetamido, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), cicloalquilo(C3-6), cicloalcoxi(C3-6), alcoxi(C1-6), alquilamino(C1-6), di-[alquil(C1-6)]amino, hidroxialquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)-alquilo(C1-6), halógeno-alquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)-alcoxi(C2-6), (alcoxi C1-6)carbonilo, carbamoilo, N-(alquil C1-6)carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, sulfonilo(C1-6), sulfamoilo(C1-6), heteroarilo, heteroaril-(alquilo C1-6), heterociclilo y heterocicliloxi,

30 y en el que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxi;

R² es halógeno, trifluorometilo o alquilo(C1-6);

R³ es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano o alquilo(C1-6);

35 R⁴ es cicloalquilo(C3-6), alquilo(C1-6) o heteroarilo, y R⁴ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquilamino(C1-6) y di-[alquil (C1-6)]amino; y

R⁵ es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano o alquilo(C1-6);

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que

40 R¹ es halógeno, hidroxilo, alcoxi(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcanoilo(C2-6), alquiltio(C1-6), alquilsulfonilo(C1-6), aminoalcoxi(C2-6), (alquil C1-6)amino-alcoxi(C2-6), di-[alquil (C1-6)]amino-alcoxi(C2-6), di[alquil (C1-6)]amino-alquilo(C1-6), carbamoil-(alquilo C1-6), heteroaril-(alquilo C1-6), heterociclilo, heterocicliloxi y heterociclil-(alcoxi C1-6),

y en el que cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), (cicloalquil C3-6)-alquilo(C1-6), (cicloalquil C3-6)-

alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), (alcoxi C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-(alquil C1-6)carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-(alquilo C1-6),

y en el que cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos anteriormente en la presente que comprende un grupo CH₂ que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ que está unido a un átomo de carbono o de nitrógeno puede portar opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo(C1-6), cicloalquilo(C3-6), alcoxi(C1-6), di-[alquil (C1-6)]amino, (alcoxi C1-6)-alquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)carbonilo, heteroaril-(alquilo C1-6), heterociclilo y heterociclioxi;

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que m es 1 ó 2; o sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que R² es alquilo(C1-6); o sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o la reivindicación 4, en el que R³ y R⁵ son hidrógeno; o sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁴ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, metilo, etilo, propilo, isoxazolilo, oxazolilo, furanilo, tiazolilo, pirazolilo o piridilo; o sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que

m es 0 ó 1;

R¹ es heterociclilo, heterocicli-(alquilo C1-6), heterociclioxi, heterocicli-(alcoxi C1-6) o heterocicliamino,

y en el que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), cicloalquilo(C3-6), (cicloalquil C3-6)-alquilo(C1-6), (cicloalquil C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), carboxi, (alcoxi C1-6)carbonilo, (alcoxi C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-(alquil C1-6)carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, alcanoilo(C2-6), amino, alquilamino(C1-6), di-[alquil (C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), (alcoxi C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-(alquilo C1-6), carboxi-(alquilo C1-6), aminoalquilo(C1-6), (alquil C1-6)amino-alquilo(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6),

y en el que cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos anteriormente en la presente que comprende un grupo CH₂ que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ que está unido a un átomo de carbono puede portar opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquilamino(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino;

R² es trifluorometilo o metilo;

R³ es hidrógeno o cloro;

R⁴ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metilo, etilo, propilo, isoxazolilo, oxazolilo, furanilo, tiazolilo, pirazolilo o piridilo, y R⁴ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino y alquilo(C1-6); y

R⁵ es hidrógeno o cloro;

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, seleccionado de:

N-ciclopropil-4-metil-3-(1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)benzamida;

N-ciclopropil-3-(7-metoxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;

3-(7-bromo-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-7-(2-piperidin-1-iletexi)isoquinolin-2(1H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-(7-hidroxilo-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[7-[2-[(3R)-3-fluoropyrrolidin-1-il]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;

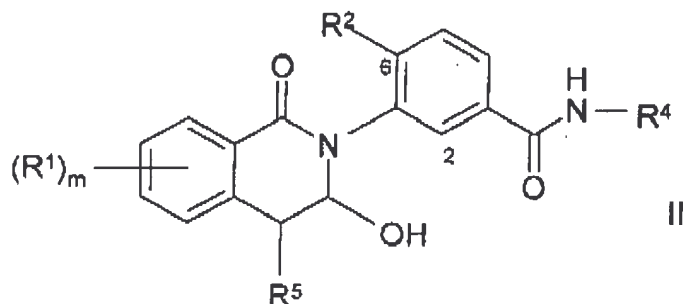
- N-ciclopropil-4-metil-3-[7-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-[2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- 3-[7-[2-[(ciclobutilmetil)(metil)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-4-[7-(2-morfolin-4-iletoksi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
- 5 N-ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-7-(2-pirrolidin-1-iletoksi)isoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-[2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-[2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-[2-[isopropil(2-metoxietil)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-[2-[isopropil(metil)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- 10 N-ciclopropil-3-[7-[3-(dimetilamino)propoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- 3-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-isoxazol-3-il-4-metilbenzamida;
- 3-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-etil-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-[(1-etilpiperidin-4-il)oxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-isoxazol-3-il-4-metil-3-[7-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
- 15 N-ciclopropil-4-metil-3-[7-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[7-[2-[metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[7-[2-[metil(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[7-[2-[metil(prop-2-in-1-il)amino]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-[2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- 20 N-ciclopropil-3-[7-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-[2-(3-fluoropiperidin-1-il)etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-[2-[(2S,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- 25 N-ciclopropil-3-[7-[2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-7-[3-(4-propionilpiperazin-1-il)propoxi]isoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
- N-etil-4-metil-3-[7-(2-morfolin-4-iletoksi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-[3-[isopropil(metil)amino]propoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- 30 N-ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-7-(3-piperidin-1-ilpropoxi)isoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[7-[3-[metil(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]propoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-[3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[1-oxo-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)isoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[7-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
- 35 N-ciclopropil-4-metil-3-[7-[3-[metil(prop-2-in-1-il)amino]propoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-[3-(3-fluoropiperidin-1-il)propoxi]-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;

- N-ciclopropil-4-metil-3-[7-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
- N-etil-3-[7-{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-etil-3-[7-{2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[7-{3-[metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]propoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
- 5 3-[7-{3-(dimetilamino)propil}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-isoxazol-3-il-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-{3-(4-fluoropiperidin-1-il)propoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-{3-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]propoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-{3-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]propoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-etil-4-metil-3-[1-oxo-7-(2-piperidin-1-iletoxi)isoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
- 10 N-etil-3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-4-metilbenzamida
- N-ciclopropil-3-[7-{2-[isobutil(metil)amino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-{2-[etil(metil)amino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-{2-[diisopropilamino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[7-{2-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
- 15 N-ciclopropil-3-[7-{2-[etil(isopropil)amino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-{2-[dietilamino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- 3-[7-{2-[terc-butil(metil)amino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- 3-[7-{2-[ciclohexil(isopropil)amino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- 3-[7-{2-[ciclohexil(etil)amino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- 20 3-[7-{2-(ciclohexil(metil)amino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-{2-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-{2-[(2S)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- 3-[7-(2-azetidin-1-iletoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-etil-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-{2-(isopropilamino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- 25 3-[7-{2-[alil(metil)amino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2-(1H)-il]-N-etil-4-metilbenzamida;
- N-etil-3-[7-{2-[etil(metil)amino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- 3-[7-{2-(dietilamino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(H)-il]-N-etil-4-metilbenzamida;
- N-etil-3-[7-{2-[etil(isopropil)amino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclobutil-3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-4-metilbenzamida;
- 30 N-ciclopropil-4-metil-3-[7-{2-(metilamino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
- N-etil-3-[7-{2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-etil-4-metil-3-[1-oxo-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)isoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
- N-etil-3-[7-{2-(4-hidroxipiperidin-1-il]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-etil-4-metil-3-[7-(2-{metil[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]amino}metoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
- 35 N-etil-3-[7-{2-(4-fluoropiperidin-1-il]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-etil-4-metil-3-[1-oxo-7-{2-[(3aR,6aS)-tetrahidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-5-il]etoxi}isoquinolin-2(1H)-il]benzamida;

- 3-(7-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-4-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida;
 N-isoxazol-3-il-4-metil-3-[7-(3-morfolin-4-ilpropil)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
 N-isoxazol-3-il-4-metil-3-[7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
 3-[7-(2-aminoetoxi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
 5 N-isoxazol-3-il-4-metil-3-[1-oxo-7-(2-piperidin-1-iletoxi)isoquinolin-2(1H)-il]benzamida;
 3-[7-{2-[terc-butil(metil)amino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-etil-4-metilbenzamida;
 3-[7-{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
 3-[7-{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
 3-[7-{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-metoxi-4-metilbenzamida;
 10 N-ciclobutil-3-[7-{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-(7-metoxi-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[7-{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-etil-3-[7-{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[4-(hidroximetil)-7-metoxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 15 N-etil-3-[7-{2-[etil(metil)amino]etoxi}-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 3-[7-{2-(dimetilamino)etoxi}-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-N-etil-4-metilbenzamida;
 N-ciclobutil-3-[7-{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclobutil-3-[7-{2-[etil(metil)amino]etoxi}-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida; y
 N-ciclobutil-3-[7-{2-(dimetilamino)etoxi}-4-metil-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il]-4-metilbenzamida;
 20 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

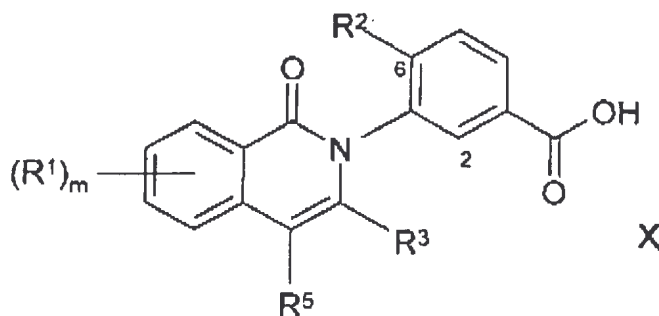
9. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula según la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, que comprende:

(a) en la que en el compuesto de fórmula I, R^3 representa hidrógeno, la deshidratación de un compuesto de fórmula II:



25 en la que R^1 , m , R^2 , R^4 y R^5 son como se define en la reivindicación 1, y en la que cualquier grupo funcional se protege si es necesario; o

(b) la reacción de un ácido carboxílico de fórmula X o su derivado reactivo:



en la que R^1 , m , R^2 , R^3 y R^5 son como se define en la reivindicación 1, y en la que cualquier grupo funcional se protege si es necesario, con una amina de fórmula XI:



5 en la que R^4 es como se define en la reivindicación 1, y en la que cualquier grupo funcional se protege si es necesario, bajo condiciones de formación de enlaces amida convencionales

(c) en la que en el compuesto de fórmula I, un sustituyente sobre R^1 o R^4 es alcoxi(C1-6) o alcoxi(C1-6) sustituido, alquilamino(C1-6) o di-[alquil (C1-6)]amino, la alquilación, de modo conveniente en presencia de una base adecuada, de un compuesto de fórmula 1, en la que un sustituyente sobre R^1 o R^4 es hidroxilo o amino; o

10 (d) en la que en el compuesto de fórmula I, un sustituyente sobre R^1 o R^4 es amino, alquilamino(C1-6) o di-[alquil (C1-6)]amino, la reacción, de modo conveniente en presencia de una base adecuada, de un compuesto de fórmula 1, en la que un sustituyente sobre R^1 o R^4 es un grupo saliente adecuado con una amina apropiada; y opcionalmente

(i) eliminar cualquier grupo protector; y

15 (ii) opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por citoquinas, que comprende un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o su sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 11. Un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo de un ser humano o animal mediante terapia.

12. Un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos médicos mediados por citoquinas.

25 13. Un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos médicos mediados por la producción o el efecto de citoquinas.

14. Un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad del intestino inflamatoria, la esclerosis múltiple, el SIDA, el choque séptico, la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad cardíaca isquémica o la psoriasis.

30 15. Un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento.

16. Un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de trastornos médicos mediados por citoquinas.

35 17. El uso de un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad del intestino inflamatoria, la esclerosis múltiple, el SIDA, el choque séptico, la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad cardíaca isquémica o la psoriasis.