

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

(21) **PI0620012-5 A2**

(22) Data de Depósito: 15/12/2006
(43) Data da Publicação: 25/10/2011
(RPI 2129)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 401/12
C07D 401/14
C07D 409/14
A61K 31/4725
A61P 35/00

(54) **Título:** DERIVADOS DE AMINOPIRAZOL DE ISOQUINOLINA, SUA FABRICAÇÃO E USO COMO AGENTES FARMACÊUTICOS PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER

(30) **Prioridade Unionista:** 19/12/2005 EP 05 027720.1

(73) **Titular(es):** F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

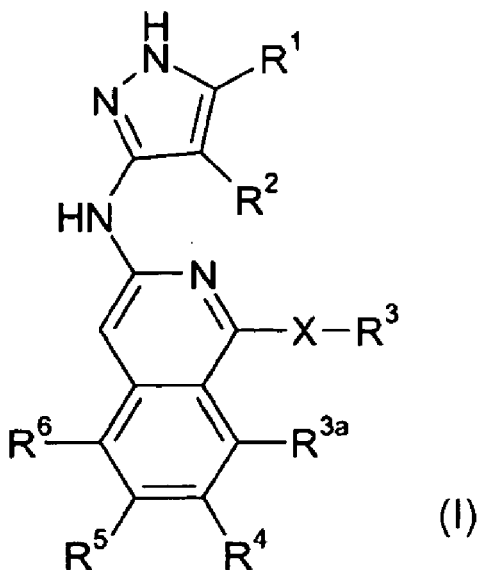
(72) **Inventor(es):** Alfred Mertens, Guy Georges, Li Chen, Xihan Wu

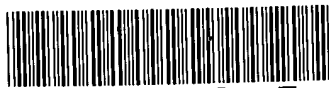
(74) **Procurador(es):** Dannemann ,Siemens, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006012112 de 15/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/071348de 28/06/2007

(57) **Resumo:** DERIVADOS DE AMINOPIRAZOL DE ISOQUINOLINA, SUA FABRICAÇÃO E USO COMO AGENTES FARMACÊUTICOS PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER. Objetivos da presente invenção são os compostos de fórmula I fórmula I, seus sais farmacêuticamente aceitáveis, formas enantioméricas, diastereoisômeros e racematos, a preparação dos compostos mencionados acima, medicamentos contendo-os e sua fabricação, bem como o uso dos compostos mencionados acima no controle ou prevenção de doenças tal como câncer.





PI0620012-5

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE AMINOPIRAZOL DE ISOQUINOLINA, SUA FABRICAÇÃO E USO COMO AGENTES FARMACÊUTICOS PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER".

5 A presente invenção refere-se aos novos derivados de aminopirazol de isoquinolina como inibidores de proteína cinase, a um processo para sua fabricação, composições farmacêuticas contendo-os e sua fabricação bem como o uso destes compostos como agentes farmaceuticamente ativos.

Antecedentes da Invenção

10 Proteínas cinases regulam muitos processos de sinalização diferentes por adição de grupos fosfato a proteínas (Hunter, T., Cell 50 (1987) 823-829); particularmente proteínas fosforiladas de serina/treonina cinases na porção de álcool de resíduos de serina ou treonina. A família de serina/treonina cinase inclui membros que controlam crescimento celular, migração, diferenciação, expressão de gene, contração muscular, metabolismo de
15 glicose, síntese de proteína celular, e regulação do ciclo celular.

 As Aurora cinases são uma família de serina/treonina cinases que é acreditada desempenhar um papel chave nos eventos de fosforilação de proteína que são essenciais para a conclusão de eventos mitóticos essenciais. A família de Aurora cinase é preparada de três membros chave:
20 Aurora A, B e C (também conhecida como Aurora-2, Aurora-1 e Aurora-3 respectivamente). Aurora-1 e Aurora-2 são descritas em US 6,207,401 de Sugan e em patentes relacionadas e pedidos de patente, por exemplo EP 0 868 519 e EP 1 051 500.

25 Para Aurora A existe evidência crescente de que ela é um novo proto-oncogene. Gene de Aurora A é amplificado e transcrito / proteína é altamente expressa na maioria de linhagens de célula de tumor humano e tumores primários colorretais, de mama e outros. Foi mostrado que superexpressão de Aurora A leva à instabilidade genética mostrada por centrosomas amplificados e aumento significativo em aneuploidia e transforma fibroblastos de Rat1 e células NIH3T3 de camundongo *in vitro*. Células NIH3T3
30 transformadas por Aurora A desenvolvem-se como tumores em camundon-

gos nus (Bischoff, J.R., e Plowman, G.D., Trends Cell Biol. 9 (1999) 454-459; Giet, R., e Prigent, C., J. Cell Sci. 112 (1999) 3591-3601; Nigg, E.A., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2 (2001) 21-32; Adams, R.R., e outro, Trends Cell Biol. 11 (2001) 49-54). Além disso, amplificação de Aurora A é associada com aneuploidia e comportamento clínico agressivo (Sen, S., e outro, J. Natl. Cancer Inst. 94 (2002) 1320-1329) e amplificação de seu locus correlaciona-se com prognóstico ruim para pacientes com câncer de mama de nódulo negativo (Isola, J.J., e outro, Am. J. Pathology 147 (1995) 905-911). Por estas razões é proposto que superexpressão de Aurora A contribui para o fenótipo de câncer por estar envolvida em segregação de cromossoma e controle de barreira mitótica.

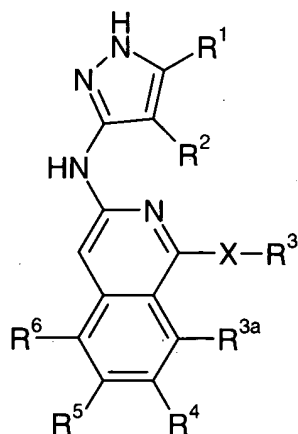
Linhagens de célula de tumor humano depauperadas de transcritos de Aurora A detêm-se em mitose. Conseqüentemente, a inibição específica de Aurora cinase por inibidores seletivos é reconhecida interromper proliferação descontrolada, reestabelecer o controle de barreira mitótica e levar à apoptose de células de tumor. Em um modelo de xenoenxerto, um inibidor de Aurora portanto retarda o crescimento de tumor e induz regressão (Harrington, E.A., e outro, Nat. Med. 10 (2004) 262-267).

Inibidores de baixo peso molecular para proteínas cinases são amplamente conhecidos no estado da técnica. Para inibição de Aurora tais inibidores são baseados em, isto é, derivados de quinazolina (por exemplo WO 00/44728), derivados de pirimidina (por exemplo WO 03/077921), derivados de imidazol, oxazol e tiazol (por exemplo WO 02/96905 ou WO 04/005283).

Inibidores de Aurora cinase na base de derivados de pirazol são descritos por exemplo em WO 02/22601; WO 02/22602; WO 02/22603; WO 02/22604; WO 02/22605; WO 02/22606; WO 02/22607; WO 02/22608; WO 02/50065; WO 02/50066; WO 02/057259; WO 02/059111; WO 02/062789; WO 02/066461; WO 02/068415 ou WO 2005/002552.

30 Sumário da Invenção

A presente invenção refere-se a derivados de aminopirazol tricíclicos da fórmula geral I,



fórmula I,

em que

R^1 é hidrogênio, alquila ou cicloalquila;

R^2 é hidrogênio ou alquila;

5 R^3 é a) alquila não substituída,

b) alquila que é substituída uma ou duas vezes com $-C(O)O$ -alquila, heteroarila, fenila, heterociclila ou cicloalquila,

c) alquila em que um ou vários grupos $-CH_2-$ são substituídos por oxigênio,

10 d) arila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com halogênio, alquila, alquila halogenada, alcóxi halogenado, ciano, $-C(O)$ -alquila, $-NH-C(O)$ -alquila, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -alquila, alcóxi não substituído ou alcóxi substituído por heterociclila ou $-NR_2$,

15 e) heteroarila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com alquila,

f) cicloalquila, ou

g) heterociclila;

R^{3a} é hidrogênio, alquila ou alcóxi;

20 R^4 é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio, ciano, $-C(O)NR_2$, $-(CH_2)_n$ - $Y-R^7$ ou $-Z-R^8$;

R^5 é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio, ciano, $-C(O)NR_2$, $-(CH_2)_n$ - $Y-R^7$ ou $-Z-R^8$;

R^6 é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio ou ciano;
ou alternativamente

- R⁵ e R⁶ podem formar juntamente com os átomos de carbono aos quais eles são ligados um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros;
- X é uma ligação simples, -NR-, -O-, -S-, -C(O)- ou -C(O)NR-; e
- Y é -O-, -NR-, -S-, -S(O)₂NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)O- ou -C(O)NR-;
- 5 Z é -C(O)-, -O-, uma ligação simples ou alquilenos;
- R⁷ é cicloalquila; ou alquila, que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes por alcóxi, hidróxi, alquilsulfonila, heterociclila ou -NR₂;
- R⁸ é heterociclila;
- R é hidrogênio ou alquila;
- 10 n é 0, 1, 2 ou 3;
- e todos os sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Os compostos de acordo com esta invenção mostram atividade como inibidores de proteína cinase. Muitas doenças são associadas com respostas celulares anormais disparadas por eventos mediados por proteína

15 cinase. Estas doenças incluem doenças autoimunes, doenças inflamatórias, doenças neurológicas e neurodegenerativas, câncer, doenças cardiovasculares, alergias e asma, doença de Alzheimer ou doenças relacionadas com hormônio. Conseqüentemente, neste contexto tem havido um esforço substancial em química medicinal para descobrir inibidores de proteína cinase

20 que são eficazes como agentes terapêuticos.

Os compostos de acordo com esta invenção mostram atividade como inibidores de proteína cinase, em particular como inibidores de cinase da família Aurora, especialmente como inibidores Aurora A cinase, e podem portanto ser úteis para o tratamento de doenças mediadas pela referida ci-

25 nase. Inibição de Aurora A leva à interrupção do ciclo celular na fase G2 do ciclo celular e exerce um efeito antiproliferativo em linhagens de célula de tumor. Isto indica que inibidores de Aurora A podem ser úteis no tratamento de, isto é, doenças hiperproliferativas tais como câncer e em particular cânceres colorretais, de mama, pulmão, próstata, pancreáticos, gástricos, bexi-

30 ga, ovário, melanoma, neuroblastoma, cervicais, rim ou renais, leucemias ou linfomas. Tratamento de leucemia mielógena aguda (AML, leucemia linfocítica aguda (ALL) e tumor estromal gastrointestinal (GIST) é incluído.

Objetivos da presente invenção são os compostos de fórmula I e seus tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, formas enantioméricas, diastereoisômeros e racematos, seu uso como inibidores de Aurora cinase, a preparação dos compostos mencionados acima, medicamentos contendo-os e sua fabricação bem como o uso dos compostos mencionados acima no tratamento, controle ou prevenção de doenças, especialmente de doenças e distúrbios como mencionado acima tipo tumores ou câncer (por exemplo cânceres colorretais, de mama, pulmão, próstata, pancreáticos, gástricos, bexiga, ovário, melanoma, neuroblastoma, cervicais, rim ou renais, leucemias ou linfomas) ou na fabricação de medicamentos correspondentes.

Descrição Detalhada da Invenção

1. Definições

Os termos "alquila" e "alquila não substituída" como empregados aqui significam um hidrocarboneto de cadeia linear ou cadeia ramificada, saturado contendo de 1 a 6, preferivelmente 1 a 4, átomos de carbono, tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, 2-butila, t-butila, n-pentila, n-hexila.

Se um grupo alquila for substituído uma ou duas vezes, tal grupo alquila será preferivelmente substituído uma vez.

O termo "alquila em que um ou vários grupos $-CH_2-$ são substituídos por oxigênio" como empregado aqui significa hidrocarboneto de cadeia linear ou cadeia ramificada, preferivelmente de cadeia linear, saturado contendo de 3 a 10, preferivelmente 3 a 8, átomos de carbono em que um ou vários, preferivelmente um a três, grupos $-CH_2-$ são substituídos por oxigênio com a condição de que tais grupos alquila sejam ligados a X por meio de um átomo de carbono e dois grupos $-CH_2-$ adjacentes não sejam substituídos por oxigênio. Exemplos de tais grupos alquila em que um ou vários grupos $-CH_2-$ são substituídos por oxigênio incluem por exemplo 2-(2-etóxi-etóxi)-etila, (2-etóxi-etóxi)-metila, 2-(etóxi-metóxi)-etila, metóxi-etila, metóxi-metila, etóxi-metila, [2-(2-etóxi-etóxi)-etóxi]-metila, 2-[2-(2-etóxi-etóxi)-etóxi]-etila e similares, especialmente 2-(2-etóxi-etóxi)-etila.

O termo "alquila halogenada" como empregado aqui significa um

grupo alquila como definido acima que é substituído uma ou várias vezes, preferivelmente uma a seis e especialmente uma a três vezes, por halogênio, preferivelmente por flúor ou cloro, especialmente por flúor. Exemplos são difluorometila, trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, perfluoretila, e similares, especialmente trifluorometila.

O termo "alcóxi halogenado" como empregado aqui significa um grupo alcóxi como definido acima que é substituído uma ou várias vezes por halogênio, preferivelmente por flúor ou cloro, especialmente flúor. Exemplos são difluorometóxi, trifluorometóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, perfluoroetóxi e similares, especialmente trifluorometóxi.

O termo "alcóxi" como empregado aqui significa um grupo alquil-O- em que a alquila é definida como acima. Exemplos incluem por exemplo metóxi, etóxi, isopropóxi, n-butóxi, 1-metil-propóxi, 2-metil-propóxi e similares.

O termo "alcóxi substituído por heterociclila ou -NR₂" como empregado aqui significa um alcóxi como definido acima que é substituído uma ou duas vezes, preferivelmente uma vez por heterociclila, preferivelmente por morfolinila, ou por -NR₂. Exemplos incluem por exemplo 2-morfolin-4-il-etóxi, 2-dimetilamino-etóxi e similares.

O termo "alquilsulfonila" como empregado aqui significa um grupo alquil-S(O)₂- em que a alquila é definida como acima. Exemplos incluem por exemplo metilsulfonila, etilsulfonila, isopropilsulfonila, n-butilsulfonila, 1-metil-propilsulfonila e similares, especialmente metilsulfonila e etilsulfonila.

O termo "alquileno" como empregado aqui significa um hidrocarboneto de cadeia linear, saturado contendo de 1 a 3 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 2 átomos de carbono, tal como metileno, etileno, trimetileno (1,3-propileno).

O termo "halogênio" significa flúor, cloro, bromo e iodo, preferivelmente flúor, cloro ou bromo e especialmente flúor e cloro.

O termo "arila" significa um anel aromático mono- ou bicíclico com 6 a 10 átomos de carbono de anel. Exemplos de tais grupos arila são fenila e naftila, preferivelmente fenila. Se tal arila for substituída uma ou vá-

rias vezes, ela será substituída uma a cinco vezes, preferivelmente uma a três, mais preferivelmente uma ou duas vezes.

O termo "heteroarila" significa um anel aromático mono- ou bicíclico com 5 a 10, preferivelmente 5 a 6, átomos de anel, que contém até 3, preferivelmente 1 ou 2 heteroátomos selecionados independentemente de N, O ou S e os átomos de anel restantes sendo átomos de carbono. Exemplos de tais grupos heteroarila incluem pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, furanila, oxazolila, isoxazolila, tienila, tiazolila, piridila, pirimidila, piridazinila, pirazinila, indolila, indazolila, benzimidazolila, benzotiofenila, benzofuranila, quinolila, isoquinolila, quinazolinila e similares, preferivelmente piridila, pirazolila, tienila, benzotiofenila e mais preferivelmente piridila, pirazolila, tienila. Se tal heteroarila for substituída uma ou várias vezes, ela será substituída uma a três vezes, preferivelmente uma ou duas vezes. Em uma modalidade da invenção tais grupos heteroarila são não substituídos.

O termo "cicloalquila" significa um anel de hidrocarboneto saturado monocíclico com 3 a 7, preferivelmente 3 a 6, átomos de anel. Tais grupos carbocíclicos saturados podem ser opcionalmente substituídos uma ou várias vezes, preferivelmente uma a três vezes especialmente uma a duas vezes por alquila ou hidróxi, preferivelmente por alquila. Preferivelmente tais grupos carbocíclicos saturados são não substituídos. Exemplos de tais grupos carbocíclicos saturados são ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, 3-metil-ciclopentila, 3,3-dimetil-cicloexila, 3-metil-cicloexila, 2-metil-cicloexila, preferivelmente ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou cicloexila.

O termo "heterociclila" significa um anel monocíclico, saturado com 4 a 7, preferivelmente 4 a 6, e mais preferivelmente 5 a 6, átomos de anel que contém até 3, preferivelmente 1 ou 2 heteroátomos selecionados independentemente de N, O ou S e os átomos de anel restantes sendo átomos de carbono. preferivelmente pelo menos um heteroátomo é nitrogênio e os heteroátomos restantes são selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio ou enxofre e tal grupo heterociclila é preferivelmente ligado por meio do átomo de nitrogênio de anel. Tal grupo heterociclila saturado pode

- ser opcionalmente substituído uma a três, preferivelmente uma ou duas vezes por a) alquila, que é definida como acima, preferivelmente por metila, b) -C(O)-alquila, preferivelmente por acetila, c) oxo, d) -S(O)₂-alquila, e) alcóxi, preferivelmente por metóxi, f) hidróxi, g) alcoxialquila, ou h) -C(O)NH₂. Se tal
- 5 grupo heterociclila saturado for substituído ele será preferivelmente substituído uma ou duas vezes por a) alquila, preferivelmente por metila, b) -C(O)-alquila, preferivelmente por acetila, c) oxo, ou d) -S(O)₂-alquila. Se os heterociclos na definição de R³ forem substituídos eles serão preferivelmente substituídos uma ou duas vezes por alquila, -C(O)-alquila ou oxo. Se os he-
- 10 terociclos na definição de R⁷ e R⁸ forem substituídos eles serão preferivelmente substituídos uma ou duas vezes por a) alquila, que é definida como acima, preferivelmente por metila, b) -C(O)-alquila, preferivelmente por acetila, c) oxo, d) -S(O)₂-alquila, e) alcóxi, preferivelmente por metóxi, f) hidróxi, g) alcoxialquila, ou h) -C(O)NH₂.
- 15 Exemplos de tais grupos heterocíclicos saturados são oxetanila, pirrolidinila, 2-oxo-pirrolidin-1-ila, 2-carbamoil-pirrolidin-1-ila, morfolinila, tiomorfolinila, piperazinila, N-metil-piperazinila, 3,5-dimetil-piperazin-1-ila, 4-(2-metóxi-etil)-piperazin-1-ila, N-acetil-piperazinila, N-metilsulfonil-piperazinila, 3-oxo-piperazin-1-ila, 2-oxo-piperazin-1-ila, 1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ila,
- 20 piperidila, 4-metóxi-piperidin-1-ila, 4-metóxi-piperidin-1-ila, 2-oxo-piperidin-1-ila, oxazolidinila, 2-oxo-oxazolidin-3-ila, tiazolidinila, tetraidropiranila, tetraidrofurana e similares, preferivelmente oxetanila, pirrolidinila, 2-oxo-pirrolidin-1-ila, 2-carbamoil-pirrolidin-1-ila, morfolinila, piperazinila, N-metil-piperazinila, 3,5-dimetil-piperazin-1-ila, 4-(2-metóxi-etil)-piperazin-1-ila, N-
- 25 acetil-piperazinila, N-metilsulfonil-piperazinila, piperidila, 4-metóxi-piperidin-1-ila, 4-hidróxi-piperidin-1-ila, 2-oxo-piperidin-1-ila, 2-oxo-oxazolidin-3-ila, tetraidropiranila ou tetraidrofurana, e mais preferivelmente morfolinila, piperazinila, piperidila, N-metil-piperazinila, N-acetil-piperazinila ou 2-oxo-oxazolidin-3-ila, e ainda mais preferivelmente morfolinila. Heterociclos preferidos em R³ são por exemplo oxetanila, morfolinila, N-acetil-piperazinila, piperidila, 2-oxo-piperidin-1-ila, 2-oxo-oxazolidin-3-ila ou tetraidropiranila. Heterociclos preferidos em R⁷ e R⁸, são por exemplo pirrolidinila, 2-oxo-pirrolidin-
- 30

1-ila, 2-carbamoil-pirrolidin-1-ila, morfolinila, N-metil-piperazinila, 3,5-dimetil-piperazin-1-ila, 4-(2-metóxi-etil)-piperazin-1-ila, N-acetil-piperazinila, N-metilsulfonil-piperazinila, piperidila, 4-metóxi-piperidin-1-ila, 4-hidróxi-piperidin-1-ila, tetraidropiranila ou tetraidrofuranila.

5 Como empregado aqui o termo "anel heterocíclico de 5 ou 6 membros" formado por R⁵ e R⁶ juntamente com átomos de carbono aos quais eles são ligados, significa um hidrocarboneto cíclico saturado ou insaturado com 5 ou 6 átomos de anel dos quais 1 ou 2 átomos são substituídos por heteroátomos selecionados de S, N ou O, preferivelmente de N ou O, e
10 os átomos de carbono restantes, onde possível, sendo opcionalmente uma vez ou várias vezes substituídos com halogênio, preferivelmente com flúor. Preferivelmente o referido "anel heterocíclico de 5 ou 6 membros" é não substituído. Exemplos de tais "anéis heterocíclicos de 5 ou 6 membros", formados por R⁵ e R⁶ incluem [1,4]dioxano ou [1,3]dioxolano que formam juntamente com a porção isoquinolina a qual eles são fundidos um 2,3-diidro-
15 1,4-dioxa-7-aza-fenantreno ou um 1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[a]naftaleno.

 Como empregado aqui, o termo "uma quantidade terapeuticamente eficaz" de um composto significa uma quantidade de composto que é eficaz para prevenir, aliviar ou melhorar sintomas de doença ou prolongar a
20 sobrevivência do indivíduo que está sendo tratado. A determinação de uma quantidade terapeuticamente eficaz inclui-se na experiência da técnica.

 A quantidade terapeuticamente eficaz ou dosagem de um composto de acordo com esta invenção pode variar dentro de amplos limites e pode ser determinada de uma maneira conhecida na técnica. Tal dosagem
25 será ajustada às necessidades do indivíduo em cada caso particular incluindo os composto(s) específicos a serem administrados, a rotina de administração, a condição a ser tratada, bem como o paciente a ser tratado. Em geral, no caso de administração oral ou parenteral a humanos adultos pesando aproximadamente 70 Kg, uma dosagem diária de cerca de 10 mg a cerca de
30 10,000 mg, preferivelmente de cerca de 200 mg a cerca de 1,000 mg, deve ser apropriada, embora o limite superior possa ser excedido quando indicado. A dosagem diária pode ser administrada como uma dose única ou em

doses divididas, ou para administração parenteral, pode ser fornecida como infusão contínua.

Como empregado aqui, um "veículo farmacêuticamente aceitável" ou um "adjuvante farmacêuticamente aceitável" destina-se a incluir qualquer e todos os materiais compatíveis com administração farmacêutica incluindo solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes de retardo de absorção e isotônicos, e outros materiais e compostos compatíveis com administração farmacêutica. Exceto a medida em que agente ou meios convencionais são incompatíveis com o composto ativo, o uso deste nas composições da invenção será contemplado. Compostos ativos suplementares podem também ser incorporados nas composições.

2. Descrição Detalhada

R¹ é hidrogênio, alquila ou cicloalquila, preferivelmente hidrogênio e alquila e mais preferivelmente alquila.

R² é hidrogênio ou alquila, preferivelmente hidrogênio.

R³ é a) alquila não substituída,

b) alquila que é substituída uma ou duas vezes com -C(O)O-alquila, heteroarila, fenila, heterociclila ou cicloalquila, preferivelmente uma vez com fenila, heterociclila ou cicloalquila, e em uma modalidade particular uma vez com fenila ou cicloalquila,

c) alquila em que um ou vários grupos -CH₂- são substituídos por oxigênio,

d) arila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com halogênio, alquila, alquila halogenada, alcóxi halogenado, ciano, -C(O)-alquila, -NH-C(O)-alquila, -C(O)OH, -C(O)O-alquila, alcóxi não substituído ou alcóxi substituído por heterociclila ou -NR₂, preferivelmente tal arila é opcionalmente substituída uma a três vezes com um substituinte independentemente selecionado de halogênio, alquila, alquila halogenada, ciano, -C(O)-alquila, -NH-C(O)-alquila ou alcóxi não substituído,

e) heteroarila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com alquila,

f) cicloalquila, preferivelmente ciclobutila, ciclopentila ou cicloexila, ou

g) heterociclila, em que preferivelmente pelo menos um heteroátomo é nitrogênio e os heteroátomos restantes são selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio ou enxofre e tal grupo heterociclila é ligado por meio do átomo de nitrogênio de anel. Preferivelmente R^3 é alquila não substituída.

R^{3a} é hidrogênio, alquila ou alcóxi, preferivelmente hidrogênio ou alcóxi.

R^4 é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio (preferivelmente bromo, cloro ou flúor, mais preferivelmente cloro ou flúor e especialmente flúor), ciano, $C(O)NR_2$, $-(CH_2)_n-Y-R^7$ ou $-Z-R^8$, preferivelmente hidrogênio, halogênio, alquila, ciano, $-C(O)NR_2$, ou $-(CH_2)_n-Y-R^7$ ou $-Z-R^8$.

R^5 é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio (preferivelmente bromo, cloro ou flúor, mais preferivelmente cloro ou flúor e especialmente flúor), ciano, $C(O)NR_2$, $-(CH_2)_n-Y-R^7$ ou $-Z-R^8$, preferivelmente hidrogênio, alquila, $C(O)NR_2$, $-(CH_2)_n-Y-R^7$ ou $-Z-R^8$.

R^6 é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio ou ciano, preferivelmente hidrogênio, alquila ou alcóxi.

X é uma ligação simples, $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$ ou $-C(O)NR-$, preferivelmente uma ligação simples, $-S-$, $-NR-$ ou $-O-$ e mais preferivelmente uma ligação simples, $-NR-$ ou $-O-$ e ainda mais preferivelmente uma ligação simples ou $-O-$.

Y é $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)_2NR-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)O-$ ou $-C(O)NR-$, preferivelmente $-O-$, $-NR-$ ou $-C(O)NR-$ e mais preferivelmente $-O-$ ou $-C(O)NR-$.

Z é $-C(O)-$, $-O-$, uma ligação simples ou alquilenos.

R^7 é cicloalquila; ou alquila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes, preferivelmente uma ou duas vezes, por alcóxi, hidróxi, alquilsulfonila, heterociclila ou $-NR_2$. preferivelmente R^7 é alquila que é opcionalmente substituída por alcóxi, hidróxi, heterociclila ou $-NR_2$, preferivelmente a alquila é opcionalmente substituída uma vez por alcóxi ou heterociclila.

R^8 é heterociclila, em que preferivelmente pelo menos um heteroátomo é nitrogênio e os heteroátomos restantes são selecionados independentemen-

te de nitrogênio, oxigênio ou enxofre e tal grupo heterociclila é ligado por meio do átomo de nitrogênio de anel.

R é hidrogênio ou alquila, preferivelmente hidrogênio.

n é 0, 1, 2 ou 3, preferivelmente n é 0 ou 1 e em uma modalidade particular n é 0.

5

Uma modalidade da invenção são os compostos de fórmula I em que

R¹ é hidrogênio, alquila ou cicloalquila;

R² é hidrogênio;

10

R³ é a) alquila não substituída,

b) alquila que é substituída uma ou duas vezes com -C(O)O-alquila, heteroarila, fenila, heterociclila ou cicloalquila preferivelmente uma vez com fenila, heterociclila ou cicloalquila,

15

c) alquila em que um ou vários grupos -CH₂- são substituídos por oxigênio,

d) arila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com halogênio, alquila, alquila halogenada, alcóxi halogenado, ciano, -C(O)-alquila, -NH-C(O)-alquila, -C(O)OH, -C(O)O-alquila, alcóxi não substituído ou alcóxi substituído por heterociclila ou -NR₂,

20

e) heteroarila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com alquila,

f) cicloalquila, ou

g) heterociclila;

R⁴ é hidrogênio, alquila, halogênio, ciano, -(CH₂)_n-Y-R⁷ ou -Z-R⁸;

25

R⁵ é hidrogênio, alquila, halogênio, ciano, -(CH₂)_n-Y-R⁷ ou -Z-R⁸;

R⁶ é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio ou ciano;

X é uma ligação simples, -NR-, -O-, -S-, -C(O)- ou -C(O)NR-; e

Y é -O-, -NR-, -S-, -S(O)₂NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)O- ou -C(O)NR-;

Z é -C(O)-;

30

R⁷ é alquila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes por alcóxi, hidróxi, alquilsulfonila, heterociclila ou -NR₂;

R⁸ é heterociclila;

R é hidrogênio ou alquila;

n é 0, 1, 2 ou 3;

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

em que

5 R⁵ é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio, ciano, -(CH₂)_n-Y-R⁷ ou -Z-R⁸;

R⁴ é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio, ciano, -(CH₂)_n-Y-R⁷ ou -Z-R⁸; e

10 R⁷ é alquila que é opcionalmente substituída uma ou duas vezes por alcóxi, hidróxi, alquilsulfonila, heterociclila ou -NR₂.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

em que

R² é hidrogênio.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

15 em que

R¹ é hidrogênio ou alquila.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

em que

20 R³ é arila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com halogênio, alquila, alquila halogenada, alcóxi halogenado, ciano, -C(O)-alquila, -NH-C(O)-alquila, -C(O)OH, -C(O)O-alquila, alcóxi não substituído ou alcóxi substituído por heterociclila ou -NR₂.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

em que

25 R³ é heteroarila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com alquila.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

em que

X é uma ligação simples.

30 Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

em que

X é -NR-.

- Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
- em que
- X é -O-.
- Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
- 5 em que
- X é -S-.
- Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
- em que
- X é -C(O)-.
- 10 Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
- em que
- X é -C(O)NR-.
- Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
- em que
- 15 X é uma ligação simples, -NR- ou -O-.
- Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
- em que
- X é uma ligação simples, -NR-, -O- ou -C(O)NR-; e
- R é hidrogênio.
- 20 Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
- em que
- R³ é a) alquila não substituída,
- b) arila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com halogênio, alquila, alquila halogenada, alcóxi halogenado, ciano, -C(O)-alquila, -NH-C(O)-alquila, -C(O)OH, -C(O)O-alquila, alcóxi não substituído ou alcóxi substituído por heterociclila ou -NR₂, ou
- 25 c) heteroarila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com alquila; e
- X é uma ligação simples.
- 30 Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
- em que
- R³ é a) alquila não substituída,

b) alquila que é substituída uma ou duas vezes com heteroarila, fenila, heterociclila ou cicloalquila,

c) alquila em que um ou vários grupos $-CH_2-$ são substituídos por oxigênio,

5 d) arila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com halogênio, alquila, alquila halogenada, alcóxi halogenado, ciano, $-C(O)-$ alquila, $-NH-C(O)-$ alquila, $-C(O)OH$, $-C(O)O-$ alquila, alcóxi não substituído ou alcóxi substituído por heterociclila ou $-NR_2$,

10 e) heteroarila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com alquila,

f) cicloalquila, ou

g) heterociclila;

X é uma ligação simples.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

15 em que

R^3 é alquila não substituída; e

X é uma ligação simples.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

em que

20 R^2 é hidrogênio;

R^3 é alquila não substituída; e

X é uma ligação simples.

Tais compostos, por exemplo, podem ser selecionados do grupo consistindo em:

25 (1-Isopropil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-(1-isopropil-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-amina;

[1-Isopropil-6-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

[1-Isopropil-6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

30 (3-Metóxi-propil)-amida de ácido 1-isopropil-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico;

1-{4-[1-Isopropil-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carbonil]}-

piperazin-1-il}-etanona;

(1-Isopropil-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

(1-Isopropil-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

(1-Etil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

5 (8-Isopropil-2,3-diidro-1,4-dioxa-7-aza-fenantren-6-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

(1-Isopropil-6-morfolin-4-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

[1-Isopropil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

10 [1-Isopropil-6-metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina; e

(1-Isobutil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

em que

15 R^3 é arila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com halogênio, alquila, alquila halogenada, alcóxi halogenado, ciano, -C(O)-alquila, -NH-C(O)-alquila, -C(O)OH, -C(O)O-alquila, alcóxi não substituído ou alcóxi substituído por heterociclila ou -NR₂; e

X é uma ligação simples.

20 Tais compostos, por exemplo, podem ser selecionados do grupo consistindo em:

(5-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-(1-fenil-isoquinolin-3-il)-amina;

[1-(4-Fluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

4-[3-(5-Metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo;

25 [1-(4-Metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

(5-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-[1-(4-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-amina;

(5-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-(1-*p*-tolil-isoquinolin-3-il)-amina;

[1-(4-Cloro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

[1-(3-Cloro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

30 [1-(3-Fluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

3-[3-(5-Metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo;

[1-(3-Metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

- (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-[1-(3-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-amina;
 (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-*m*-tolil-isoquinolin-3-il)-amina;
 1-{3-[3-(5-Metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona;
 1-{4-[3-(5-Metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona;
 5 [1-(2-Fluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2-Metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2,4-Difluoro-fenil)-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-naftalen-2-il-isoquinolin-3-il)-amina;
 10 [1-(4-*terc*-Butil-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2,4-Difluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3,4-Difluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3,4-Dimetóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
N-{4-[3-(5-Metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-acetamida;
 15 (6-Metóxi-1-fenil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Fluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 4-[6-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo;
 [1-(4-Etóxi-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [6-Metóxi-1-(4-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 20 amina;
 (6-Metóxi-1-*p*-tolil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Cloro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3-Cloro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3-Fluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 25 3-[6-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo;
 [6-Metóxi-1-(3-metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [6-Metóxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (6-Metóxi-1-*m*-tolil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 30 1-{3-[6-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona;
 1-{4-[6-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona;
 [1-(2-Fluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

- [6-Metóxi-1-(2-metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (6-Metóxi-1-naftalen-2-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-*terc*-Butil-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2,4-Difluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 5 [1-(3,4-Difluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3,4-Dimetóxi-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
N-{4-[6-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-
 acetamida;
- 10 [1-(2-Fluoro-fenil)-5-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [5-Metóxi-1-(3-metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 3-[5-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo;
 (5-Metóxi-1-fenil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2-Fluoro-fenil)-7-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 15 [7-Metóxi-1-(3-metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 3-[7-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo;
 (7-Metóxi-1-fenil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2,4-Difluoro-fenil)-5-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2,4-Difluoro-fenil)-7-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 20 [1-(2-Fluoro-fenil)-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 [6,7-Dimetóxi-1-(3-metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 (6,7-Dimetóxi-1-fenil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 25 [1-(2-Fluoro-fenil)-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 [5,6-Dimetóxi-1-(3-metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 (5,6-Dimetóxi-1-fenil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 30 (1-Fenil-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2-Metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (1 *H*-Pirazol-3-il)-[1-(4-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-amina;

- [1-(3-Fluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 Éster etílico de ácido 3-[3-(1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzóico;
 [1-(4-Fluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3-Metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 5 Ácido 4-[3-(1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzóico;
 [1-(2-Fluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3,4-Difluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2,4-Difluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 (1*H*-Pirazol-3-il)-[1-(3-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-amina;
 10 (1-Naftalen-2-il-isoquinolin-3-il)-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 3-[3-(1*H*-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo;
 (1*H*-Pirazol-3-il)-(1-*p*-tolil-isoquinolin-3-il)-amina;
 (1*H*-Pirazol-3-il)-(1-*m*-tolil-isoquinolin-3-il)-amina;
 [1-(4-*terc*-Butil-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 15 1-{4-[3-(1*H*-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona;
 1-{3-[3-(1*H*-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona;
 [1-(4-Cloro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3,4-Dimetóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Etóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 20 4-[3-(1*H*-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo;
N-{4-[3-(1*H*-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-acetamida;
 (6-Metóxi-1-fenil-isoquinolin-3-il)-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Fluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 1-{3-[6-Metóxi-3-(1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona;
 25 1-{4-[6-Metóxi-3-(1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona;
 [1-(2-Fluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 [6-Metóxi-1-(3-metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 [6-Metóxi-1-(4-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Cloro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 30 3-[6-Metóxi-3-(1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo;
 [6-Metóxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2,4-Difluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;

- [1-(3,4-Difluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3,5-Difluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [6-Metóxi-1-(2-metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (6-Metóxi-1-*p*-tolil-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 5 [1-(3-Fluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (6-Metóxi-1-naftalen-2-il-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Etóxi-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (6-Metóxi-1-*m*-tolil-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3,4-Dimetóxi-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 10 *N*-{4-[6-Metóxi-3-(1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-acetamida;
 (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-[6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-1-fenil-isoquinolin-3-il]-
 amina;
 [1-(3-Metóxi-fenil)-6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-
 3-il)-amina;
 15 [1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-
 morfolin-4-il-metanona;
 (3-Metóxi-propil)-amida de ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-
 ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico;
 [1-(2,4-Difluoro-fenil)-6-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-
 20 il)-amina;
 3-[5,6-Dimetóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo;
 3-[6,7-Dimetóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo;
 {6-Metóxi-1-[3-(2-morfolin-4-il-etóxi)-fenil]-isoquinolin-3-il}-(5-metil-1 *H*-pirazol-
 3-il)-amina;
 25 {5-Metóxi-1-[3-(2-morfolin-4-il-etóxi)-fenil]-isoquinolin-3-il}-(5-metil-1 *H*-pirazol-
 3-il)-amina;
 [1-(4-Fluoro-fenóxi)-6-isopropóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina; e
 {1-[3-(2-Dimetilamino-etóxi)-fenil]-isoquinolin-3-il}-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 30 amina.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
 em que

R³ é heteroarila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com alquila; e

X é uma ligação simples.

Tais compostos, por exemplo, podem ser selecionados do grupo

5 consistindo em:

(6-Metóxi-1-piridin-4-il-isoquinolin-3-il)-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;

(6-Metóxi-1-piridin-3-il-isoquinolin-3-il)-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;

[6-Metóxi-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;

(5-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-[1-(4-metil-tiofen-3-il)-isoquinolin-3-il]-amina;

10 (5-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-(1-tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-amina;

(1-Benzo[*b*]tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

(5-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-(1-piridin-3-il-isoquinolin-3-il)-amina;

(5-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-(1-piridin-4-il-isoquinolin-3-il)-amina;

(5-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-[1-(1*H*-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-amina;

15 (5-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-[1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-amina;

[6-Metóxi-1-(1*H*-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;

[6-Metóxi-1-(4-metil-tiofen-3-il)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-
amina;

(6-Metóxi-1-tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

20 (1-Benzo[*b*]tiofen-3-il-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-
amina;

N-{4-[6-Metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-
acetamida;

(6-Metóxi-1-piridin-3-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

25 (6-Metóxi-1-piridin-4-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

[6-Metóxi-1-(1*H*-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

[6-Metóxi-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-
amina;

[5-Metóxi-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-

30 amina;

(5-Metóxi-1-piridin-3-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

(5-Metóxi-1-tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

[7-Metóxi-1-(1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

(7-Metóxi-1-piridin-3-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

(7-Metóxi-1-tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

5 (1-Benzo[*b*]tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

(1 *H*-Pirazol-3-il)-(1-tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-amina;

(1 *H*-Pirazol-3-il)-[1-(1 *H*-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-amina;

[1-(1-Metil-1 *H*-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

(1 *H*-Pirazol-3-il)-(1-piridin-3-il-isoquinolin-3-il)-amina;

10 (1 *H*-Pirazol-3-il)-(1-piridin-4-il-isoquinolin-3-il)-amina;

(6-Metóxi-1-tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

[6-Metóxi-1-(4-metil-tiofen-3-il)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina; e

(1-Benzo[*b*]tiofen-3-il-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

15 em que

R^3 é alquila que é substituída uma ou duas vezes com heteroarila, fenila, heterociclila ou cicloalquila; e

X é uma ligação simples.

Tais compostos, por exemplo, podem ser selecionados do grupo

20 consistindo em:

(6-Metóxi-1-piperidin-1-ilmetil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

1-[6-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilmetil]-piperidin-2-ona;

3-[6-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilmetil]-oxazolidin-

25 2-ona;

(6-Metóxi-1-pirazol-1-ilmetil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina; e

(1-Benzil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

em que

30 R^3 é cicloalquila; e

X é uma ligação simples.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

em que

R^2 é hidrogênio;

R^3 é cicloalquila; e

X é uma ligação simples.

5 Tais compostos, por exemplo, podem ser selecionados do grupo consistindo em:

(1-Ciclopropil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina;

(1-Cicloexil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina; e

(1-Ciclopentil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina.

10 Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

em que

R^3 é a) alquila não substituída,

b) alquila que é substituída uma ou duas vezes com -C(O)O-alquila, fenila, heterociclila,

15 c) arila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com halogênio, alquila, alquila halogenada, alcóxi halogenado, ciano, -C(O)-alquila, -NH-C(O)-alquila, -C(O)OH, -C(O)O-alquila, alcóxi não substituído ou alcóxi substituído por heterociclila ou -NR₂, ou

d) heteroarila que é opcionalmente substituída uma ou várias
20 vezes com alquila; e

X é -NR-.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

em que

R^3 é alquila que é substituída uma vez com fenila; e

25 X é -NR-.

Tais compostos, por exemplo, podem ser selecionados do grupo consistindo em:

N^1 -Benzil- N^3 -(5-metil-1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina; e

N^3 -(5-Metil-1H-pirazol-3-il)- N^1 -((R)-1-fenil-etil)-isoquinolina-1,3-diamina.

30 Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

em que

R^3 é arila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com

halogênio, alquila, alquila halogenada, alcóxi halogenado, ciano, -C(O)-alquila, -NH-C(O)-alquila, -C(O)OH, -C(O)O-alquila, alcóxi não substituído ou alcóxi substituído por heterociclila ou -NR₂; e

X é -NR-.

- 5 Tais compostos, por exemplo, podem ser selecionados do grupo consistindo em:
- 4-[6-Metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilamino]-benzonitrilo;
- 4-[3-(5-Metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilamino]-benzonitrilo;
- 10 *N*¹-(4-Bromo-fenil)-6-metóxi-*N*³-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina;
- N*¹-(4-Cloro-fenil)-6-metóxi-*N*³-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina;
- N*¹-(4-Fluoro-fenil)-6-metóxi-*N*³-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-
- 15 diamina;
- 4-[6,7-Dimetóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilamino]-benzonitrilo;
- 4-[5,6-Dimetóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilamino]-benzonitrilo;
- 20 *N*¹-(4-Butóxi-fenil)-*N*³-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina;
- N*¹-(4-Butóxi-fenil)-6-metóxi-*N*³-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina;
- N*¹-(4-Butóxi-fenil)-6-metóxi-*N*³-(1*H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina;
- N*¹-(3,4-Dimetóxi-fenil)-*N*³-(1*H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina;
- 25 *N*¹-(3,5-Dimetóxi-fenil)-*N*³-(1*H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina;
- N*¹-(3-Etil-fenil)-*N*³-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina;
- N*¹-(3-Etil-fenil)-6-metóxi-*N*³-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina;
- N*¹-(3-Cloro-fenil)-*N*³-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina;
- N*¹-(3-Cloro-fenil)-6-metóxi-*N*³-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-
- 30 diamina;
- N*¹-(3-Etil-fenil)-6-metóxi-*N*³-(1*H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina;
- 4-[5-Metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilamino]-

benzonitrilo;

4-[7-Metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilamino]-

benzonitrilo;

N^{β} -(5-Metil-1*H*-pirazol-3-il)- N^1 -fenil-isoquinolina-1,3-diamina; e

5 N^1 -(4-Butóxi-fenil)- N^{β} -(1*H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I em que

R^3 é heteroarila, preferivelmente piridila, que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com alquila; e

10 X é -NR-.

Tais compostos, por exemplo, podem ser selecionados do grupo consistindo em:

N^{β} -(5-Metil-1*H*-pirazol-3-il)- N^1 -piridin-4-il-isoquinolina-1,3-diamina;

6-Metóxi- N^{β} -(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)- N^1 -piridin-4-il-isoquinolina-1,3-diamina;

15 N^{β} -(1*H*-Pirazol-3-il)- N^1 -piridin-4-il-isoquinolina-1,3-diamina;

6-Metóxi- N^{β} -(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)- N^1 -piridin-2-il-isoquinolina-1,3-diamina;

N^{β} -(1*H*-Pirazol-3-il)- N^1 -piridin-2-il-isoquinolina-1,3-diamina;

N^{β} -(5-Metil-1*H*-pirazol-3-il)- N^1 -piridin-3-il-isoquinolina-1,3-diamina; e

6-Metóxi- N^{β} -(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)- N^1 -piridin-3-il-isoquinolina-1,3-diamina.

20 Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I em que

R^3 is a) alquila não substituída,

b) alquila que é substituída uma ou duas vezes com fenila ou heterociclila,

25 c) alquila em que um ou vários grupos -CH₂- são substituídos por oxigênio;

d) arila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com halogênio, alquila, alquila halogenada, alcóxi halogenado, ciano, -C(O)-alquila, -NH-C(O)-alquila, -C(O)OH, -C(O)O-alquila, alcóxi não substituído ou

30 alcóxi substituído por heterociclila ou -NR₂; ou

e) cicloalquila; e

X é -O-.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I em que

- R^3 é
- a) alquila não substituída,
 - b) alquila que é substituída uma ou duas vezes com fenila, heterociclila, ou cicloalquila,
 - c) alquila em que um ou vários grupos $-CH_2-$ são substituídos por oxigênio;
 - d) arila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com halogênio, alquila, alquila halogenada, alcóxi halogenado, ciano, $-C(O)-$ alquila, $-NH-C(O)-$ alquila, $-C(O)OH$, $-C(O)O-$ alquila, alcóxi não substituído ou alcóxi substituído por heterociclila ou $-NR_2$;
 - e) cicloalquila; ou
 - f) heterociclila, preferivelmente selecionada de oxetanila e tetrahydrofuranila; e

15 X é $-O-$.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I em que

R^3 é a) alquila que é substituída uma ou duas vezes com fenila ou heterociclila, ou cicloalquila, ou

20 b) alquila em que um ou vários grupos $-CH_2-$ são substituídos por oxigênio; e

X é $-O-$.

Tais compostos, por exemplo, podem ser selecionados do grupo consistindo em:

- 25 (1-Benzilóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 {1-[2-(2-Etóxi-etóxi)-etóxi]-isoquinolin-3-il}-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 (5-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-[1-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-amina;
 (5-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-[1-(2-piperidin-1-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-amina;
 (1-Benzilóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 30 [6-Metóxi-1-(2-piperidin-1-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 {1-[2-(2-Etóxi-etóxi)-etóxi]-6-metóxi-isoquinolin-3-il}-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-

amina;

[6-Metóxi-1-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
amina;

[1-(4-Metóxi-fenóxi)-5-metil-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

5 (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1,6,7-trimetóxi-isoquinolin-3-il)-amina;

(5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1,5,6-trimetóxi-isoquinolin-3-il)-amina;

(1-Benzilóxi-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

{1-[2-(2-Etóxi-etóxi)-etóxi]-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

(1-Benzilóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina; e

10 (1-Ciclopropilmetóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
amina.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
em que

R^3 é alquila não substituída; e

15 X é -O-.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
em que

R^2 é hidrogênio;

R^3 é alquila não substituída; e

20 X é -O-.

Tais compostos, por exemplo, podem ser selecionados do grupo
consistindo em:

(1-Metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

(1-Isobutóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

25 (1-Isopropóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

(1,6-Dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

(1-Isobutóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

(1-Isopropóxi-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

(1-Isopropóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

30 (1-Isopropóxi-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

(1,5-Dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

(1-Isopropóxi-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

- (1,7-Dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (1-Metóxi-5-metil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (1-Isopropóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (1-Etóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 5 (1-Isopropóxi-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (1-Metóxi-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (1-Isobutóxi-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (1-Isobutóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (1-Isopropóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 10 (5-Ciclopropil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-etóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-amina;
 (5-Ciclopropil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-isopropóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-
 amina;
 [1-Isopropóxi-6-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 15 [1-Isopropóxi-6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 (1-Isopropóxi-5-metil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-Isopropóxi-7-metóxi-6-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-
 3-il)-amina;
 20 [1-Isopropóxi-7-metóxi-6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-
 pirazol-3-il)-amina;
 [1-Isopropóxi-7-metóxi-6-(tetraidro-piran-4-ilóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-
 pirazol-3-il)-amina;
 (3-Metóxi-propil)-amida de ácido 1-isopropóxi-7-metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-
 25 3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico;
 [1-Isopropóxi-7-metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-
 morfolin-4-il-metanona;
 Dimetilamida de ácido 1-isopropóxi-7-metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-
 isoquinolina-6-carboxílico;
 30 (8-Isopropóxi-2,3-diidro-1,4-dioxa-7-aza-fenantren-6-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-
 il)-amina;
 [1,6-Dietóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

- [1,6-Diisopropóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-Isopropóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-6-(tetraidro-furan-3-ilóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 5 3-[1-Isopropóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ilóxi]-propano-1,2-diol;
- [1-Isopropóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-morfolin-4-il-metanona;
- Dimetilamida de ácido 1-isopropóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico;
- 10 (3-Metóxi-propil)-amida de ácido 1-isopropóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico;
- (3-Dimetilamino-propil)-metil-amida de ácido 1-isopropóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico;
- 15 [1-Isopropóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-piperidin-1-il-metanona;
- [1-Isopropóxi-6-(4-metil-piperazin-1-il)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1-Isopropóxi-6-morfolin-4-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 20 (1-Isopropóxi-6-piperidin-1-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1-Isopropóxi-6-pirrolidin-1-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-Isopropóxi-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- Amida de ácido (S)-1-[1-isopropóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ilmetil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 (1-Isopropóxi-6-metóxi-5-metil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (7-Fluoro-1-isopropóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 30 (5-Ciclopropil-1 *H*-pirazol-3-il)-(7-fluoro-1-isopropóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina;
- [1-Isopropóxi-6-metóxi-7-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-

- pirazol-3-il)-amina;
 (7-Fluoro-1-isopropóxi-6-morfolin-4-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 1-[7-Fluoro-1-isopropóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-
 5 pirrolidin-2-ona;
 (5-Cloro-1-isopropóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 (5-Cloro-1,6-diisopropóxi-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 10 (6-Bromo-1-isopropóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 Dietilamida de ácido 1-isopropóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquino-
 lina-6-carboxílico;
 Isopropilamida de ácido 1-isopropóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoqui-
 nolina-6-carboxílico;
 15 Cicloexil-metil-amida de ácido 1-isopropóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-
 isoquinolina-6-carboxílico;
 [1-Isopropóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-(4-metil-
 piperazin-1-il)-metanona;
 Metil-(2-piperidin-1-il-etil)-amida de ácido 1-isopropóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-
 20 3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico;
 1-{4-[1-Isopropóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carbonil]-
 piperazin-1-il}-etanona;
 Metil-(3-piperidin-1-il-propil)-amida de ácido 1-isopropóxi-3-(5-metil-1 *H*-
 pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico;
 25 [1-Isopropóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-(4-
 metanossulfonil-piperazin-1-il)-metanona;
 Metil-(tetraidro-piran-2-ilmetil)-amida de ácido 1-isopropóxi-3-(5-metil-1 *H*-
 pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico;
 (3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-[1-isopropóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-
 30 isoquinolin-6-il]-metanona;
 [1-Isopropóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-[4-(2-metóxi-
 etil)-piperazin-1-il]-metanona;

- [1-Isopropóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-(4-metóxi-piperidin-1-il)-metanona;
 (4-Hidróxi-piperidin-1-il)-[1-isopropóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-metanona;
- 5 [1-Isopropóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-pirrolidin-1-il-metanona;
 (7-Bromo-1-isopropóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (7-Bromo-1-isopropóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 10 [1-Isopropóxi-6-metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-Isopropóxi-6,7-bis-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (1-Isopropóxi-6,8-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 15 Dimetilamida de ácido 1-isopropóxi-6-metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carboxílico;
 1-Isopropóxi-6-metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carbonitrilo;
 [1-Isopropóxi-6-metóxi-7-(2-piperidin-1-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-
- 20 pirazol-3-il)-amina; e
 1-[1-Isopropóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-pirrolidin-2-ona.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I em que

- 25 R^3 é arila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com halogênio, alquila, alquila halogenada, alcóxi halogenado, ciano, -C(O)-alquila, -NH-C(O)-alquila, -C(O)OH, -C(O)O-alquila, alcóxi não substituído ou alcóxi substituído por heterociclila ou -NR₂; e
 X é -O-.

- 30 Tais compostos, por exemplo, podem ser selecionados do grupo consistindo em:

[1-(4-Metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

- (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-amina;
 [1-(4-Fluoro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-*p*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina;
 4-[3-(5-Metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo;
 5 [1-(4-Cloro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-*m*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina;
 [1-(3-Fluoro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3-Cloro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3-Metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 10 (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-*o*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina;
 [1-(2-Fluoro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2-Cloro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2-Metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 3-[3-(5-Metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo;
 15 (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-[1-(3-trifluorometil-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-amina;
 [6-Metóxi-1-(4-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (6-Metóxi-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Fluoro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (6-Metóxi-1-*p*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 20 4-[6-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo;
 [1-(4-Cloro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (6-Metóxi-1-*m*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3-Fluoro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3-Cloro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 25 [6-Metóxi-1-(3-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (6-Metóxi-1-*o*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2-Fluoro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2-Cloro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 30 *N*-{4-[6-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida;
N-{4-[3-(5-Metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida;

- N*-{4-[5-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida;
- N*-{4-[7-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida;
- 5 [5-Metóxi-1-(4-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (5-Metóxi-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Fluoro-fenóxi)-5-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (5-Metóxi-1-*p*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 4-[5-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo;
- 10 [1-(4-Cloro-fenóxi)-5-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [7-Metóxi-1-(4-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (7-Metóxi-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Fluoro-fenóxi)-7-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
N-{4-[6-Metóxi-3-(1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida;
- 15 4-[7-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo;
 [1-(4-Cloro-fenóxi)-7-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (5-Metil-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Fluoro-fenóxi)-5-metil-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(5-metil-1-*p*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina;
- 20 [1-(4-Cloro-fenóxi)-5-metil-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (6,7-Dimetóxi-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Fluoro-fenóxi)-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
N-{4-[3-(1 *H*-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida;
- 25 *N*-{4-[6,7-Dimetóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida;
 (5,6-Dimetóxi-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Fluoro-fenóxi)-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 30 4-[5,6-Dimetóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo;
 [1-(4-Cloro-fenóxi)-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-

- amina;
- N*-{4-[5,6-Dimetóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida;
- (1 *H*-Pirazol-3-il)-(1-*m*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina;
- 5 (1 *H*-Pirazol-3-il)-(1-*p*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina;
- (1 *H*-Pirazol-3-il)-(1-*o*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina;
- [1-(3-Metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-(2-Metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-(2-Fluoro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 10 [1-(3-Fluoro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 3-[3-(1 *H*-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo;
- 4-[3-(1 *H*-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo;
- [1-(4-Cloro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-(3-Cloro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 15 [1-(2-Cloro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1-Fenóxi-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-(4-Fluoro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (6-Metóxi-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-(4-Fluoro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 20 [1-(3-Fluoro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-(2-Fluoro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (6-Metóxi-1-*p*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (6-Metóxi-1-*m*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [6-Metóxi-1-(4-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 25 [6-Metóxi-1-(3-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-(4-Cloro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-(3-Cloro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-(4-Fluoro-fenóxi)-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-morfolin-4-il-metanona; e
- 30 [1-(4-Fluoro-fenóxi)-6,8-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

em que

R^3 é cicloalquila; e

X é -O-.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

5 em que

R^2 é hidrogênio;

R^3 é cicloalquila; e

X é -O-.

Tais compostos, por exemplo, podem ser selecionados do grupo

10 consistindo em:

(1-Cicloexilóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

(1-Cicloexilóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

(1-Ciclopentilóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

(1-Ciclobutóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

15 (1-Ciclobutóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-
amina;

[1-Ciclobutóxi-6-metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-
pirazol-3-il)-amina;

Dimetilamida de ácido 1-ciclobutóxi-6-metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-
20 ilamino)-isoquinolina-7-carboxílico;

Dimetilamida de ácido 1-ciclopentilóxi-6-metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-
ilamino)-isoquinolina-7-carboxílico; e

(1-Ciclobutóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

25 em que

R^3 é heterociclila, preferivelmente selecionada de oxetanila e tetra-
drofuranila; e

X é -O-.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

30 em que

R^2 é hidrogênio;

R^3 é heterociclila, preferivelmente selecionada de oxetanila e tetra-

drofuranila; e

X é -O-.

Tais compostos, por exemplo, podem ser selecionados do grupo consistindo em:

- 5 {6,7-Dimetóxi-1-[(R)-(tetraidro-furan-3-il)óxi]-isoquinolin-3-il}-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
- {6,7-Dimetóxi-1-[(S)-(tetraidro-furan-3-il)óxi]-isoquinolin-3-il}-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
- [6,7-Dimetóxi-1-(tetraidro-furan-3-ilóxi)-isoquinolin-3-il}-(5-metil-1*H*-pirazol-3-
- 10 il)-amina;
- [6-Metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-1-(tetraidro-furan-3-ilóxi)-isoquinolin-3-il}-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
- [6-Metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-1-(oxetan-3-ilóxi)-isoquinolin-3-il}-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina; e
- 15 6-Metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-(tetraidro-furan-3-ilóxi)-isoquinolina-7-carbonitrilo.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I em que

- R³ é
- a) alquila que é substituída uma ou duas vezes com -C(O)O-alquila, fenila, heterociclila ou cicloalquila,
 - b) arila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com halogênio, alquila, alquila halogenada, alcóxi halogenado, ciano, -C(O)-alquila, -NH-C(O)-alquila, -C(O)OH, -C(O)O-alquila, alcóxi não substituído ou alcóxi substituído por heterociclila ou -NR₂;

25 X é -S-.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I em que

- R³ is
- a) alquila que é substituída uma vez com -C(O)O-alquila
 - b) arila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes
- 30 com halogênio, alquila ou alcóxi não substituído;
- X é -S-.

Tais compostos, por exemplo, podem ser selecionados do grupo

consistindo em:

- (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-fenilsulfanil-isoquinolin-3-il)-amina;
 [1-(3-Metóxi-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [6-Metóxi-1-(3-metóxi-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 5 amina;
 [1-(4-Cloro-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Cloro-fenilsulfanil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 [1-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 10 [1-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 [1-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 15 [1-(2-Fluoro-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2-Fluoro-fenilsulfanil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 (6-Metóxi-1-fenilsulfanil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-*p*-tolilsulfanil-isoquinolin-3-il)-amina;
 20 (6-Metóxi-1-*p*-tolilsulfanil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-*m*-tolilsulfanil-isoquinolin-3-il)-amina;
 (6-Metóxi-1-*m*-tolilsulfanil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3-Cloro-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3-Cloro-fenilsulfanil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 25 amina;
 [1-(2-Cloro-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2-Cloro-fenilsulfanil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina; e
 Éster etílico de ácido [3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilsulfanil]-
 30 acético.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
 em que

R^3 é heterociclila;

X é $-C(O)-$.

Tais compostos, por exemplo, podem ser selecionados do grupo consistindo em:

- 5 [6-Metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-morfolin-4-il-metanona;
 1-{4-[6-Metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona; e
 [6-Metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-piperidin-1-il-
 10 metanona.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I em que

R^3 é a) alquila não substituída,

- b) alquila que é substituída uma ou duas vezes com fenila ou
 15 cicloalquila,

c) arila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com halogênio, alquila, alquila halogenada, alcóxi halogenado, ciano, $-C(O)-$ alquila, $-NH-C(O)-$ alquila, $-C(O)OH$, $-C(O)O-$ alquila, alcóxi não substituído ou alcóxi substituído por heterociclila ou $-NR_2$, ou

- 20 d) cicloalquila; e

X é $-C(O)NR-$.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I em que

R^3 is a) alquila não substituída,

- b) alquila que é substituída uma ou duas vezes com fenila ou
 25 cicloalquila,

c) arila, ou

d) cicloalquila; e

X é $-C(O)NR-$.

- 30 Tais compostos, por exemplo, podem ser selecionados do grupo consistindo em:

Ciclopropilmetil-amida de ácido 6-metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-

isoquinolina-1-carboxílico;

Dimetilamida de ácido 6-metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico;

Fenilamida de ácido 6-metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico;

Cicloexilamida de ácido 6-metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico;

Benzilamida de ácido 6-metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico; e

Ciclopropilamida de ácido 6-metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I em que

R^3 é a) alquila não substituída,

b) alquila que é substituída uma ou duas vezes com fenila ou heterociclila,

c) alquila em que um ou vários grupos $-CH_2-$ são substituídos por oxigênio,

d) arila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com halogênio, alquila, alquila halogenada, alcóxi halogenado, ciano, $-C(O)-$ alquila, $-NH-C(O)-$ alquila, $-C(O)OH$, $-C(O)O-$ alquila, alcóxi não substituído ou alcóxi substituído por heterociclila ou $-NR_2$,

e) heteroarila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com alquila, ou

f) cicloalquila;

X é uma ligação simples, $-NR-$ ou $-O-$.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I em que

R^3 é alquila não substituída, cicloalquila ou heterociclila.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I em que

R^3 é alquila não substituída, cicloalquila ou heterociclila; e

- X é uma ligação simples ou -O-.
- Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
- em que
- R³ é alquila não substituída, cicloalquila ou heterocíclica; e
- 5 X é -O-.
- Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
- em que
- R³ é alquila não substituída ou cicloalquila.
- Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
- 10 em que
- R³ é alquila não substituída ou cicloalquila; e
- X é uma ligação simples ou -O-.
- Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
- em que
- 15 R³ é alquila não substituída ou cicloalquila; e
- X é uma ligação simples.
- Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
- em que
- R³ é alquila não substituída.
- 20 Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
- em que
- R³ é alquila não substituída; e
- X é -O-.
- Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
- 25 em que
- R³ é alquila não substituída; e
- X é uma ligação simples ou -O-.
- Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
- em que
- 30 R³ é cicloalquila.
- Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
- em que

- R^3 é cicloalquila; e
 X é uma ligação simples.
 Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
 em que
- 5 R^3 é cicloalquila; e
 X é -O-.
 Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
 em que
- 10 R^3 é cicloalquila; e
 X é uma ligação simples ou -O-.
 Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
 em que
- R^3 é heterociclila.
 Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
- 15 em que
 R^3 é heterociclila; e
 X é -O-.
 Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
 em que
- 20 R^3 é heterociclila; e
 X é uma ligação simples ou -O-.
 Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
 em que
- Y é -O- ou -C(O)NR-; e
- 25 R^7 é alquila que é opcionalmente substituída uma vez por alcóxi ou heterociclila.
 Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
 em que
- Y é -O- ou -C(O)NR-;
- 30 R^7 é alquila que é opcionalmente substituída uma vez por alcóxi ou heterociclila; e
 n é 0 ou 1.

- Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
em que
n é 0 ou 1.
Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
- 5 em que
n é 0.
Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
em que
R⁶ é hidrogênio, alquila ou alcóxi.
- 10 Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
em que
R⁵ é hidrogênio, $-(CH_2)_n-Y-R^7$ ou $-Z-R^8$;
Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
em que
- 15 R⁴ é hidrogênio, $-(CH_2)_n-Y-R^7$ ou $-Z-R^8$;
Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
em que
R⁶ é hidrogênio.
Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
- 20 em que
R⁵ é hidrogênio.
Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
em que
R⁴ é hidrogênio.
- 25 Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
em que
R⁴ e R⁶ são hidrogênio.
Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
em que
- 30 R⁵ e R⁶ são hidrogênio.
Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I
em que

R^4 e R^5 são hidrogênio.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

em que

R^4 , R^5 e R^6 são hidrogênio.

5 Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

em que

R é hidrogênio.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

em que

10 R^6 é alquila ou alcóxi.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

em que

R^6 é alcóxi.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

15 em que

R^5 é alcóxi.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

em que

R^4 é alcóxi.

20 Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

em que

R^5 ou R^6 são alcóxi.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

em que

25 R^5 e R^6 são alcóxi.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

em que

R^4 ou R^5 são alcóxi.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

30 em que

R^4 e R^5 são alcóxi.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

em que

R^4 , R^5 ou R^6 são alcóxi.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

em que

- 5 R^1 é hidrogênio, alquila ou cicloalquila;
 R^2 é hidrogênio ou alquila, preferivelmente hidrogênio;
 R^3 é a) alquila não substituída,
b) alquila que é substituída uma vez com fenila, heterociclila ou cicloalquila,
10 c) alquila em que um ou vários grupos $-CH_2-$ são substituídos por oxigênio,
d) arila que é opcionalmente substituída uma a três vezes com um substituinte independentemente selecionado de halogênio, alquila, alquila halogenada, ciano, $-C(O)$ -alquila, $-NH-C(O)$ -alquila ou alcóxi não substituído,
15 e) heteroarila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com alquila,
f) cicloalquila ou
g) heterociclila, em que preferivelmente pelo menos um heteroátomo é nitrogênio e os heteroátomos restantes são selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio ou enxofre e tal grupo heterociclila é ligado por meio do átomo de nitrogênio de anel;
20 R^{3a} é hidrogênio ou alcóxi;
 R^4 é hidrogênio, halogênio, alquila, ciano, $-C(O)NR_2$, ou $-(CH_2)_n-Y-R^7$ ou $-Z-R^8$;
25 R^5 é hidrogênio, alquila, $-C(O)NR_2$, $-(CH_2)_n-Y-R^7$ ou $-Z-R^8$.
 R^6 é hidrogênio, alquila ou alcóxi.
X é uma ligação simples, $-S-$, $-NR-$ ou $-O-$.
Y é $-O-$ ou $-C(O)NR-$.
30 Z é $-C(O)-$, $-O-$, uma ligação simples ou alquilenos;
 R^7 é cicloalquila; ou alquila que é opcionalmente substituída uma vez ou duas vezes por alcóxi, hidróxi, heterociclila ou $-NR_2$; preferivelmente al-

quila que é opcionalmente substituída uma vez ou duas vezes por alcóxi, hidróxi, heterociclila ou $-NR_2$

R^8 é heterociclila;

R é hidrogênio ou alquila; e

5 n é 0 ou 1, preferivelmente 0.

Será entendido que as modalidades acima podem ser combinadas para formar modalidades adicionais da invenção. Tais modalidades combinadas são por exemplo:

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

10 em que

R^3 é arila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com halogênio, alquila, alquila halogenada, alcóxi halogenado, ciano, $-C(O)$ -alquila, $-NH-C(O)$ -alquila, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -alquila, alcóxi não substituído ou alcóxi substituído por heterociclila ou $-NR_2$;

15 X é $-O-$;

R^4 e R^6 são hidrogênio; e

R^5 é alcóxi.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I

em que

20 R^3 é heteroarila, preferivelmente piridila, que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com alquila;

X é $-NR-$;

R^4 e R^6 são hidrogênio; e

R^5 é alcóxi.

25 Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I em que

R^3 é arila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com halogênio, alquila, alquila halogenada, alcóxi halogenado, ciano, $-C(O)$ -alquila, $-NH-C(O)$ -alquila, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -alquila, alcóxi não substituído ou alcóxi substituído por heterociclila ou $-NR_2$;

30 X é uma ligação simples;

R^4 é hidrogênio; e

R^5 e R^6 são alcóxi.

Outra modalidade da invenção são os compostos de fórmula I em que

R^3 é arila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com
5 halogênio, alquila, alquila halogenada, alcóxi halogenado, ciano, $-C(O)-$ alquila, $-NH-C(O)-$ alquila, $-C(O)OH$, $-C(O)O-$ alquila, alcóxi não substituído ou alcóxi substituído por heterociclila ou $-NR_2$;

X é uma ligação simples;

R^1 é alquila;

10 R^2 é hidrogênio;

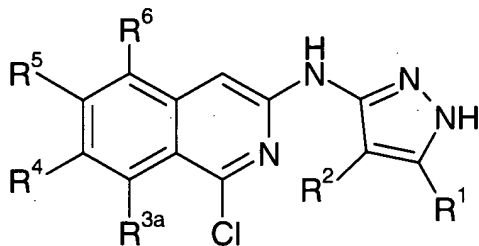
R^4 e R^6 são hidrogênio; e

R^5 é alcóxi.

Os compostos de fórmula I podem ser preparados por qualquer processo conhecido ser aplicável à preparação de compostos quimicamente
15 relacionados. Tal preparação é um objetivo da presente invenção.

Uma modalidade da invenção é um processo para a preparação dos compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, compreendendo as etapas de:

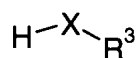
a) reagir um composto de fórmula II



20 fórmula II,

em que R^1 , R^2 , R^{3a} , R^4 , R^5 e R^6 têm a significância fornecida acima para a fórmula I;

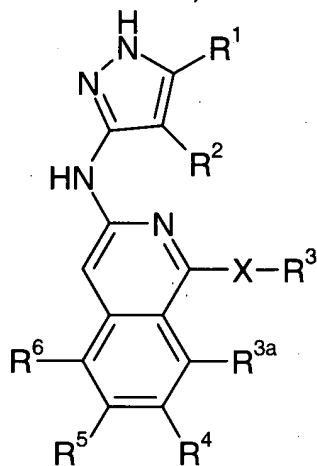
com um composto de fórmula III,



25 fórmula III,

em que R^3 tem a significância fornecida acima para a fórmula I e X é uma ligação simples, $-NR-$, $-O-$ ou $-S-$;

para fornecer os compostos de fórmula I,



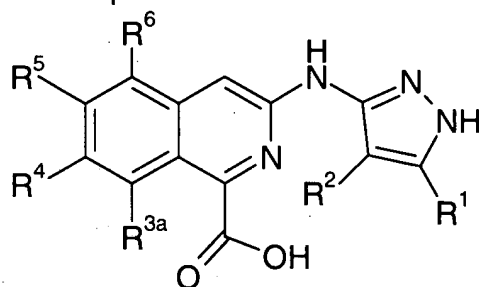
fórmula I,

em que R¹ a R⁶ têm a significância fornecida acima para a fórmula I e X é uma ligação simples, -NR-, -O- ou -S-,

- 5 b) isolar o referido composto de fórmula I da mistura reacional, e
 c) se desejado, converter o referido composto em um sal ou éster farmacologicamente aceitável.

Uma modalidade da invenção é um processo para a preparação dos compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, compreendendo as etapas de:

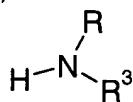
- a) reagir um composto de fórmula IIa



fórmula IIa,

em que R¹, R², R^{3a}, R⁴, R⁵ e R⁶ têm a significância fornecida acima para a fórmula I;

- 15 com um composto de fórmula IIIa,

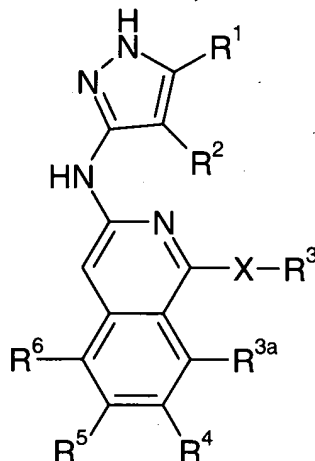


fórmula IIIa,

em que R e R³ têm a significância fornecida acima para a fórmula I e X é -

C(O)NR-;

para fornecer os compostos de fórmula I,



fórmula Ia,

em que R¹ a R⁶ e R têm a significância fornecida acima para a fórmula I e X

5 é -C(O)NR-;

b) isolar o referido composto de fórmula I da mistura reacional, e

c) se desejado, converter o referido composto em um sal ou éster farmacologicamente aceitável.

Os compostos de fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável destes, que são objetos da presente invenção, podem ser preparados por qualquer processo conhecido ser aplicável à preparação de compostos quimicamente relacionados. Tais processos, quando usados para preparar um composto da fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável destes, são ilustrados pelos seguintes esquemas representativos 1 a 3 e os exemplos nos quais, a menos que de outra maneira estabelecido, X, Y, Z, R¹, R², R³, R^{3a}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R e n têm a significância fornecida aqui anteriormente. Materiais de partida necessários podem ser obtidos por procedimentos padrão de química orgânica. A preparação de tais materiais de partida é descrita nos exemplos acompanhantes ou na literatura citada abaixo com respeito aos esquemas 1 a 4. Alternativamente materiais de partida necessários são obteníveis por procedimentos análogos àqueles ilustrados que se incluem na experiência ordinária de um químico orgânico.

Esquema de Reação 1

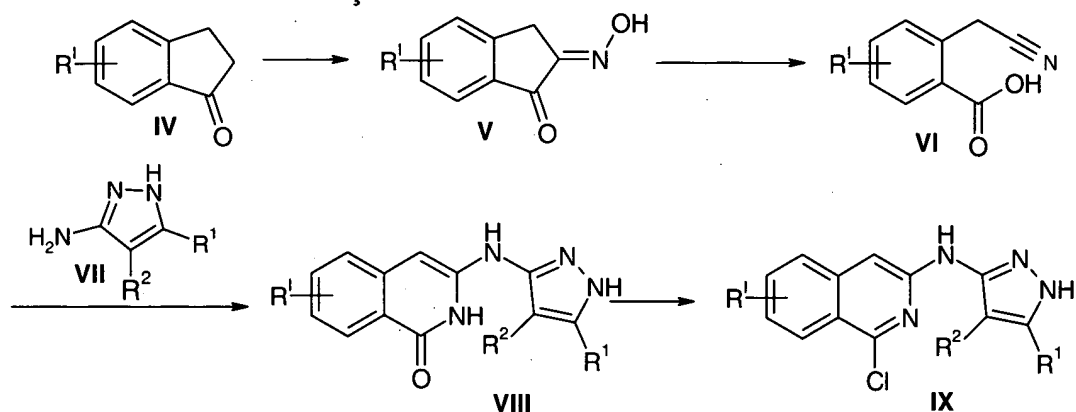
Os compostos da presente invenção podem ser preparados por

quaisquer métodos convencionais. No Esquema de Reação 1, um composto de fórmula IV em que R^I é hidrogênio, halogênio, alcóxi, alquila, alquila substituída ou ciano, é um composto conhecido ou pode ser preparado por metodologia padrão. O composto de fórmula IV é tratado com reagente de nitro-

5 sação por exemplo nitrito de butila em um solvente, tal como éter ou metanol, sob catálise de ácido para fornecer um composto de fórmula V. Conversão de V em um ácido de fórmula VI pode ser realizada empregando-se cloreto de p-toluenossulfonila em hidróxido de sódio aquoso. Condensação de

10 ácido VI com um composto de fórmula VII pode ser conduzida sob irradiação de microondas (Kappe, C. Oliver, Angew. Chem. Int. Ed. 43 (2004) 6250-6284), por exemplo aquecimento de VI e VII em ácido acético sob irradiação de microondas diretamente leva a um composto de fórmula VIII. O composto ciclizado de fórmula VIII pode ser convertido no cloreto correspondente de fórmula IX por tratamento com um agente de halogenação tal como oxitriclo-

15 reto fosforoso sob irradiação de microondas.



Esquema de Reação 1

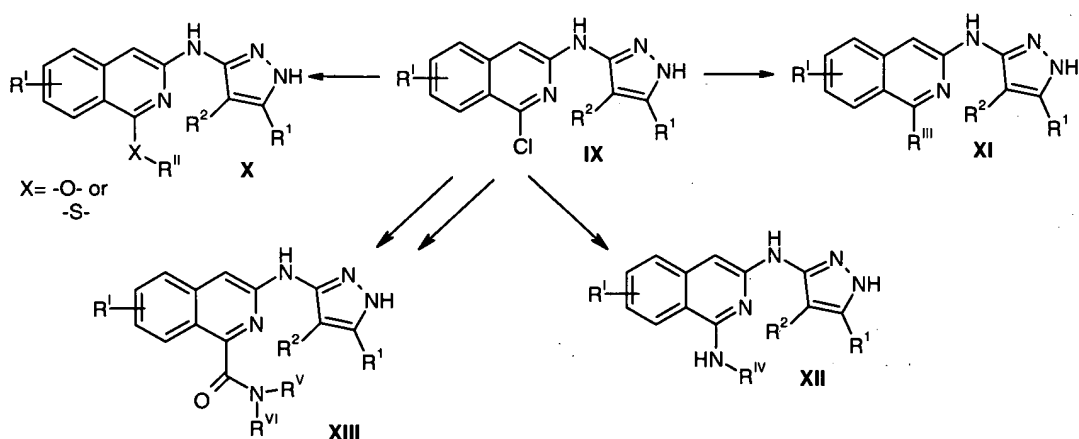
No Esquema de Reação 1, R^I e R^2 têm a significância como fornecida acima para a fórmula I e R^I é hidrogênio, halogênio alcóxi, alquila, alquila substituída ou ciano.

20 Esquema de Reação 2

O processo para a conversão de compostos de fórmula IX em compostos da invenção é mostrado no Esquema de Reação 2. Tratamento de IX com $NaOR^{II}$ ou $NaSR^{II}$ em que R^{II} é alquila opcionalmente substituída ou arila opcionalmente substituída em uma temperatura entre 80°C e 200°C

25 sob método de aquecimento convencional ou sob irradiação de microondas

forneceu o composto de fórmula X, em que X é -O- ou -S-. NaOR^{II} ou NaSR^{II} pode ser preparado (por exemplo *in situ*) do álcool ou tiol correspondente HOR^{II} ou HSR^{II} empregando-se condições básicas. Acoplamento Suzuki (Mongin, F., Rebstock, A., Trecourt, F., Queguiner, G., Marsais, F., J. Org. Chem. 69 (2004) 6766-6771) de IX com R^{III} B(OH)₂ em que R^{III} é arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída sob método de aquecimento convencional ou sob irradiação de microondas diretamente leva ao composto de fórmula XI. O composto de fórmula XII pode ser preparado por aminação de Buchwald-Hartwig de IX com R^{IV} NH₂ em que R^{IV} é arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída sob condição convencional ou irradiação de microondas (Jonckers, T. M., Maes, B. W., Lemiere, G. F., Dommissie, R., Tetrahedron 57 (2001) 7027-7034). Para preparar o composto de fórmula XIII partindo do cloro-isoquinolina de fórmula IX um procedimento de três etapas é necessário. Primeiro um grupo éster é introduzido na posição de cloro empregando-se monóxido de carbono e isopropanol sob condições de autoclave sob aquecimento na presença de Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃ e 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP) (para condições alternativas veja por exemplo Blaser, H.-U., e outro, 68 J. Org. Chem. (2003) 3725-3728, Adamczyk, M., e outro, Tetrahedron 58 (2002) 6951-6964 ou Henegar, K. E., e outro, 62 J. Org. Chem. (1997) 6588-6597). Em seguida, em uma segunda etapa o éster é saponificado, tipicamente em uma solução alcoólica de KOH ou NaOH produzindo o ácido carboxílico correspondente. Na terceira etapa tal ácido carboxílico é ativado empregando-se por exemplo com 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), hidrocloreto de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (EDCI), cloreto de oxalila e similares, e reagido com R^VR^{VI}NH, em que R^V é alquila opcionalmente substituída e R^{VI} é alquila ou hidrogênio, ou alternativamente R^V e R^{VI} formam um grupo heterociclila juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, para fornecer os compostos de fórmula XIII.



Esquema de Reação 2

No Esquema de Reação 2, R¹ e R² têm a significância como fornecida acima para a fórmula I e R¹ é hidrogênio, halogênio ou alcóxi, R¹¹ é alquila opcionalmente substituída ou arila opcionalmente substituída, R¹¹¹ e R¹⁴ são arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída, R^V é alquila opcionalmente substituída e R^{VI} é alquila ou hidrogênio, ou alternativamente R^V e R^{VI} formam um grupo heterociclila juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, e X é -O- ou -S-..

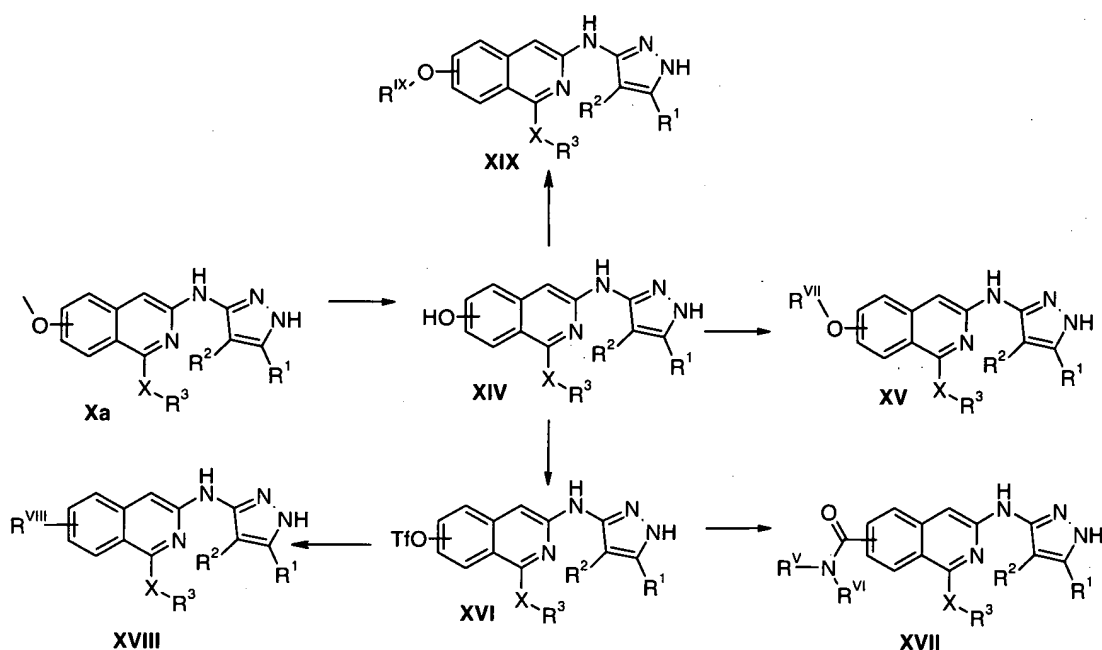
Esquema de Reação 3

Para preparar os compostos de fórmula XV, em que R^{VII} é alquila opcionalmente substituída, ou os compostos de fórmula XVII, em que R^V é alquila opcionalmente substituída e R^{VI} é alquila ou hidrogênio, ou alternativamente R^V e R^{VI} formam um grupo heterociclila juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, primeiramente o composto de fórmula X, em que R¹ é metóxi e que é denominado Xa, é convertido em um composto de fórmula XIV por clivagem de éter com um reagente de desmetilação, por exemplo HBr a 48%. Alquilação de XIV com R^{VII}Br ou R^{VII}Cl sob método convencional diretamente leva a um composto de fórmula XV. O composto de fórmula XIV pode também ser convertido em seu trifluorometanossulfonato XVI sob método convencional por exemplo por reação com anidrido de ácido trifluorometanossulfônico em seguida XVI pode ser facilmente convertido em um composto de fórmula XVII empregando-se reação de carbonilação catalisada por metal de transição (Wannberg, J., Larhed, M. J., J. Org. Chem. 68 (2003) 5750-5753). Esta reação pode ser realizada por reação do composto

de fórmula XVI com $\text{Mo}(\text{CO})_6$ e $\text{R}^{\text{V}}\text{R}^{\text{VI}}\text{NH}$ na presença de DBU como base e acetato de paládio como catalisador em temperatura de 110°C a 180°C sob irradiação de microondas.

5 Para preparar os compostos de fórmula XVIII, em que R^{VIII} é heterociclila contendo N que é ligada por meio do nitrogênio, os derivados de triflato de fórmula XVI são diretamente reagidos com o heterociclo contendo N respectivo tipo morfolina, piperidina, pirrolidina, N-metil-piperazina, e similares, em solventes inertes tipo N-Metilpiridona (NMP), em temperaturas de 150°C a 250°C sob irradiação de microondas. Alternativamente os derivados de triflato de fórmula XVI são reagidos com o heterociclo contendo N
10 respectivo em uma reação tipo Buchwald catalisada por paládio empregando-se por exemplo $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Xantphos e K_3PO_4 em solventes inertes tipo dioxano, N,N-dimetilformamida (DMF), NMP e similares em temperaturas de 80°C a 140°C .

15 Para preparar os compostos de fórmula XIX, em que R^{IX} é alquila substituída ou uma heterociclila que é ligada por meio do nitrogênio, os derivados de hidróxi de fórmula XIV são reagidos com alquil-haletos substituídos ou heterociclil-haletos tais como por exemplo éter metil 2-bromoetilico, N-(2-Cloroetil)-morfolina, 4-cloro-tetraidropirano e similares, na presença de
20 uma base tal como hidreto de sódio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina e similares, em temperaturas entre 0°C e 180°C (eventualmente sob irradiação de microondas), em solvente inerte tipo DMF, THF, NMP, diclorometano e similares.



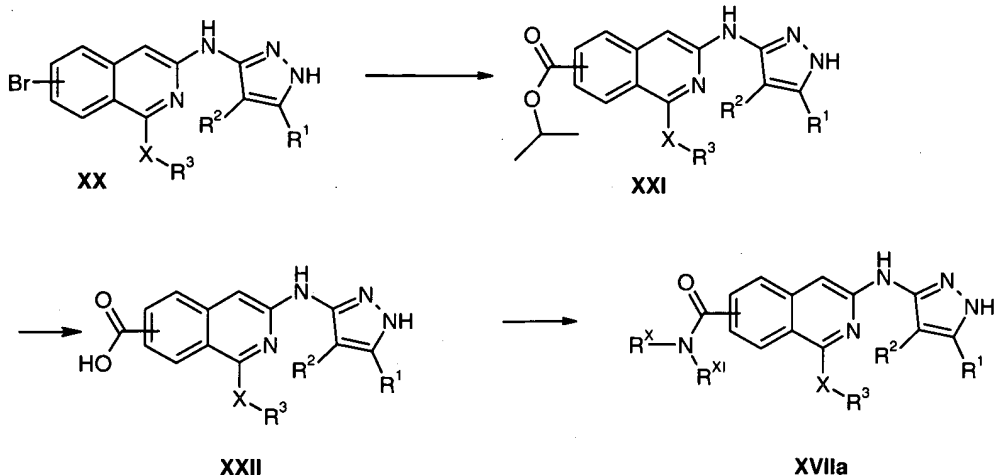
Esquema de Reação 3

No Esquema de Reação 3, R^1 , R^2 , R^3 e X têm a significância como fornecida acima para a fórmula I e R^V é alquila opcionalmente substituída e R^{VI} é alquila ou hidrogênio, ou alternativamente R^V e R^{VI} formam um grupo heterociclila juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, R^{VII} é alquila opcionalmente substituída, R^{VIII} é heterociclila contendo N que é ligada por meio do nitrogênio e R^{IX} é alquila substituída ou uma heterociclila.

Esquema de Reação 4

Para preparar os compostos de fórmula XVIIa, em que R^X é alquila opcionalmente substituída ou cicloalquila e R^{XI} é alquila ou hidrogênio, ou alternativamente R^X e R^{XI} formam um grupo heterociclila juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, primeiramente o derivado de bromo de fórmula XX (preparação de acordo com os esquemas 1 e 2) é convertido em um derivado de isopropanol-éster de fórmula XXI por reação catalisada por paládio sob pressão e aquecimento na presença de monóxido de carbono (CO) e isopropanol empregando-se por exemplo $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP) e Cs_2CO_3 em DMF. Saponificação deste éster (por exemplo com KOH em metanol) produz o ácido carboxílico correspondente de fórmula de XXII. Este derivado de ácido carboxílico pode em seguida ser ativado (por exemplo como cloreto de ácido ou

5



Esquema de Reação 4

10

15

20

ácido etanossulfônico e similares. A modificação química de um composto farmacêutico (isto é um fármaco) em um sal é uma técnica bem conhecida para químicos farmacêuticos para obter estabilidade física e química melhorada, higroscopicidade, fluidez e solubilidade de compostos. Veja, por exemplo Stahl, P. H., e Wermuth, G., (editores), Handbook of Pharmaceutical Salts, Verlag Helvetica Chimica Acta (VHCA), Zürich, (2002) ou Bastin, R.J., e outro, Organic Proc. Res. Dev. 4 (2000) 427-435.

Os compostos de fórmula I podem conter um ou vários centros quirais e podem então estar presentes em uma forma opticamente ativa ou racêmica. Os racematos podem ser separados de acordo com métodos conhecidos nos enantiômeros. Por exemplo, sais diastereoméricos que podem ser separados por cristalização são formados das misturas racêmicas por reação com um ácido opticamente ativo tal como por exemplo ácido D- ou L-canforsulfônico. Alternativamente a separação dos enantiômeros pode também ser obtida empregando-se cromatografia em fases de HPLC quiral (HPLC: Cromatografia Líquida de Desempenho Elevado) que são comercialmente disponíveis.

Atividade Farmacológica

Os compostos de fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis possuem propriedades farmacológicas valiosas. Descobriu-se que os referidos compostos mostram atividade como inibidores da família Aurora cinase e também mostram atividade anti-proliferativa. Conseqüentemente os compostos da presente invenção são úteis na terapia e/ou prevenção de doenças com superexpressão conhecida de cinases da família Aurora preferivelmente Aurora A, especialmente na terapia e/ou prevenção de doenças mencionadas acima. A atividade dos presentes compostos como inibidores da família Aurora cinase é demonstrada pelo seguinte ensaio biológico:

Determinação de IC₅₀ para inibidores de Aurora A cinase

Princípio de Ensaio

A Aurora A é a serina treonina cinase envolvida em montagem em fuso e segregação de cromossoma.

O ensaio é um ensaio do tipo tipicamente ELISA onde o substra-

to (GST-Histona H3) é acoplado à placa de ensaio e é fosforilada pela cinase. A fosforilação é detectada por um mAb anti-fosfopeptídeo de camundongo e um pAb anti-camundongo rotulado por HRP. O ensaio é validado para determinação de IC₅₀.

- 5 As atividades de cinase foram medidas pelo Ensaio Imunoabsorvente Ligado à Enzima (ELISA): placas de 384 cavidades Maxisorp (Nunc) foram revestidas com proteína de fusão recombinante compreendendo resíduos 1-15 de Histona H3 fundidos à terminal N de Glutathione-S-Transferase. As placas foram então bloqueadas com uma solução de 1
- 10 mg/mL de bloco-I (Tropix cat# T2015 – forma altamente purificada de caseína) em salina tamponada por fosfato. Reações de cinase foram realizadas nas cavidades da placa ELISA combinando uma quantidade apropriada de Aurora A cinase mutante com composto teste e 30 µM de ATP. O tampão de reação foi 10X de Tampão de cinase (Sinalização Celular cat # 9802) suplementado com 1 µg/mL de bloco-I. As reações foram interrompidas após
- 15 40 minutos por adição de 25 mM de EDTA. Após lavagem, fosforilação de substrato foi detectada pela adição de mAb de 6G3 anti-fosfo-Histona H3 (Ser 10) (Sinalização Celular cat #9706) e pAb-HRP anti-camundongo de ovelha (Amersham cat# NA931V), seguido por desenvolvimento colorimétrico com [®]B (3,3',5,5'-tetrametilbenzidina de Kirkegaard & Perry Laboratories).
- 20 Após leitura da adsorvência, valores de IC₅₀ foram calculados empregando-se um ajuste de curva não-linear (*software* XLfit (ID Business Solution Ltd., Guilford, Surrey, UK))

Resultados: Tabela 1

Exemplo nº	Inibição de Aurora A cinase IC ₅₀ [µM]
14	0,066
23	1.657
59	0,039
99	1,463
110	0.822
117	0,021
135	0.653

Exemplo nº	Inibição de Aurora A cinase IC ₅₀ [µM]
162	0.330
183	0.390
201	0,047
221	0.615
241	0.946
248	3,437
265	2.966
275	0,043
284	0,259
292	0,241
299	0,297
305	0,497
311	0,210
10, 11, 15, 16, 21, 26, 27, 32, 36, 38, 39, 41, 44, 47, 50, 51, 53, 55, 57, 60, 61, 64, 68, 71, 74, 78, 81, 89, 92, 97, 109, 120, 122, 126, 130, 131, 136, 138, 143, 148, 149, 151, 152, 156, 159, 164, 171, 176, 179, 188, 189, 192, 198, 207, 216, 220, 222, 225, 233, 236, 240, 255, 261, 269, 273, 274, 278, 281, 288, 294, 297, 300, 303, 309, 312, 315, 317, 318, 319, 321	0,001-15,0

Atividade Antiproliferativa

A atividade dos presentes compostos como agentes antiproliferativos é demonstrada pelo seguinte ensaio biológico:

Ensaio CellTiter-Glo® em células HCT 116

- 5 O Ensaio de Viabilidade de Célula Luminescente CellTiter-Glo® (Promega) é um método homogêneo de determinar o número de células viáveis em cultura com base na quantificação do ATP presente, que sinaliza a presença de células metabolicamente ativas.

- 10 Células HCT 116 (carcinoma de cólon humano, ATCC-nº CCI-247) foram cultivadas em meio de RPMI 1640 com GlutaMAX™ I (Invitrogen, Cat-nº 61870-010), 2,5 % Soro de Bezerro Fetal (FCS, Sigma Cat-Nº F4135

(FBS)); 100 Unidades/ml penicilina/100µg/ml de estreptomicina (= Pen/Strep de Invitrogen Cat.Nº 15140). Para o ensaio as células foram semeadas em placas de 384 cavidades, 1000 células por cavidade, no mesmo meio. No dia seguinte os compostos teste foram adicionados em várias concentrações variando de 30 µM a 0,0015 µM (10 concentrações, 1:3 diluídas). Após 5 dias o ensaio CellTiter-Glo® foi feito de acordo com as instruções do fabricante (Ensaio de Viabilidade de Célula Luminescente CellTiter-Glo®, de Promega). Em síntese: a placa celular foi equilibrada em temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos e em seguida o reagente CellTiter-Glo® foi adicionado. Os conteúdos foram cuidadosamente misturados durante 15 minutos para induzir a lise celular. Após 45 minutos o sinal luminescente foi avaliado em Victor 2, (espectrofotômetro de múltiplas cavidades de varredura, Wallac).

Detalhes:

15 1º dia:

Meio: RPMI 1640 com GlutaMAX® I (Invitrogen, Cat-Nr. 61870), 5 % de FCS (Sigma Cat.-Nº F4135), Pen/Strep (Invitrogen, Cat Nº 15140).

HCT116 (ATCC-Nº CCI-247): 1000 células em 60 µl por cavidade de placa de 384 cavidades (Greiner 781098, placa µClear branca)

20 Após semeadura, incubar as placas 24 horas a 37°C, CO₂ a 5%.

2º dia: Indução (Tratamento com compostos, 10 concentrações):

A fim de obter uma concentração final de 30 µM como concentração mais elevada 3,5 µl de 10 mM de solução de matéria prima de composto foram adicionados diretamente a 163 µl de meios. Em seguida a etapa e) do procedimento de diluição descrito abaixo, foi seguida.

25 A fim de obter a segunda mais elevada às mais baixas concentrações, uma diluição serial com etapas de diluição de 1:3 foi seguida de acordo com o procedimento (a-e) como descrito aqui abaixo:

a) para a segunda concentração mais elevada adicionar 10 µl de 10 mM de solução de matéria prima de composto a 20 µl de dimetilsulfóxido (DMSO)

b) diluir 8x 1:3 (sempre 10 µl a 20 µl de DMSO) nesta série de diluição

de DMSO (resulta em 9 cavidades com concentrações de 3333,3 μM a 0,51 μM)

c) diluir cada concentração 1: 47,6 (3,5 μl de diluição de composto para 163 μl de meios)

5 e) adicionar 10 μl de cada concentração a 60 μl de meios na placa celular resultando na concentração final de DMSO: 0,3 % em cada cavidade e resultando em 10 μl de concentração final de compostos variando de 30 μM a 0,0015 μM .

- Cada composto é testado em triplicata.

10 - Incubar 120 horas (5 dias) a 37°C, CO₂ a 5%

Análise:

- Adicionar 30 μl de Reagente CellTiter-Glo® (preparado de Tampão CellTiter-Glo® e Substrato de CellTiter-Glo® (liofilizado) adquirido de Promega) por cavidade,

15 - agitar 15 minutos em temperatura ambiente

- incubar mais 45 minutos em temperatura ambiente sem agitação

Avaliação:

- Espectrofotômetro de múltiplas cavidades de varredura Victor 2 (Wallac), modo de Luminescência (0,5 seg/leitura, 477 nm)

20 - Determinar IC₅₀ empregando-se um ajuste de curva não-linear (software XLfit (ID Business Solution Ltd., Guilford, Surrey, UK)) com todos os compostos uma significativa inibição de viabilidade de célula HCT 116 foi detectada, o que é exemplificado pelos compostos mostrados na Tabela 1.

Resultados:

25 Tabela 2

Exemplo Nº	IC ₅₀ HCT 116 [μM]
11	1,826
12	3,32
16	1,934
21	5,67
28	0,999
33	3,242

Exemplo Nº	IC ₅₀ HCT 116 [µM]
39	1,384
53	3,505
56	0,636
67	1,37
77	1,939
94	2,541
117	0,666
125	0,51
131	3,931
140	2,609
159	1,899
164	5,306
183	4,015
194	3,44
202	1,411
220	3,167
252	3,874
263	1,544
275	0,995
288	1,294
294	1,785
300	1,529
302	3,073
306	1,575
312	3,76
318	3,108
10, 13, 20, 23, 32, 36, 37, 40, 44, 47, 51, 57, 60, 69, 72, 81, 84, 85, 87, 89, 92, 132, 137, 142, 144, 151, 158, 165, 166, 173, 180, 185, 187, 191, 198, 201, 204, 210, 215, 217, 238, 243, 249, 253, 271, 273, 274, 278, 279, 283, 292, 298, 299, 311, 314, 321	0,01-15,00

Medicamentos ou composições farmacêuticas contendo um composto da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável destes e um veículo farmaceuticamente aceitável são um objeto da presente invenção, como é um processo para sua produção, que compreende trazer
5 um ou mais compostos da presente invenção e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis e, se desejado, um ou mais outras substâncias terapeuticamente valiosas em uma forma de administração galênica juntamente com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis.

De acordo com a invenção os compostos da presente invenção
10 bem como seus sais farmaceuticamente aceitáveis são úteis no controle ou prevenção de doenças. Com base em sua inibição a Aurora cinase e sua atividade antiproliferativa, os referidos compostos são úteis para o tratamento de doenças tal como câncer em humanos ou animais e para a produção de composições farmacêuticas correspondentes. A dosagem depende de
15 vários fatores tais como maneira de administração, espécies, idade e/ou estado individual de saúde.

Uma modalidade da invenção são os compostos de acordo com fórmula I para o uso como agentes farmacêuticos.

Uma modalidade da invenção é uma composição farmacêutica,
20 contendo um ou mais compostos de acordo com fórmula I, juntamente com veículo farmaceuticamente aceitável.

Outra modalidade da invenção é um medicamento contendo um ou mais compostos de fórmula I como ingredientes ativos, juntamente com adjuvante farmaceuticamente aceitável para o tratamento de doenças medi-
25 adas por uma ativação inadequada de cinases da família Aurora.

Outra modalidade da invenção é uma composição farmacêutica, contendo um ou mais compostos de acordo com fórmula I, para a inibição de crescimento de tumor.

Outra modalidade da invenção é uma composição farmacêutica,
30 contendo um ou mais compostos de acordo com fórmula I, para a inibição de crescimento de tumor.

Outra modalidade da invenção é um medicamento contendo um

ou mais compostos de fórmula I, como ingredientes ativos, com adjuvante farmacologicamente aceitável para o tratamento de cânceres colorretal, de mama, de pulmão, de próstata, pancreático, gástrico, de bexiga, ovariano, melanoma, neuroblastoma, cervical, rins ou renal, leucemias ou linfomas.

5 Outra modalidade da invenção é um medicamento contendo um ou mais compostos de fórmula I como ingredientes ativos juntamente com adjuvante farmacologicamente aceitável para o tratamento de leucemia mielogenosa aguda (AML, leucemia linfocítica aguda (ALL) e tumor estromal gastrointestinal (GIST).

10 Outra modalidade da invenção é o uso de um ou mais compostos de fórmula I para a fabricação de medicamentos para o tratamento de doenças mediadas por uma ativação inadequada de cinases da família Aurora.

15 Outra modalidade da invenção é o uso de um composto de acordo com fórmula I, para a fabricação de medicamentos correspondentes para a inibição de crescimento de tumor.

20 Outra modalidade da invenção é o uso de um composto de acordo com fórmula I, para a fabricação de medicamentos correspondentes para o tratamento de cânceres colorretal, de mama, de pulmão, de próstata, pancreático, gástrico, de bexiga, ovariano, melanoma, neuroblastoma, cervical, rins ou renal, leucemias ou linfomas.

25 Outra modalidade da invenção é o uso de um composto de acordo com fórmula I, para a fabricação de medicamentos correspondentes para o tratamento de leucemia mielogenosa aguda (AML, leucemia linfocítica aguda (ALL) e tumor estromal gastrointestinal (GIST).

 Outra modalidade da invenção é o uso dos compostos de fórmula I como inibidores de Aurora A cinase.

30 Outra modalidade da invenção é um método para o tratamento de uma doença mediada por uma ativação inadequada de tirosina cinases da família src, compreendendo administrar, a um paciente em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1.

Outra modalidade da invenção é o uso dos compostos de fórmula I como agentes anti-proliferativos.

Outra modalidade da invenção é o uso de um ou mais compostos de fórmula I para o tratamento de câncer.

5 Os compostos de acordo com esta invenção e seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser usados como medicamentos, por exemplo na forma de composições farmacêuticas. As composições farmacêuticas podem ser administradas oralmente, por exemplo na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, dragéas, cápsulas de gelatina dura e macia, solu-
10 ções, emulsões ou suspensões. A administração pode, entretanto, também ser realizada retalmente, por exemplo na forma de supositórios, ou parenteralmente, por exemplo na forma de soluções de injeção.

As composições farmacêuticas acima mencionadas podem ser obtidas por processamento dos compostos de acordo com esta invenção
15 com veículos farmacêuticamente inertes, inorgânicos ou orgânicos. Lactose, amido de milho ou derivados destes, talco, ácidos esteáricos ou seus sais e similares podem ser usados, por exemplo, como tais veículos para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina dura. Veículos adequados para cápsulas de gelatina macia são, por exemplo, óleos ve-
20 getais, ceras, gorduras, polióis semi-sólidos e líquidos e similares. Dependendo da natureza da substância ativa nenhum veículo é, entretanto, geralmente requerido no caso de cápsulas de gelatina macia. Veículos adequados para a produção de soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, glicerol, óleo vegetal e similares. Veículos adequados para supositórios são,
25 por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras, polióis semi-líquidos ou líquidos e similares.

As composições farmacêuticas podem, além disso, conter preservativos, solubilizantes, estabilizantes, agentes umectantes, emulsificantes, adoçantes, colorantes, aromatizantes, sais para variar a pressão osmó-
30 tica, tampões, agentes de mascaramento ou antioxidantes. Eles podem também conter ainda outras substâncias terapeuticamente valiosas.

As composições farmacêuticas compreendem, por exemplo, os seguintes:

a) Formulação de Comprimido (Granulação úmida):

Item	Ingredientes	Mg/comprimido			
1.	Composto de fórmula I	5	25	100	500
2.	DTG de anidro de lactose (grau de tabletagem direta)	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500 (pó de amido pre-gelatinizado)	6	6	6	30
4.	Celulose Microcristalina	30	30	30	150
5.	Estearato de Magnésio	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Procedimento de Fabricação:

1. Misturar os itens 1, 2, 3 e 4 e granular com água purificada.
2. Secar os grânulos a 50°C.
- 5 3. Passar os grânulos através de equipamento de moagem adequada.
4. Adicionar o item 5 e misturar durante três minutos; comprimir em uma prensa adequada.

b) Formulação de Cápsula:

Item	Ingredientes	mg/cápsula			
1.	Composto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactose Hidrosa	159	123	148	---
3.	Amido de milho	25	35	40	70
4.	Talco	10	15	10	25
5.	Estearato de Magnésio	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

Procedimento de Fabricação:

- 10 1. Misturar os itens 1, 2 e 3 em um misturador adequado durante 30 minutos.
2. Adicionar os itens 4 e 5 e mistura durante 3 minutos.
3. Carregar em uma cápsula adequada.

Os seguintes exemplos e referências são fornecidos para auxiliar o entendimento da presente invenção, o escopo verdadeiro da qual é mencionado nas reivindicações anexas. É entendido que modificações po-

15

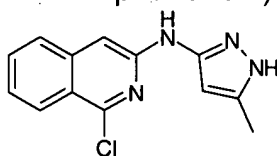
dem ser feitas nos procedimentos mencionados sem afastar-se do espírito da invenção.

EXEMPLOS

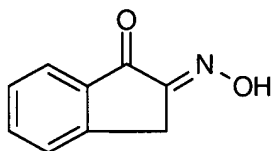
Síntese de Intermediários

5 Exemplo 1

(1-Cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

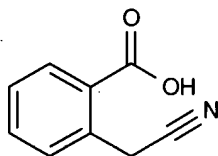


a) Preparação de indan-1,2-diona-2-oxima



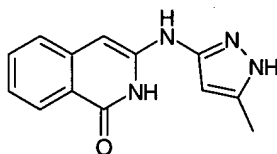
10 A uma solução de 1-indanona (19,5g, 0,15mol) em 200 ml de éter foram adicionados 15 ml de HCl concentrado, em seguida uma solução de n-butilnitrito (18,75 ml, 0,16 mol) em 50 ml de éter em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 2 horas, o precipitado foi coletado e secado para produzir um sólido branco (15,4 g, 65% de produção). LC-MS: 162 (MH⁺)

b) Preparação de ácido 2-cianometil-benzóico



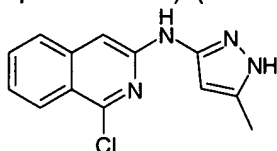
15 Indan-1,2-dione-2-oxima (35 g, 0,22 mol) foi adicionado a uma solução de 402,5 ml de NaOH a 8%, e a mistura foi aquecida para 50°C. Em seguida cloreto de p-toluenossulfonila (54,25, 0,28 mol) foi adicionado em porções à mistura, e a mistura foi aquecida em 80°C durante 15 minutos. Após resfriado para a temperatura ambiente, o precipitado foi removido da
20 mistura. O filtrado foi acidificado com HCl concentrado para pH = 3-4 e o precipitado foi coletado e secado para fornecer o sólido incolor (26 g, 74% de produção). LC-MS: 162 (MH⁺)

c) Preparação de 3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona



Ácido 2-cianometil-benzóico (1,61 g, 0,01 mol), 3-amino-5-metilpirazol (1 g, 0,01 mol) e ácido acético (15 ml) foram selados em um frasco. A mistura foi aquecida em 130°C durante 20 minutos sob irradiação de microondas. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 5 ml de metanol (MeOH). A solução resultante foi adicionada gota a gota a 200 ml de água. Após agitado durante 1 hora, o sólido foi coletado, e secado para fornecer o produto (1,8 g, 75% de produção). LC-MS: 241 (MH⁺)

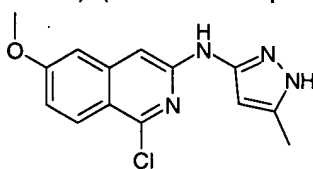
d) Preparação de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



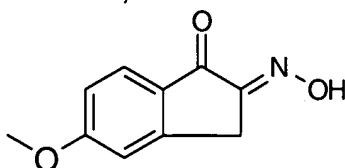
3-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona (7,4 g, 0,03 mol) e POCl₃ (80 ml) foram selados em 4 frascos (20 ml). A mistura foi aquecida em 130°C durante 15 minutos sob irradiação de microondas. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi tratado com 15 ml de MeOH. A mistura foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente, e o sólido foi coletado e secado para fornecer o produto desejado (4,7 g, 61% de produção). LC-MS: 259 (MH⁺)

Exemplo 2

(1-Cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



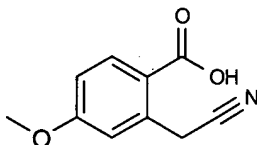
a) Preparação de 5-metóxi-indan-1,2-diona-2-oxima



A uma solução de 5-metóxi-1-indanona (25 g, 0,15 mol) em 300 ml de MeOH foram adicionados 15 ml de HCl concentrado, e em seguida n-

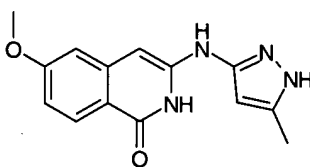
butilnitrito (19,5 ml, 0,17 mol) em 50 ml de MeOH em 40°C. A solução foi agitada durante 2 horas durante cujo tempo um precipitado foi formado. O precipitado foi coletado e secado para produzir um sólido branco (22,3 g, 75% de produção). LC-MS: 192 (MH⁺)

5 b) Preparação de ácido 2-Cianometil-4-metóxi-benzóico



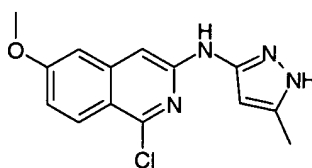
5-Metóxi-indan-1,2-diona-2-oxima (22 g, 0,12 mol) foi adicionado a uma solução de 230 ml de NaOH a 8%. A mistura foi aquecida para 50°C, e em seguida cloreto de p-toluenossulfonila (30 g, 0,16 mol) foi adicionado em porções. A mistura foi aquecida em 80°C durante 15 minutos. Após resfriado para a temperatura ambiente, o precipitado foi removido, e o filtrado foi acidificado com HCl concentrado para pH = 3-4. O precipitado foi coletado e secado para fornecer o sólido incolor (22 g, 100% de produção). LC-MS: 192 (MH⁺)

15 c) Preparação de 6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona



Ácido 2-Cianometil-4-metóxi-benzóico (1,91 g, 0,01 mol), 3-amino-5-metilpirazol (1 g, 0,01 mol) e ácido acético (15 ml) foram selados no frasco (20 ml). A mistura foi aquecida em 130°C durante 20 minutos sob irradiação de microondas. A mistura foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em 5 ml de MeOH. A solução foi adicionada gota a gota a 200 ml de água. Após agitado durante 1 hora, o sólido foi coletado e secado para fornecer o produto (2,24 g, 82% de produção). LC-MS: 271 (MH⁺)

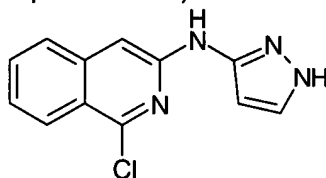
d) Preparação de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



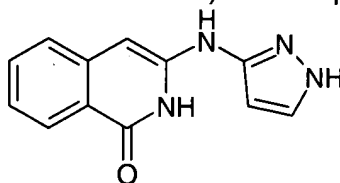
- 6-Metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona (4,7 g, 0,017 mol) e POCl_3 (60 ml) foram selados em 3 diferentes frascos (20 ml). A mistura foi aquecida em 150°C durante 15 minutos sob irradiação de microondas. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi tratado com 15 ml de MeOH, agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. O sólido foi coletado e secado para fornecer o produto (3,4 g, 68% de produção). LC-MS: 289 (MH^+)

Exemplo 3

(1-Cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina

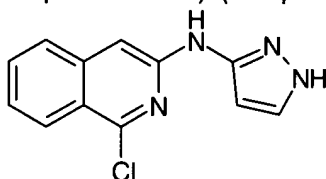


a) Preparação de 3-(1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona



- 10 Ácido 2-Cianometil-benzóico (1,61 g, 0,01 mol), 3-amino-pirazol (1 g, 0,01 mol), ácido acético (15 ml), foram selados em um frasco (20 ml). A mistura foi aquecida em 130°C durante 20 minutos sob irradiação de microondas. A mistura foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em 5 ml de MeOH. A solução foi adicionada gota a gota a 200 ml de água. Após agitado
- 15 durante 1 hora, o sólido foi coletado e secado para fornecer o produto (1,8 g, 75% de produção). LC-MS: 227 (MH^+)

b) Preparação de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina

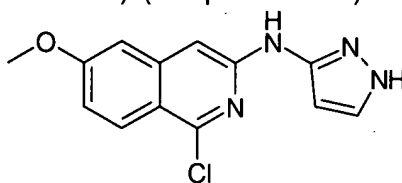


3-(1H-Pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona (7,4 g, 0,03 mol) e POCl_3 (80 ml) foram selados em 4 diferentes frascos (20 ml). A mistura foi aquecida em

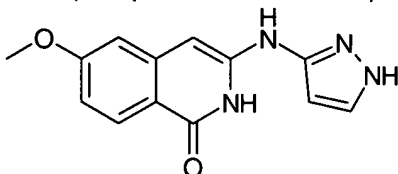
130°C durante 15 minutos sob irradiação de microondas. A mistura foi concentrada, o resíduo foi tratado com 15 ml de MeOH e agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. O sólido foi coletado e secado para fornecer o produto (4,7 g, 61% de produção). LC-MS: 245(MH⁺)

5 Exemplo 4

(1-Cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina

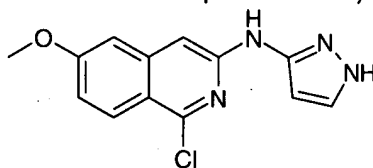


a) Preparação de 6-metóxi-3-(1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona



Ácido 2-Cianometil-4-metóxi-benzóico (1,91 g, 0,01 mol), 3-amino-pirazol (1 g, 0,01 mol) e ácido acético (15 ml) foram selados em um frasco (20 ml). A mistura foi aquecida em 130°C durante 20 minutos sob irradiação de microondas. A mistura foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em 5 ml de MeOH. A solução foi adicionada gota a gota a 200 ml de água. Após agitado durante 1 hora, o sólido foi coletado e secado para fornecer o produto (2,24 g, 82% de produção). LC-MS: 257 (MH⁺)

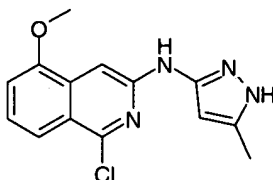
b) Preparação de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina



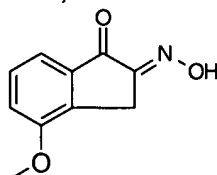
6-Metóxi-3-(1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona (4,7 g, 0,017 mol) e POCl₃ (60 ml) foram selados em 3 diferentes frascos (20 ml). A mistura foi aquecida em 150°C durante 15 minutos sob irradiação de microondas. A mistura foi concentrada, o resíduo foi tratado com 15 ml de MeOH e agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. O sólido foi coletado e secado para fornecer o produto (3,4 g, 68% de produção). LC-MS: 275 (MH⁺)

Exemplo 5

(1-Cloro-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

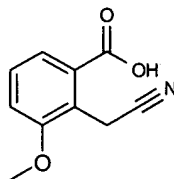


a) Preparação de 4-metóxi-indan-1,2-diona-2-oxima



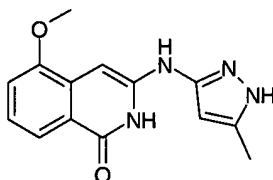
Procedimento similar como descrito no exemplo 2a foi usado, partindo de 4-metóxi-1-indanona para fornecer 4-metóxi-indan-1,2-diona-2-oxima. LC-MS: m/e 192 (MH⁺). LC-MS: 192 (MH⁺)

b) Preparação de ácido 2-cianometil-3-Metóxi-benzóico



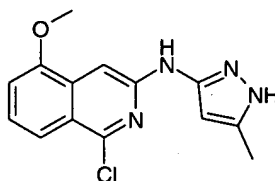
Procedimento similar como descrito no exemplo 2b foi usado, partindo de 4-metóxi-indan-1,2-diona-2-oxima para fornecer ácido 2-cianometil-3-metóxi-benzóico. LC-MS: m/e 192 (MH⁺).

c) Preparação de 5-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona



Procedimento similar como descrito no exemplo 2c foi usado, partindo de ácido 2-cianometil-3-Metóxi-benzóico para fornecer 5-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona. LC-MS: m/e 271 (MH⁺).

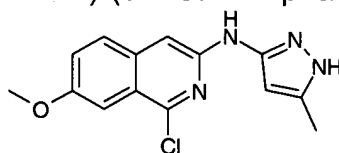
d) Preparação de (1-cloro-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



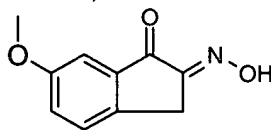
Procedimento similar como descrito no exemplo 2d foi usado, partindo de 5-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona para fornecer (1-cloro-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 289 (MH⁺).

5 Exemplo 6

(1-Cloro-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

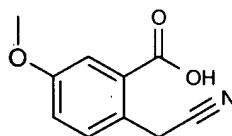


a) Preparação de 6-metóxi-indan-1,2-diona-2-oxima



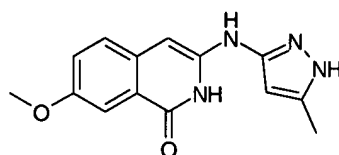
Procedimento similar como descrito no exemplo 2a foi usado, partindo de 6-metóxi-1-indanona para fornecer 6-metóxi-indan-1,2-diona-2-oxima. LC-MS: m/e 192 (MH⁺).

b) Preparação de ácido 2-cianometil-5-Metóxi-benzóico



Procedimento similar como descrito no exemplo 2b foi usado, partindo de 6-metóxi-indan-1,2-diona-2-oxima para fornecer ácido 2-cianometil-5-Metóxi-benzóico. LC-MS: m/e 192 (MH⁺).

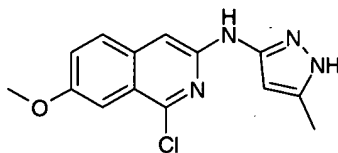
15 c) Preparação de 7-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona



Procedimento similar como descrito no exemplo 2c foi usado, partindo de ácido 2-cianometil-5-metóxi-benzóico para fornecer 7-metóxi-3-

(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona. LC-MS: m/e 271 (MH^+).

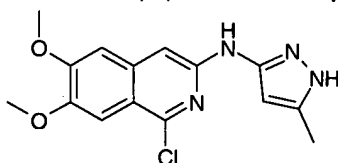
d) Preparação de (1-cloro-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



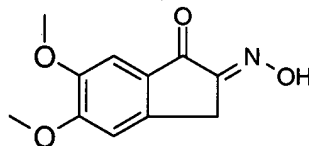
Procedimento similar como descrito no exemplo 2d foi usado, partindo de 7-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona para fornecer (1-cloro-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 289 (MH^+).

Exemplo 7

(1-Cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

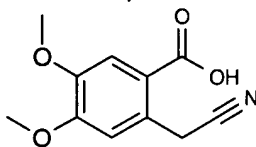


10 a) Preparação de 5,6-dimetóxi-indan-1,2-diona-2-oxima



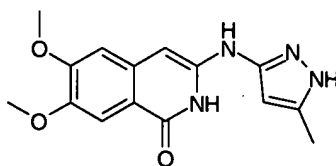
Procedimento similar como descrito no exemplo 2a foi usado, partindo de 5,6-dimetóxi-1-indanona para fornecer 5,6-dimetóxi-indan-1,2-diona-2-oxima. LC-MS: m/e 222 (MH^+).

b) Preparação de ácido 2-cianometil-4,5-dimetóxi-benzóico



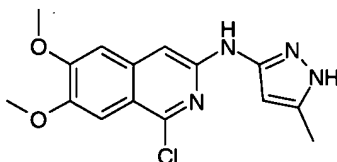
15 Procedimento similar como descrito no exemplo 2b foi usado, partindo de 5,6-dimetóxi-indan-1,2-diona 2-oxima para fornecer ácido 2-cianometil-4,5-dimetóxi-benzóico. LC-MS: m/e 222 (MH^+).

c) Preparação de 6,7-dimetóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona



Procedimento similar como descrito no exemplo 2c foi usado, partindo de ácido 2-cianometil-4,5-dimetóxi-benzóico para fornecer 6,7-dimetóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona. LC-MS: m/e 301 (MH⁺).

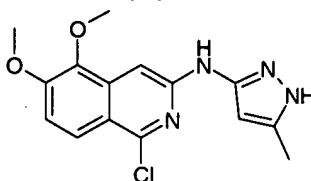
- 5 d) Preparação de (1-cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



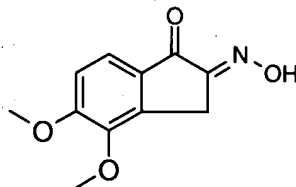
- 10 Procedimento similar como descrito no exemplo 2d foi usado, partindo de 6,7-dimetóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona para fornecer (1-cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 319 (MH⁺).

Exemplo 8

(1-Cloro-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

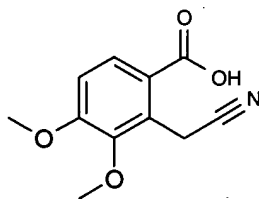


- a) Preparação de 4,5-dimetóxi-indan-1,2-diona-2-oxima



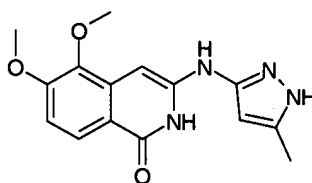
- 15 Procedimento similar como descrito no exemplo 2a foi usado, partindo de 5,6-dimetóxi-1-indanona para fornecer 4,5-dimetóxi-indan-1,2-diona-2-oxima. LC-MS: m/e 222 (MH⁺).

- b) Preparação de ácido 2-cianometil-3,4-dimetóxi-benzóico



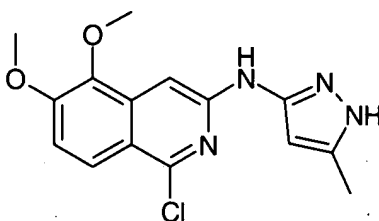
Procedimento similar como descrito no exemplo 2b foi usado, partindo de 4,5-dimetóxi-indan-1,2-diona-2-oxima para fornecer ácido 2-cianometil-3,4-dimetóxi-benzóico. LC-MS: m/e 222 (MH^+).

- c) Preparação de 5,6-dimetóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona



Procedimento similar como descrito no exemplo 2c foi usado, partindo de ácido 2-cianometil-3,4-dimetóxi-benzóico para fornecer 5,6-dimetóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona. LC-MS: m/e 301 (MH^+).

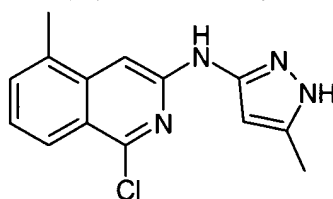
- d) Preparação de (1-cloro-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



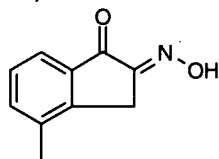
- Procedimento similar como descrito no exemplo 2d foi usado, partindo de 5,6-dimetóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona para fornecer (1-cloro-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 319 (MH^+).

Exemplo 9

(1-Cloro- 5-metil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

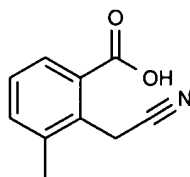


a) Preparação de 4-metil-indan-1,2-diona-2-oxima



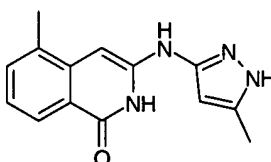
Procedimento similar como descrito no exemplo 2a foi usado, partindo de 4-metil-1-indanona para fornecer 4-metil-indan-1,2-diona-2-oxima. LC-MS: m/e 176 (MH⁺).

5 b) Preparação de ácido 2-cianometil-3-metil-benzóico



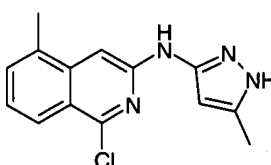
Procedimento similar como descrito no exemplo 2b foi usado, partindo de 4-metil-indan-1,2-diona-2-oxima para fornecer ácido 2-cianometil-4-metil-benzóico. LC-MS: m/e 176 (MH⁺).

10 c) Preparação de 5-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona



Procedimento similar como descrito no exemplo 2c foi usado, partindo de ácido 2-cianometil-4-metil-benzóico para fornecer 5-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona. LC-MS: m/e 255 (MH⁺).

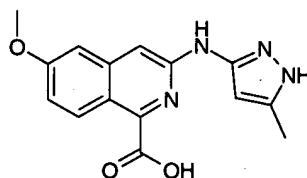
15 d) Preparação de (1-cloro-5-metil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



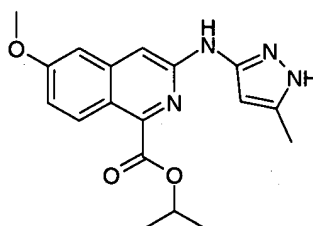
Procedimento similar como descrito no exemplo 2d foi usado, partindo de 5-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona para fornecer (1-cloro-5-metil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 273 (MH⁺).

20 Exemplo 9A

Ácido 6-Metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico

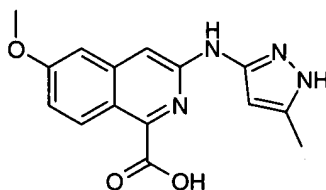


a) Preparação de éster isopropílico de ácido 6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico



- 5 Uma mistura de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (1,4 g), Propan-2-ol (100 ml), Pd(OAc)₂ (60 mg), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP) (200 mg), Cs₂CO₃ (4 g), N,N-dimetilformamida (DMF) (50 ml) e Tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (30 mg) foi selada em frasco de pressão elevada sob 2,10 kg/cm² de CO e agitada
- 10 durante 2 horas em temperatura ambiente. Em seguida a mistura foi aquecida em 50°C durante 2 horas, e em seguida a mistura foi aquecida em 95°C durante a noite.

- Após resfriado para a temperatura ambiente, o precipitado foi filtrado, e o filtrado foi concentrado, o resíduo foi purificado por cromatografia
- 15 de coluna *flash* para fornecer 0,7 g de éster isopropílico de ácido 6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico. LC-MS: 341 (MH⁺)
- b) Preparação de ácido 6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico

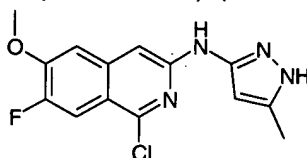


- Uma mistura de éster isopropílico de ácido 6-metóxi-3-(5-metil-
- 20 1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico (0,7 g), 1M de KOH (10 ml) e metanol (30 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e em

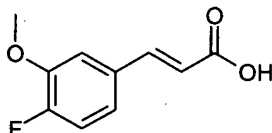
seguida foi concentrada. O resíduo foi acidificado para pH = 1 por 1M de HCl e produziu 0,42 g de ácido 6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico cru. LC-MS: 299 (MH⁺).

Exemplo 9B

- 5 (1-Cloro-7-fluoro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

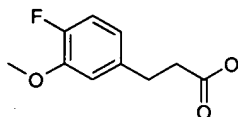


- a) Preparação de ácido 3-(4-Fluoro-3-metóxi-fenil)-acrílico



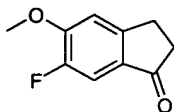
- Uma mistura de 4-Fluoro-3-metóxi-benzaldeído (6,16 g, 40 mmol), e ácido malônico (6,24 g, 60 mmol) em piridina (30 ml) e piperidina (1 ml) foi aquecida em 120°C durante 2 horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente e neutralizada com HCl concentrado para pH < 3, o sólido branco foi coletado e secado para fornecer 7,6 g de produto (97% de produção). LC-MS: m/e 195 (M-1)

- b) Preparação de ácido 3-(4-Fluoro-3-metóxi-fenil)-propiónico



- Ácido 3-(4-Fluoro-3-metóxi-fenil)-acrílico (6,2 g, 31,6 mmol) e Pd-C (10%, 620 mg) em acetato de etila e metanol (1:1, 400 ml) foram colocados em um aparato Parr. Após a quantidade apropriada de hidrogênio ser apreendida, o catalisador foi filtrado e o filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer 6,2 g de sólido branco (99% de produção). LC-MS: m/e 197 (M-1)

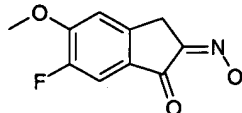
- 20 c) Preparação de 6-Fluoro-5-metóxi-indan-1-ona



Ácido 3-(4-Fluoro-3-metóxi-fenil)-propiónico (2 g, 10 mmol) e ácido Metanossulfônico (15 ml) foram selados em frascote de processo (20

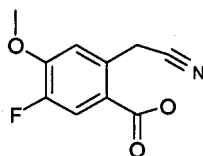
ml) e ele foi aquecido em 90°C durante 10 minutos sob irradiação de micro-ondas. A mistura foi vertida em gelo e neutralizada com NaOH. O sólido foi coletado e secado para fornecer 1,7g de produto (93,5% de produção). LC-MS: m/e 181 (MH⁺)

5 d) Preparação de 6-Fluoro-5-metóxi-indan-1,2-diona-2-oxima



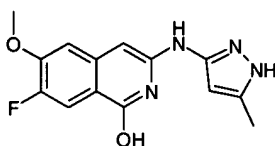
A uma solução de 6-Fluoro-5-metóxi-indan-1-ona (4,8 g) em 65 ml de MeOH foram adicionados 2,7 ml de HCl concentrado, em seguida uma solução de n-butilnitrito (3,47 ml) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 2 horas, o precipitado foi coletado e secado para produzir o produto como um sólido branco (3,9 g, 70% de produção). LC-MS: m/e 210 (MH⁺)

e) Preparação de ácido 2-Cianometil-5-fluoro-4-metóxi-benzóico



6-Fluoro-5-metóxi-indan-1,2-diona-2-oxima (3,9 g) foi adicionado a uma solução de 36,4 ml de NaOH a 8%, e a mistura foi aquecida para 50°C. Em seguida cloreto de p-toluenossulfonila (4,62 g) foi adicionado em porções à mistura, e a mistura foi aquecida em 80°C durante 15 minutos. Após resfriado para a temperatura ambiente, o precipitado foi removido da mistura. O filtrado foi acidificado com HCl concentrado para pH = 3-4 e o precipitado foi coletado e secado para fornecer o produto como sólido incolor (3,5 g, 90% de produção). LC-MS: m/e 208 (M-1)

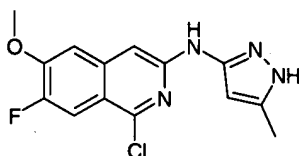
f) Preparação de 7-Fluoro-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ol



Ácido 2-Cianometil-5-fluoro-4-metóxi-benzóico (1,75 g), 3-amino-5-metilpirazol (1,63 g), ácido acético (15 ml), foram selados em um frascone-

te de processo. A mistura foi aquecida em 130°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 5 ml de MeOH. A solução resultante foi adicionada gota a gota a 200 ml de água. Após agitado durante 1 hora, o sólido foi coletado, e secado para fornecer o produto (1,85 g, 77% de produção). LC-MS: m/e 289 (MH⁺)

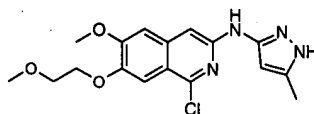
g) Preparação de (1-Cloro-7-fluoro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



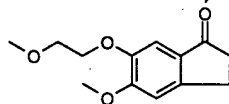
7-Fluoro-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ol (1,9 g), POCl₃ (15 ml), foram selados em um frascote de processo (20 ml). A mistura foi aquecida em 150°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi tratado com 5 ml de MeOH. A mistura foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente, e o sólido foi coletado e secado para fornecer o produto desejado (1,3 g, 64% de produção). LC-MS: m/e 307 (MH⁺)

15 Exemplo 9C

[1-Cloro-6-metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

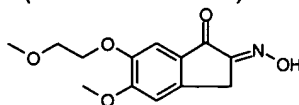


a) Preparação de 5-Metóxi-6-(2-metóxi-etóxi)-indan-1-ona



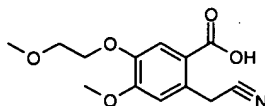
A uma mistura de 6-Hidróxi-5-metóxi-indan-1-ona (10,5 g, 59 mmol), K₂CO₃ (16 g, 118 mmol), iodeto de tetrabutil-amônio (2 g, 5,9 mmol) suspensa em acetona (200 ml), 1-Bromo-3-metóxi-propano (8,5 ml, 88,5 mmol) foi adicionado, e em seguida a mistura foi aquecida ao refluxo durante 4 horas sob N₂. O sólido foi filtrado e lavado por acetona (50 ml x 3), o filtrado foi concentrado para fornecer o produto cru que foi usado diretamente para a próxima etapa sem purificação. LC-MS: m/e 237 (MH⁺)

b) Preparação de 5-Metóxi-6-(2-metóxi-etóxi)-indan-1,2-diona-2-oxima



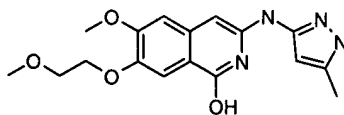
A uma solução de 1-indanona (7,5 g, 31,78 mmol) em metanol (100 ml) foi adicionado n-butil-nitrito (4,0 ml, 34,95 mmol) seguido por HCl concentrado (2,5 ml). A solução foi agitada em temperatura ambiente durante a noite durante cujo tempo um precipitado foi formado. O precipitado foi coletado e secado para produzir o produto como um sólido amarelo (8,0 g, 95%). LC-MS: m/e 266 (MH⁺).

c) Preparação de ácido 2-Cianometil-4-metóxi-5-(2-metóxi-etóxi)-benzóico



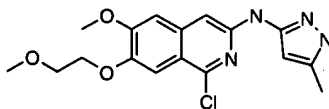
A uma solução de NaOH (5,15 g, 129,2 mmol) em H₂O (100 ml) foi adicionado 5-Metóxi-6-(2-metóxi-etóxi)-indan-1,2-diona-2-oxima (9,0 g, 34 mmol), e a mistura foi aquecida para 50°C. Em seguida cloreto de p-toluenossulfonila (8,5 g, 44,2 mmol) foi adicionado em porções à mistura, e a mistura foi aquecida em 80°C durante 15 minutos. Após resfriamento para a temperatura ambiente, o precipitado (um pouco) foi filtrado. O filtrado foi acidificado por HCl concentrado para pH = 3-4, e o precipitado foi coletado e secado para fornecer o produto (4,0 g, 44,1%). LC-MS: m/e 265 (M-1).

d) Preparação de 6-Metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ol



Uma mistura de ácido 2-Cianometil-4-metóxi-5-(2-metóxi-etóxi)-benzóico (1,0 g, 3,77 mmol), 3-amino-5-metilpirazol (0,73 g, 7,54 mmol) em ácido acético (10 ml) foi selada em frascote de processo de microondas (20 ml). A mistura foi aquecida em 130°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. Após remoção de ácido acético, o resíduo foi dissolvido em 2 ml de MeOH. Esta solução foi adicionada gota a gota a 100 ml de água, e o sólido foi coletado e secado para fornecer o produto (0,8 g, 61,6%). LC-MS: m/e 345 (MH⁺).

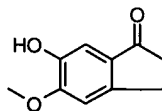
e) Preparação de [1-Cloro-6-metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



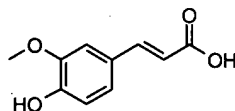
Uma mistura de 6-Metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ol (1,0 g, 1,45 mmol) em POCl₃ (20 ml) foi selada em 2 frascos de processo de microondas (20 ml). A mistura foi aquecida em 160°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. Após remoção de excesso de solvente, o resíduo foi vertido em água gelada, neutralizado por 2M de NaOH, extraído por EtOAc. A camada orgânica foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna *flash* para fornecer o produto como sólido (0,33 g, 62,7%). LC-MS: m/e 363 (MH⁺).

Exemplo 9D

6-Hidróxi-5-metóxi-indan-1-ona

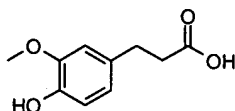


a) Preparação de ácido 3-(4-Hidróxi-3-metóxi-fenil)-acrílico



Vanilina (40 g, 263 mmol) foi dissolvida em piridina (120 ml), e ácido malônico (41 g, 395 mmol) foi adicionado, seguido por piperidina (4 ml). A mistura foi aquecida em 90°C durante 6 horas sob N₂. Após remoção de piridina, o resíduo foi vertido em água (500 ml), acidificado para pH = 3 por HCl aquoso. O precipitado foi coletado, lavado por água (150 ml x 3), e secado para fornecer o produto (47 g, 91,8%). LC-MS: m/e 193 (M-1)

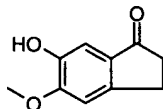
b) Preparação de ácido 3-(4-Hidróxi-3-metóxi-fenil)-propiónico



A uma solução de ácido 3-(4-Hidróxi-3-metóxi-fenil)-acrílico (20 g, 103 mmol) em EtOAc (100 ml) e MeOH (100 ml) foi adicionado cuidadosamente Pd/C a 10% (2,0 g), a mistura reacional foi agitada em aparato Parr durante 5 horas sob 2,10-2,81 kg/cm² de hidrogênio, em seguida a solução

foi passada através de uma almofada de celita e o catalisador foi lavado com metanol, o filtrado foi concentrado e secado em 50°C sob pressão reduzida para fornecer o produto (18 g, 89,16%). LC-MS: m/e 195 (M-1).

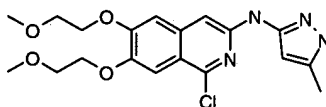
c) Preparação de 6-Hidróxi-5-metóxi-indan-1-ona



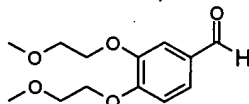
- 5 O ácido 3-(4-Hidróxi-3-metóxi-fenil)-propiónico (2 g × 10) foi dissolvido em ácido metanossulfônico (10 ml × 10) em frascos de processo de microondas (20 ml × 10), a mistura foi aquecida em 90°C durante 10 minutos sob irradiação de microondas. A mistura foi vertida em gelo (500 g), e em seguida agitada durante 20 minutos. O precipitado foi coletado e secado para fornecer 6-Hidróxi-5-metóxi-indan-1-ona (15 g, 82,6%). LC-MS: m/e 179 (MH⁺)

Exemplo 9E

[1-Cloro-6,7-bis-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

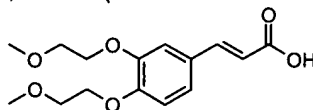


- 15 a) Preparação de 3,4-Bis-(2-metóxi-etóxi)-benzaldeído



- A uma mistura de 3,4-Diidróxi-benzaldeído (10,0 g, 72,4 mmol), K₂CO₃ (40 g, 289 mmol), iodeto de tetrabutil-amônio (5,3 g, 14,48 mmol) suspensa em acetona (200 ml), 1-Bromo-3-metóxi-propano (20 ml, 217,2 mmol) foi adicionado, e em seguida aquecida ao refluxo durante 4 horas sob N₂. O sólido foi filtrado, o filtrado foi concentrado para fornecer o produto cru que foi usado para a próxima etapa sem purificação. LC-MS: m/e 255 (MH⁺)

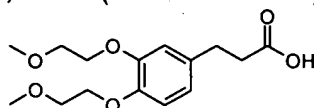
b) Preparação de ácido 3-[3,4-Bis-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-acrílico



A uma solução de 3,4-Bis-(2-metóxi-etóxi)-benzaldeído (19 g, 72,4 mmol) em piridina (60 ml), ácido malônico (11,3 g, 108,6 mmol) foi adi-

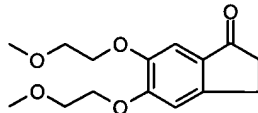
cionado, seguido por piperidina (2 ml), a mistura resultante foi aquecida em 110°C durante 6 horas sob N₂. Após remoção da maior parte de piridina, o resíduo foi vertido em água (200 ml) e acidificado para pH = 3 por HCl aquoso. O precipitado foi coletado e secado para fornecer o produto (20 g, 93,3%). LC-MS: m/e 295 (M-1)

c) Preparação de ácido 3-[3,4-Bis-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-propiãoico



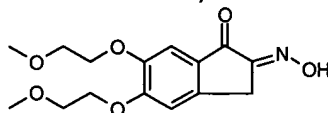
A uma solução de ácido 3-[3,4-Bis-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-acrílico (20 g, 67,5 mmol) em EtOAc (100 ml) e MeOH (100 ml) foi adicionado cuidadosamente Pd/C a 10% (1,5 g), em seguida a mistura foi agitada em aparato Parr durante 5 horas sob 2,10-2,81 kg/cm² de hidrogênio. A solução foi passada através de uma almofada de celita, e o filtrado foi concentrado para fornecer o produto (15 g, 78,5%). LC-MS: m/e 297 (M-1)

d) Preparação de 5, 6-Bis-(2-metóxi-etóxi)-indan-1-ona



Ácido 3-[3,4-Bis-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-propiãoico (2g x 5) foi dissolvido em ácido metanossulfônico (10 ml x 5) em frascos de processo de microondas (20 ml x 5), e a mistura foi aquecida em 100°C durante 10 minutos sob irradiação de microondas. A mistura reacional foi vertida em gelo (250 g), neutralizada por 2M de NaOH para pH 8-9, e em seguida extraída por EtOAc/álcool isopropílico. A camada orgânica foi concentrada para fornecer o produto (2,68 g, 28,3%). LC-MS: m/e 281 (MH⁺)

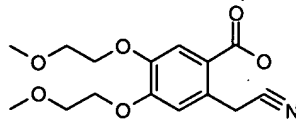
e) Preparação de 5,6-Bis-(2-metóxi-etóxi)-indan-1,2-diona-2-oxima



A uma solução de 5, 6-Bis-(2-metóxi-etóxi)-indan-1-ona (2,6 g, 9,28 mmol) no metanol (20 ml) foi adicionado n-butilnitrito (1,25 ml, 10,2 mmol) seguido por HCl concentrado (0,8 ml). A solução foi agitada em temperatura ambiente durante a noite durante cujo tempo um precipitado foi formado. O precipitado foi coletado e secado para produzir o produto como

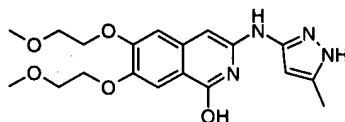
um sólido amarelo (1,11 g, 38,58%). LC-MS: m/e 310 (MH⁺).

f) Preparação de ácido 2-Cianometil-4,5-bis-(2-metóxi-etóxi)-benzóico



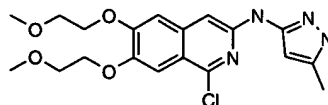
A uma solução de NaOH (0,55 g, 13,64 mmol) em H₂O (10 ml) foi adicionado 5,6-Bis-(2-metóxi-etóxi)-indan-1,2-diona-2-oxima (1,11 g, 3,59 mmol), e a mistura foi aquecida para 50°C. Em seguida cloreto de p-toluenossulfonila (0,89 g, 4,66 mmol) foi adicionado em porções à mistura, e em seguida a mistura foi aquecida em 80°C durante 15 minutos. Após resfriamento cuidadoso para a temperatura ambiente, o precipitado (um pouco) foi filtrado, o filtrado foi acidificado por HCl concentrado para pH = 3-4. O precipitado foi coletado e secado para fornecer o produto (0,777 mg, produção de 70%). LC-MS: m/e 208 (M-1).

g) Preparação de 6, 7-Bis-(2-metóxi-etóxi)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ol



Uma mistura de ácido 2-Cianometil-4,5-bis-(2-metóxi-etóxi)-benzóico (2 g, 6,47 mmol), 3-amino-5-metilpirazol (1,26 g, 12,9 mmol) em ácido acético (10 ml) foi selada em frasconete de processo de microondas (20 ml). A mistura foi aquecida em 130°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. Após remoção de ácido acético, o resíduo foi dissolvido em 1 ml de MeOH, e esta solução foi adicionada gota a gota a 20 ml de água. Após agitado durante meia hora, o sólido foi coletado e secado para fornecer o produto (2 g, 79,7%). LC-MS: m/e 389 (MH⁺).

h) Preparação de [1-Cloro-6,7-bis-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

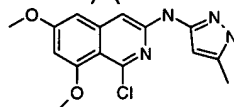


Uma mistura de 6,7-Bis-(2-metóxi-etóxi)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ol (1,8 g, 4,64 mmol) em POCl₃ (15 ml) foi selada em frasconete de processo de microondas (20 ml). A mistura foi aquecida em

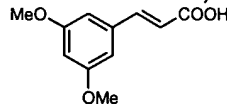
170°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. Após remoção de solvente, a água gelada foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi neutralizada por 2M de NaOH, extraída por EtOAc. A camada orgânica foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna *flash* para fornecer o produto como um sólido (0,7 g, 37,6%). LC-MS: m/e 408 (MH⁺).

Exemplo 9F

(1-Cloro-6,8-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

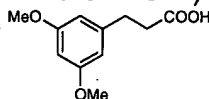


a) Preparação de ácido 3-(3,5-Dimetóxi-fenil)-acrílico



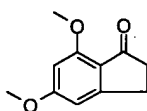
A uma solução de 3,5-Dimetóxi-benzaldeído (9,5 g, 57,17 mmol) em piridina (60 ml), ácido malônico (9 g, 85,725 mmol) foi adicionado, e seguido por piperidina (2 ml), a mistura foi aquecida para 100°C e agitada nesta temperatura durante 6 horas sob N₂. Em seguida a maior parte de piridina foi removida, e o resíduo foi vertido em água (250 ml), acidificado para pH = 3 por HCl aquoso, o precipitado foi coletado e secado para fornecer o produto (10,9 g, 91,8%). LC-MS: m/e 207 (M-1)

b) Preparação de ácido 3-(3,5-Dimetóxi-fenil)-propiónico



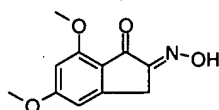
A uma solução de ácido 3-(3,5-Dimetóxi-fenil)-acrílico (12 g, 57,7 mmol) em EtOAc (100 ml) e MeOH (100 ml) foi adicionado cuidadosamente Pd/C a 10% (1,3 g), a mistura reacional foi agitada em aparato Parr durante 5 horas sob 2,10-2,81 kg/cm² de hidrogênio, em seguida a solução foi passada através de uma almofada de celita, o filtrado foi concentrado e secado em 50°C sob pressão reduzida para fornecer o produto (11,7 g, 96,55%). LC-MS: m/e 209 (M-1)

c) Preparação de 5,7-Dimetóxi-indan-1-ona



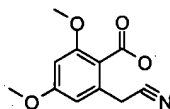
O ácido 3-(3,5-Dimetóxi-fenil)-propiónico (2g × 5) foi dissolvido em ácido metanossulfônico (10 ml × 5) em frascos de processo de micro-ondas (20 ml × 5), a mistura foi aquecida em 90°C durante 10 minutos sob irradiação de microondas. A mistura foi vertida em gelo (250 g), neutralizada por 2M de NaOH para pH 8-9, e extraída por EtOAc. A camada orgânica foi concentrada para fornecer o produto (8,8 g, 96,2%). LC-MS: m/e 193 (MH⁺)

d) Preparação de 5,7-Dimetóxi-indan-1,2-diona-2-oxima



A uma solução de 5,7-Dimetóxi-indan-1-ona (8,7 g, 45,26 mmol) no metanol (80 ml) foi adicionado n-butilnitrito (6,13 ml, 49,78 mmol) seguido por HCl concentrado (4,4 ml). A solução foi agitada em 40°C durante uma hora durante cujo tempo um precipitado foi formado. O precipitado foi coletado e secado para produzir o produto como um sólido amarelo (10 g, 99%). LC-MS: m/e 222 (MH⁺).

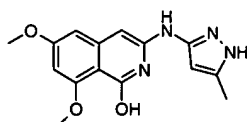
e) Preparação de ácido 2-Cianometil-4,6-dimetóxi-benzóico



A uma solução de NaOH (3,4 g, 85 mmol) em H₂O (50 ml) foi adicionado 5,7-Dimetóxi-indan-1,2-diona-2-oxima (5,0 g, 22,6 mmol). A mistura foi aquecida para 50°C. Em seguida cloreto de p-toluenossulfonila (5,7 g, 30 mmol) foi adicionado em porções à mistura. A mistura foi aquecida em 80°C durante 15 minutos. Após resfriamento cuidadosamente para a temperatura ambiente, o precipitado (um pouco) foi removido da mistura. Licor mãe foi acidificado por HCl concentrado para pH = 3-4 e o precipitado foi formado. O precipitado foi coletado e secado para fornecer o produto (3,5 g, 70%). LC-MS: m/e 220 (M-1).

f) Preparação de 6,8-Dimetóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-

ol

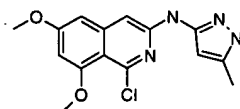


Uma mistura de ácido 2-Cianometil-4,6-dimetóxi-benzóico (1,75

g x 3), 3-amino-5-metilpirazol (1,5 g x 3) em ácido acético (10 ml x 3) foi selada em frascote de processo de microondas (20 ml x 3). A mistura foi aquecida em 140°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. A mistura foi evaporada ao óleo, e o óleo foi dissolvido em 1,5 ml de MeOH.

- 5 Esta solução foi adicionada gota a gota a 50 ml de água. Após agitado durante 1 hora, o sólido foi coletado e foi purificado por cromatografia de coluna *flash* para fornecer o produto (6,07 g, 85%). LC-MS: m/e 301 (MH⁺).

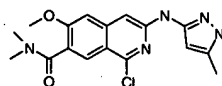
g) Preparação de (1-Cloro-6,8-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



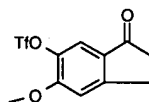
- 10 Uma mistura de 6,8-Dimetóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ol (0,4 g, 1,33 mmol) em POCl₃ (4 ml), foi selada em frascote de processo de microondas (5 ml). A mistura foi aquecida em 140°C durante 75 minutos sob irradiação de microondas. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi tratado com 1 ml de MeOH. O sólido foi coletado e secado para
- 15 fornecer o produto desejado (0,2 g, 47,28%). LC-MS: m/e 319 (MH⁺).

Exemplo 9G

1- Dimetilamida de ácido cloro-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carboxílico



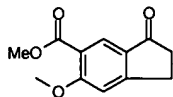
- a) Preparação de 6-metóxi-3-oxo-indan-5-il éster de ácido trifluorometanossulfônico
- 20



- A uma solução de 6-Hidróxi-5-metóxi-indan-1-ona (6 g, 33,7 mmol), Et₃N (18 ml, 134,8 mmol) em CH₂Cl₂ (180 ml) anidrido trifluorometanossulfônico (12 ml, 67,4 mmol) foi adicionado em 0°C. Em seguida a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Mais 10 ml de
- 25 CH₂Cl₂ foram adicionados, e a camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado, salmoura e secada sobre sulfato de sódio anidro. Após remoção de solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia de

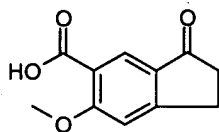
coluna (éter de petróleo: acetato de etila = 2:1) para fornecer o produto como sólido marrom (7,5 g, 71,8% de produção). LC-MS: m/e 311 (MH⁺)

b) Preparação de éster metílico de ácido 6-metóxi-3-oxo-indan-5-carboxílico



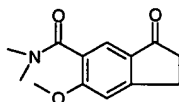
Uma mistura de 6-metóxi-3-oxo-indan-5-il éster de ácido trifluoro-
 5 ro-metanossulfônico (7,5 g, 24,2 mmol), Pd(OAc)₂ (480 mg, 2,14 mmol), Pd(PPh₃)₄ (240 mg), DPPP (990 mg) em metanol e DMF (2:1, 150 ml) foi colocada em um aparato Parr. A mistura foi agitada sob 2,10 kg/cm² de CO em temperatura ambiente durante 2 horas, em seguida foi aquecida em 50°C durante 2 horas, e 90°C durante 15 horas. O catalisador foi filtrado e o
 10 filtrado foi concentrado em vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o sólido amarelo (5,8 g, 96% de produção). LC-MS: m/e 221 (MH⁺)

c) Preparação de ácido 6-Metóxi-3-oxo-indan-5-carboxílico



Éster metílico de ácido 6-metóxi-3-oxo-indan-5-carboxílico (4 g,
 15 18,18 mmol) foi adicionado a uma solução de LiOH.H₂O (2,2 g, 54,5 mmol) em THF (40 ml) e H₂O (40 ml), em seguida a mistura foi aquecida ao refluxo e agitada durante uma hora. Após remoção de THF, o resíduo foi acidificado para pH = 3, e o precipitado foi coletado e secado para fornecer um sólido branco (3,38 g, 89,8%). LC-MS: m/e 207 (MH⁺)

20 d) Preparação de dimetilamida de ácido 6-metóxi-3-oxo-indan-5-carboxílico

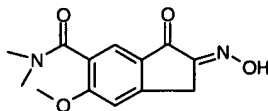


A uma solução de hidrocloreto de dimetilamina (2,22 g, 27,24 mmol) e trietilamina (7 ml, 54,48 mmol) em CH₂Cl₂ (30 ml) foram adicionados ácido 6-Metóxi-3-oxo-indan-5-carboxílico (2 g, 9,08 mmol), HOBt (2,45 g, 18,18 mmol), EDCI (3,48 g, 18,18 mmol) em 0°C em ordem. A mistura foi
 25 agitada em temperatura ambiente durante 3 horas e lavada com NaOH a 8%, água e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio

anidro e concentrada para fornecer o produto (1,69 g, 80% de produção).

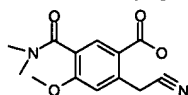
LC-MS: m/e 234 (MH^+)

e) Preparação de dimetilamida de ácido 2-hidroxiimino-6-metóxi-3-oxo-indan-5-carboxílico



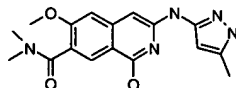
- 5 A uma solução de dimetilamida de ácido 6-Metóxi-3-oxo-indan-5-carboxílico (2,56 g, 10,97 mmol) no metanol (40 ml) e dioxano (40 ml) foi adicionado n-butilnitrito (1,48 ml, 12,067 mmol) seguido por HCl concentrado (1 ml). A solução foi agitada em temperatura ambiente durante a noite durante cujo tempo um precipitado foi formado. O precipitado foi coletado e seco para produzir um sólido amarelo (2,8 g, 97%). LC-MS: m/e 263 (MH^+).
- 10

f) Preparação de ácido 6-Cianometil-4-metóxi-N,N-dimetil-isoftalâmico



- A uma solução de NaOH (1,6 g, 40,54 mmol) em H_2O (30 ml) foi adicionado dimetilamida de ácido 2-Hidroxiimino-6-metóxi-3-oxo-indan-5-carboxílico (2,8 g, 10,67 mmol). A mistura foi aquecida em 50°C. Em seguida cloreto de p-toluenossulfonila (5,7 g, 30 mmol) foi adicionado em porções à mistura. A mistura foi aquecida em 80°C durante 15 minutos. Após resfriamento cuidadosamente para a temperatura ambiente, o precipitado (um pouco) foi removido da mistura. Licor mãe foi acidificado por HCl concentrado para pH = 3-4 e o precipitado foi coletado e secado para fornecer o produto (2,5 g, 89,28%). LC-MS: m/e 261 ($M-1$).
- 15
- 20

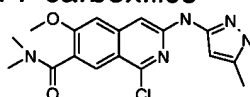
g) Preparação de dimetilamida de ácido 1-Hidróxi-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carboxílico



- Uma mistura de ácido 6-Cianometil-4-metóxi-N,N-dimetil-isoftalâmico (2,0 g, 7,6 mmol), 3-amino-5-metilpirazol (1,5 g, 15,44 mmol), ácido acético (10 ml) foi selada em frascote de processo de microondas (20 ml). A mistura foi aquecida em 130°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. Após remoção de ácido acético, o resíduo foi dissolvido em
- 25

1,5 ml de MeOH, e esta solução foi adicionada gota a gota a 30 ml de água. Após agitado durante 1 hora, o sólido foi coletado e foi purificado por cromatografia de coluna *flash* para fornecer o produto (2,2 g, 85%). LC-MS: m/e 342 (MH⁺).

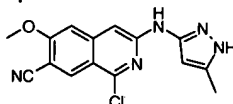
- 5 h) Preparação de dimetilamida de ácido 1-Cloro-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carboxílico



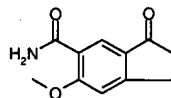
- Uma mistura de dimetilamida de ácido 1-Hidróxi-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carboxílico (0,1 g, 0,29 mmol) em POCl₃ (4 ml) foi selada em frascote de processo de microondas (5 ml). A
10 mistura foi aquecida em 130°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi tratado com 1 ml de MeOH. Após agitado durante meia hora em temperatura ambiente, o sólido foi coletado e secado para fornecer o produto desejado (0,072 g, 70%). LC-MS: m/e 360 (MH⁺).

15 Exemplo 9H

1-Cloro-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carbonitrilo

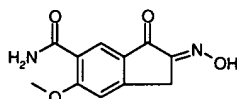


- a) Preparação de amida de ácido 6-Metóxi-3-oxo-indan-5-carboxílico



- Éster metílico de ácido 6-Metóxi-3-oxo-indan-5-carboxílico (7 g, 31,82 mmol) foi suspenso em NH₃.H₂O (150 ml), e a mistura foi aquecida
20 para 40°C e agitada durante duas horas, durante este tempo o precipitado foi formado. O precipitado foi coletado e secado para fornecer o produto como sólido branco (5,2 g, 80% de produção). LC-MS: m/e 206 (MH⁺)

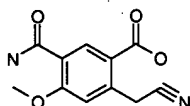
- b) Preparação de amida de ácido 2-Hidroxiimino-6-metóxi-3-oxo-indan-5-carboxílico



carboxílico (3 g, 14,6 mmol) no metanol (50 ml) foi adicionado n-butilnitrito (1,8 ml, 16,06 mmol), seguido por HCl concentrado (1,2 ml). A solução foi agitada em temperatura ambiente durante a noite durante cujo tempo um precipitado foi formado. O precipitado foi coletado e secado para produzir o

5 produto como um sólido amarelo (2,78 g, 81,37%). LC-MS: m/e 235(MH⁺).

c) Preparação de ácido 6-Cianometil-4-metóxi-isoftalâmico

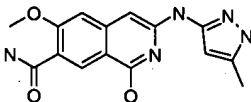


A uma solução de NaOH (0,97 g, 19,2 mmol) em H₂O (20 ml) foi adicionado amida de ácido 2-Hidroxiimino-6-metóxi-3-oxo-indan-5-carboxílico (1,5 g, 6,4 mmol). A mistura foi aquecida para 50°C. Em segui-

10 da cloreto de p-toluenossulfonila (1,6 g, 8,32 mmol) foi adicionado em porções à mistura. A mistura foi aquecida em 80°C durante 15 minutos. Após resfriamento cuidadosamente para a temperatura ambiente, o precipitado (um pouco) foi removido da mistura. Licor mãe foi acidificado por HCl concentrado para pH = 3-4 e o precipitado foi coletado e secado para fornecer o

15 produto como um sólido (1,33 g, 89%). LC-MS: m/e 233 (M-1).

d) Preparação de amida de ácido 1-Hidróxi-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carboxílico

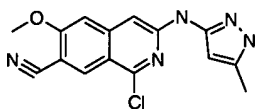


Uma mistura de ácido 6-Cianometil-4-metóxi-isoftalâmico (0,5 g, 2,34 mmol), 3-amino-5-metilpirazol (0,45 g, 4,68 mmol), ácido acético (10 ml)

20 foi selada em frascote de processo de microondas (20 ml). A mistura foi aquecida em 130°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. Após remoção de ácido acético, o resíduo foi dissolvido em 1,5 ml de MeOH. Esta solução foi adicionada gota a gota a 30 ml de água, e o sólido formado foi coletado e purificado por cromatografia de coluna *flash* para fornecer o pro-

25 duto (0,63 g, 86%). LC-MS: m/e 314 (MH⁺).

e) Preparação de 1-Cloro-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carbonitrilo

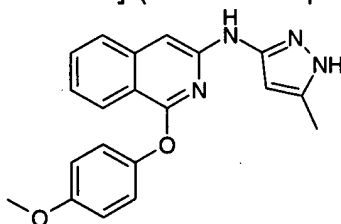


Uma mistura de amida de ácido 1-Hidróxi-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carboxílico (0,4 g, 1,28 mmol) em POCl_3 (10 ml) foi selada em frascote de processo de microondas (20 ml). A mistura foi aquecida em 130°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi vertido em água gelada, e o precipitado foi coletado e purificado por HPLC preparativa para fornecer o produto (0,28 g, 70%). LC-MS: m/e 314 (MH^+). Síntese de produtos finais.

Síntese de Produtos Finais

Exemplo 10

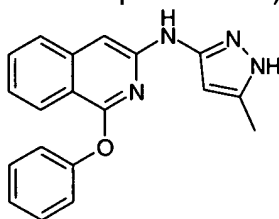
10 [1-(4-Metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



NaH (155 mg) foi adicionado a uma solução de 4-metóxi-fenol (500 mg) em dimetil éter (DME) (2 ml) e agitada durante 1 hora. (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (100 mg) foi adicionado à mistura, e a mistura foi aquecida em 150°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. A mistura reacional foi acidificada para $\text{pH} = 7$ com ácido acético e purificada por LC-MS preparativa para fornecer [1-(4-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (30 mg). LC-MS: m/e 347 (MH^+). ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,18 (s, 3H), δ 3,85 (s, 3H), δ 5,64 (s, 1H), δ 6,78 (s, 1H), δ 6,87 (s, 1H), δ 7,02 (m, 2H), δ 7,21 (m, 3H), δ 7,31 (m, 1H), δ 7,54 (d, 2H), δ 8,27 (d, 1H).

Exemplo 11

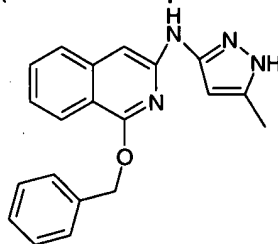
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-(1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de fenol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-(1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS: m/e 317 (MH⁺). ¹H NMR (DMSO): δ 2,12 (s, 3H), δ 5,56 (s, 1H), δ 7,22 (s, 1H), δ 7,32 (m, 5H), δ 7,51 (m, 2H), δ 7,65 (m, 2H), δ 8,15 (d, 1H), δ 9,05 (s, 1H).

Exemplo 12

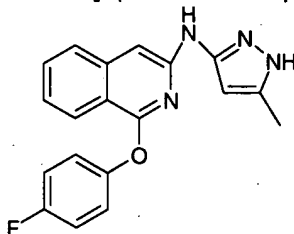
(1-Benzilóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de fenil-metanol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (1-benzilóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 331 (MH⁺).

Exemplo 13

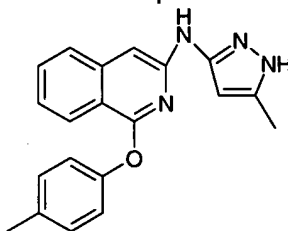
[1-(4-Fluoro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-fluoro-fenol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(4-fluoro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 335 (MH⁺).

Exemplo 14

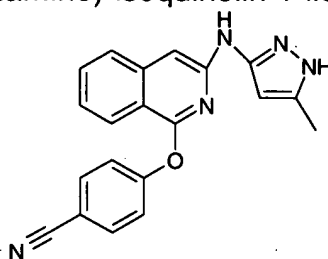
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-(1-p-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-metil-fenol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-(1-p-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 331 (MH⁺).

5 Exemplo 15

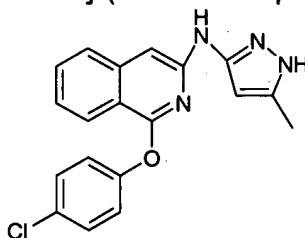
4-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-hidróxi-benzonitrilo e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer 4-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo. LC-MS m/e 342 (MH⁺).

Exemplo 16

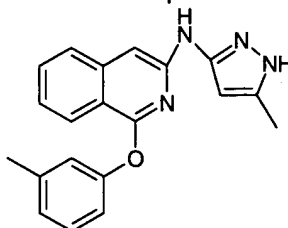
[1-(4-Cloro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-cloro-fenol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(4-cloro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 352 (MH⁺).

Exemplo 17

(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-(1-m-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina

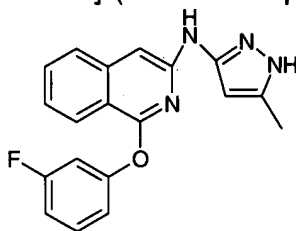


Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado,

partindo de 3-metil-fenol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-(1-m-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 331 (MH⁺).

Exemplo 18

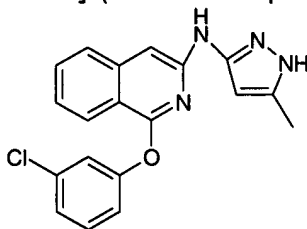
- 5 [1-(3-Fluoro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 3-fluoro-fenol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(3-fluoro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 335 (MH⁺).

10 Exemplo 19

- [1-(3-cloro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

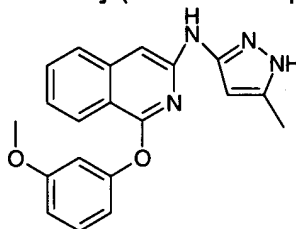


Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 3-cloro-fenol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(3-cloro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 352 (MH⁺).

15

Exemplo 20

- [1-(3-Metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

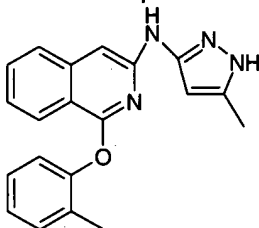


Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 3-metóxi-fenol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-

amina para fornecer [1-(3-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 347 (MH⁺).

Exemplo 21

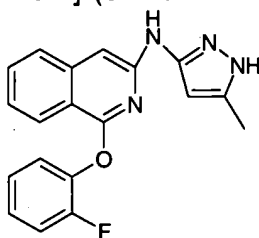
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-(1-o-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina



- 5 Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 2-metil-fenol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-(1-o-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 331 (MH⁺).

Exemplo 22

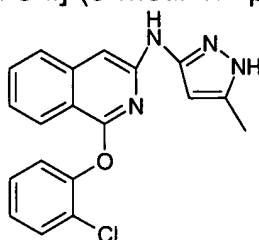
- 10 [1-(2-Fluoro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 2-fluoro-fenol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(2-fluoro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 335 (MH⁺).

- 15 Exemplo 23

[1-(2-Cloro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

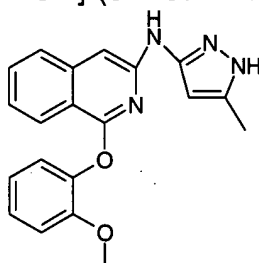


Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 2-cloro-fenol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(2-cloro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina.

il)-amina. LC-MS m/e 352 (MH⁺).

Exemplo 24

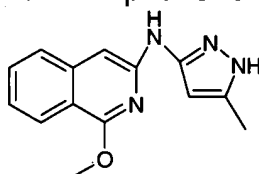
[1-(2-Metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- 5 Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 2-metóxi-fenol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(2-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 347 (MH⁺).

Exemplo 25

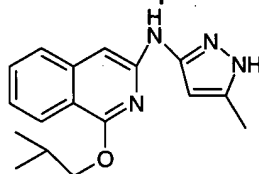
(1-Metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- 10 Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de metanol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (1-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 255 (MH⁺).

Exemplo 26

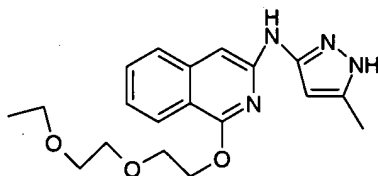
- 15 (1-Isobutóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 3-metil-butan-1-ol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (1-Isobutóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 297 (MH⁺).

- 20 Exemplo 27

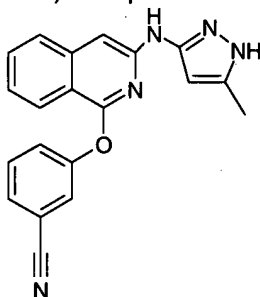
{1-[2-(2-Etóxi-etóxi)-etóxi]-isoquinolin-3-il}-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 2-(2-etóxi-etóxi)-etanol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer {1-[2-(2-etóxi-etóxi)-etóxi]-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 357 (MH⁺).

5 Exemplo 28

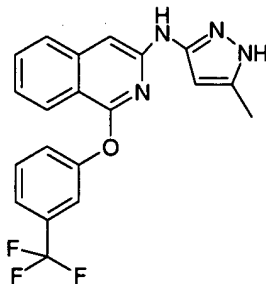
3-[3-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 3-hidróxi-benzonitrilo e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer 3-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo. LC-MS m/e 342 (MH⁺).

Exemplo 29

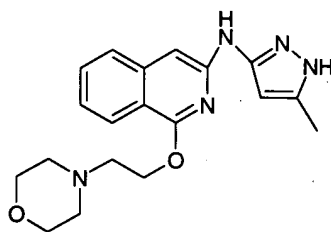
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(3-trifluorometil-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 3-trifluorometil-fenol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(3-trifluorometil-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-amina. LC-MS m/e 385 (MH⁺).

Exemplo 30

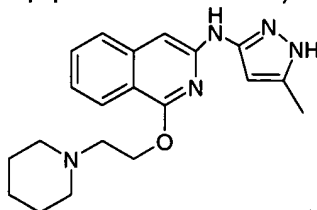
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 2-morfolin-4-il-etanol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-amina. LC-MS m/e 354 (MH⁺).

5 Exemplo 31

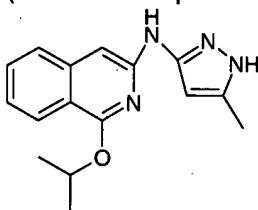
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(2-piperidin-1-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 2-piperidin-1-il-etanol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(2-piperidin-1-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-amina. LC-MS m/e 352 (MH⁺).

Exemplo 32

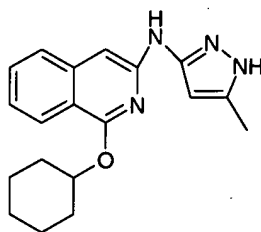
(1-Isopropóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de propan-2-ol, (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (1-isopropóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 283 (MH⁺).

Exemplo 33

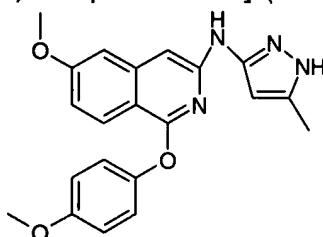
(1-Cicloexilóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de cicloexanol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (1-cicloexilóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 323 (MH⁺).

5 Exemplo 34

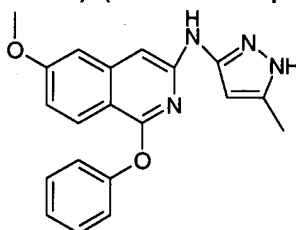
[6-Metóxi-1-(4-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-metóxi-fenol e (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [6-metóxi-1-(4-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 377 (MH⁺).

Exemplo 35

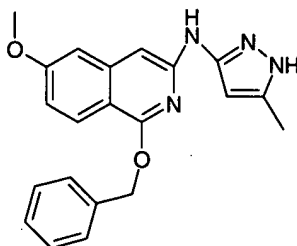
(6-Metóxi-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de fenol e (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (6-metóxi-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 337 (MH⁺).

Exemplo 36

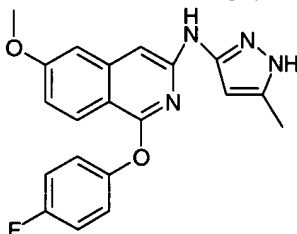
(1-Benzilóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de fenil-metanol, (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (1-benzilóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 361 (MH^+).

5 Exemplo 37

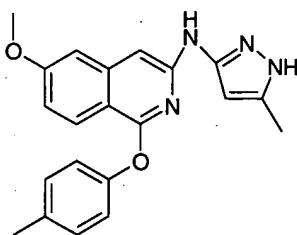
[1-(4-Fluoro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-fluoro-fenol e (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(4-fluoro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 365 (MH^+).

Exemplo 38

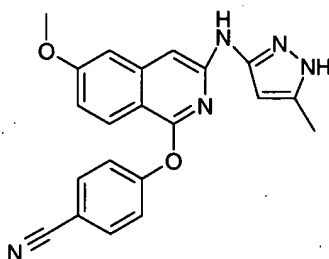
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-(1-p-tolilóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-metil-fenol e (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-(1-p-tolilóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 361 (MH^+).

Exemplo 39

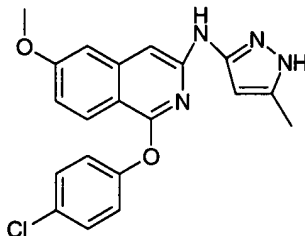
4-[3-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-metóxi-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-hidróxi-benzonitrilo e (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer 4-[3-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-metóxi-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo. LC-MS m/e 372 (MH⁺).

5 Exemplo 40

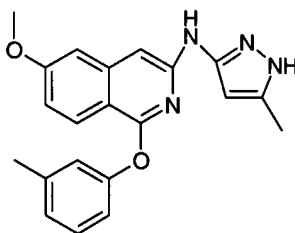
[1-(4-Cloro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-cloro-fenol e (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(4-Cloro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 382 (MH⁺).

Exemplo 41

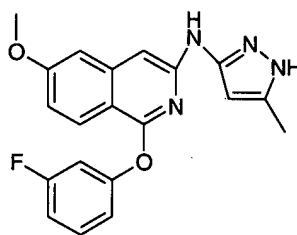
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-(1-m-tolilóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 3-metil-fenol e (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-(1-m-tolilóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 361 (MH⁺).

Exemplo 42

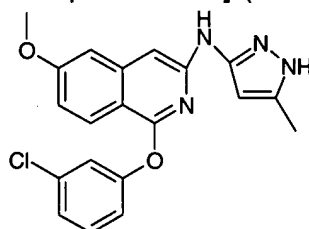
[1-(3-Fluoro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 3-fluoro-fenol e (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(3-Fluoro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 365 (MH⁺).

5 Exemplo 43

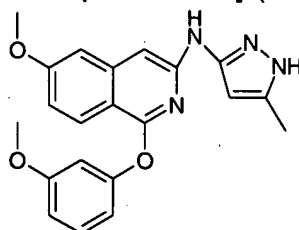
[1-(3-Cloro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 3-cloro-fenol e (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(3-Cloro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 382 (MH⁺).

Exemplo 44

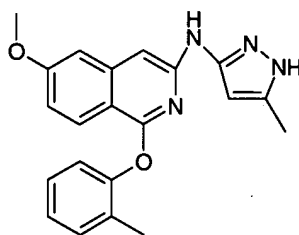
[1-(3-Metóxi-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 3-metóxi-fenol e (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(3-Metóxi-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 377 (MH⁺).

Exemplo 45

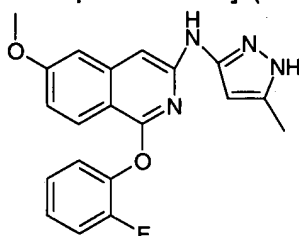
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-(1-o-tolilóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 2-metil-fenol e (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-(1-o-tolilóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 361 (MH⁺).

5 Exemplo 46

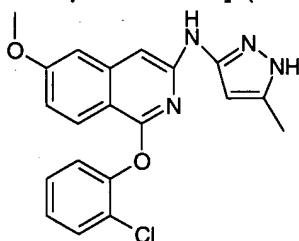
[1-(2-Fluoro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 2-fluoro-fenol e (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(2-Fluoro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 365 (MH⁺).

Exemplo 47

[1-(2-Cloro-fenóxi)- 6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 2-cloro-fenol e (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(2-cloro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 382 (MH⁺).

Exemplo 48

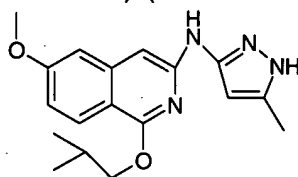
[6-Metóxi-1-(2-piperidin-1-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

5 Exemplo 49

COc1cc2c(c1)nc(Nc3cc[nH]3)c2

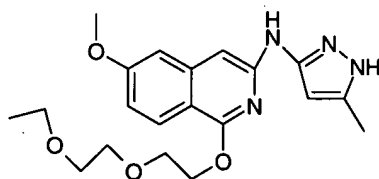
10

(1-Isobutóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



15

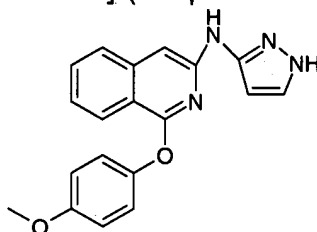
{1-[2-(2-Etóxi-etóxi)-etóxi]-6-metóxi-isoquinolin-3-il}-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 2-(2-etóxi-etóxi)-etanol e (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer {1-[2-(2-etóxi-etóxi)-etóxi]-6-metóxi-isoquinolin-3-il}-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 387 (MH⁺).

5 Exemplo 52

[1-(4-Metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina

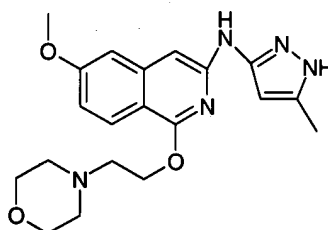


Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-metóxi-fenol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(4-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina.

10 LC-MS m/e 333 (MH⁺).

Exemplo 53

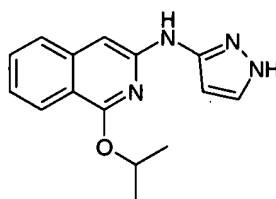
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(2-morfolin-4-il-etóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-amina



15 Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 2-morfolin-4-il-etanol e (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(2-morfolin-4-il-etóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-amina. LC-MS m/e 384 (MH⁺).

Exemplo 54

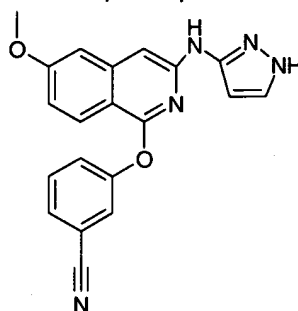
(1-Isopropóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e propan-2-ol para fornecer (1-isopropóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 269 (MH⁺).

5 Exemplo 55

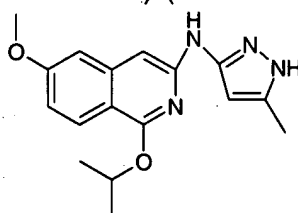
3-[6-Metóxi-3-(1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 3-hidróxi-benzonitrilo e (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer 3-[6-metóxi-3-(1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo. LC-MS m/e 358 (MH⁺).

Exemplo 56

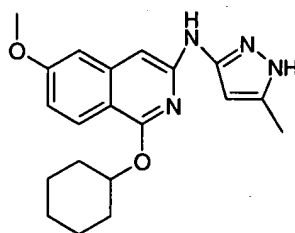
(1-Isopropóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de propan-2-ol e (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (1-isopropóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 313 (MH⁺).

Exemplo 57

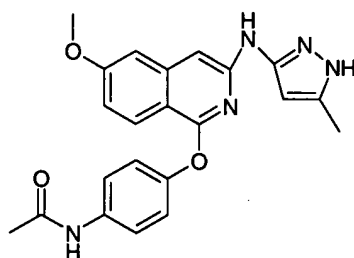
(1-Cicloexilóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de cicloexanol e (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (1-cicloexilóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 353 (MH⁺).

5 Exemplo 58

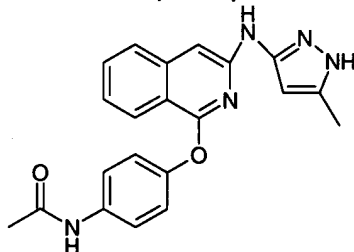
N-{4-[6-Metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de N-(4-hidróxi-fenil)-acetamida e (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer N-{4-[6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida. LC-MS m/e 404 (MH⁺).

Exemplo 59

N-{4-[-3-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida

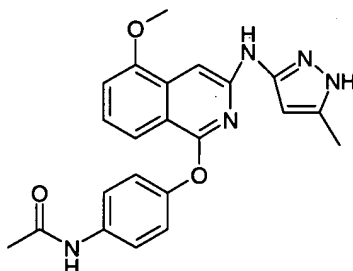


Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de N-(4-hidróxi-fenil)-acetamida e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer N-{4-[-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida. LC-MS m/e 374 (MH⁺).

Exemplo 60

N-{4-[5-Metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-

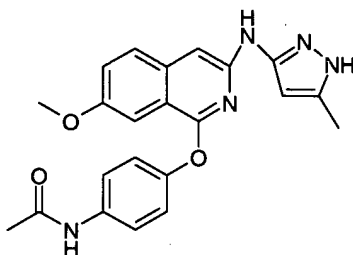
acetamida



- Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de N-(4-hidróxi-fenil)-acetamida e (1-cloro-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer N-{4-[5-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida. LC-MS m/e 404 (MH⁺).

Exemplo 61

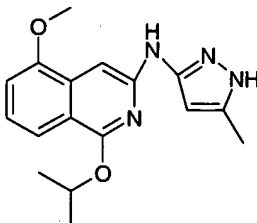
N-{4-[7-Metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida



- Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de N-(4-hidróxi-fenil)-acetamida e (1-cloro-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer N-{4-[7-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida. LC-MS m/e 404 (MH⁺).

Exemplo 62

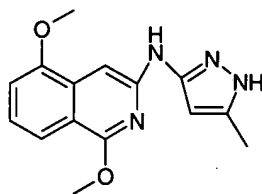
(1-Isopropóxi-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de propan-2-ol e (1-cloro-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (1-isopropóxi-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 313 (MH⁺).

Exemplo 63

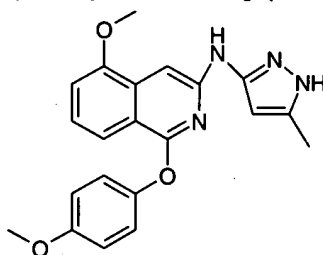
(1-Metóxi-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de metanol e (1-cloro-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (1-metóxi-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 285 (MH⁺).

Exemplo 64

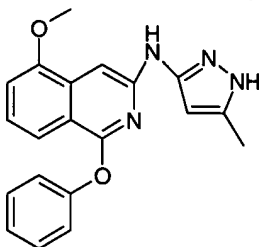
[5-Metóxi-1-(4-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-metóxi-fenol e (1-cloro-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [5-metóxi-1-(4-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 377 (MH⁺).

Exemplo 65

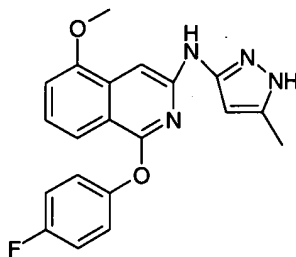
(5-Metóxi-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de fenol e (1-cloro-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (5-metóxi-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 337 (MH⁺).

Exemplo 66

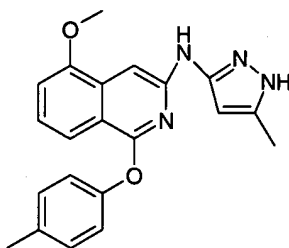
[1-(4-Fluoro-fenóxi)-5-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-Fluoro-fenol e (1-cloro-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(4-fluoro-fenóxi)-5-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 365 (MH⁺).
- 5

Exemplo 67

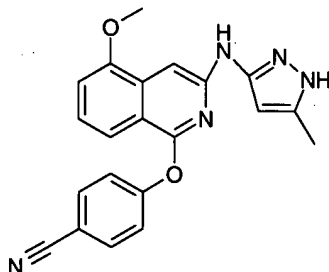
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-(1-p-tolilóxi-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina



- Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-metil-fenol e (1-cloro-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-(1-p-tolilóxi-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 361 (MH⁺).
- 10

Exemplo 68

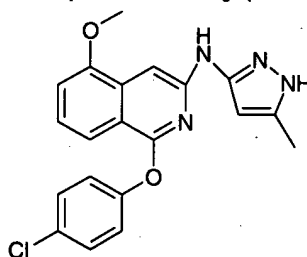
4-[3-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-metóxi-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo



- Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-hidróxi-benzonitrilo e (1-cloro-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer 4-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-metóxi-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo. LC-MS m/e 372 (MH⁺).
- 15

Exemplo 69

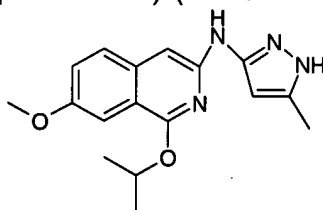
[1-(4-Cloro-fenóxi)-5-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-cloro-fenol e (1-cloro-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(4-Cloro-fenóxi)-5-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 382 (MH⁺).

Exemplo 70

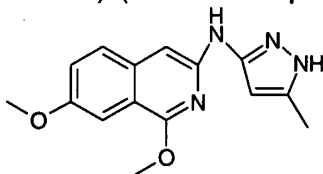
(1-Isopropóxi-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de propan-2-ol e (1-cloro-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (1-isopropóxi-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 313 (MH⁺).

Exemplo 71

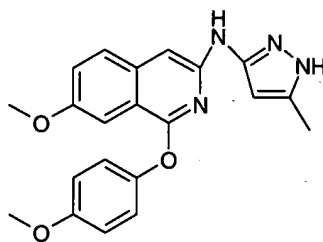
(1-Metóxi-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de Metanol, (1-cloro-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (1-Metóxi-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 285 (MH⁺).

Exemplo 72

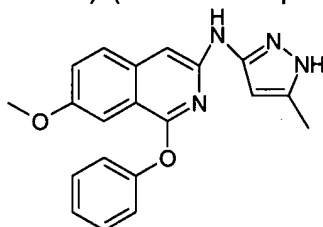
[7-Metóxi-1-(4-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-metóxi-fenol e (1-cloro-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [7-Metóxi-1-(4-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 377 (MH⁺).

5 Exemplo 73

(7-Metóxi-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

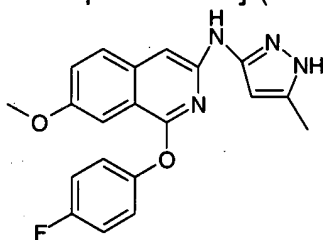


Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de fenol e (1-cloro-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (7-Metóxi-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 337 (MH⁺).

10

Exemplo 74

[1-(4-Fluoro-fenóxi)-7-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

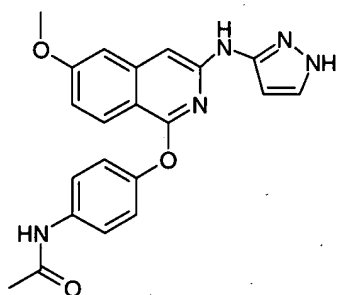


Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-fluoro-fenol e (1-cloro-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(4-fluoro-fenóxi)-7-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 365 (MH⁺).

15

Exemplo 75

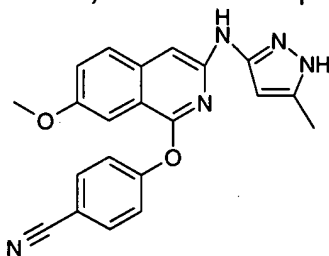
N-{4-[6-Metóxi-3-(1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de N-(4-Hidróxi-fenil)-acetamida e (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer N-{4-[6-metóxi-3-(1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida. LC-MS m/e 390 (MH⁺).

5 Exemplo 76

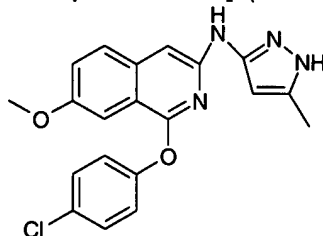
4-[3-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-metóxi-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-Hidróxi-benzonitrilo e (1-cloro-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer 4-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-metóxi-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo. LC-MS m/e 372 (MH⁺).

Exemplo 77

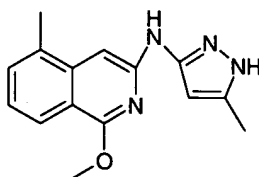
[1-(4-Cloro-fenóxi)-7-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-cloro-fenol e (1-cloro-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(4-cloro-fenóxi)-7-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 381 (MH⁺).

Exemplo 78

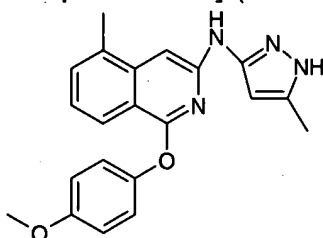
(1-Metóxi-5-metil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de metanol e (1-cloro-5-metil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (1-metóxi-5-metil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 271 (MH⁺).

5 Exemplo 79

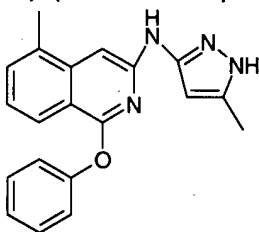
[5-Metil-1-(4-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-metóxi-fenol e (1-cloro-5-metil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [5-metil-1-(4-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 361 (MH⁺).

Exemplo 80

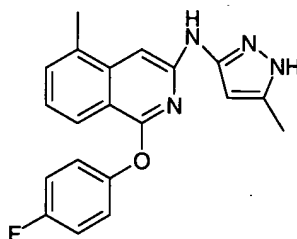
(5-Metil-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de fenol e (1-cloro-5-metil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (5-metil-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 321 (MH⁺).

Exemplo 81

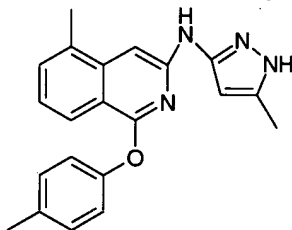
[1-(4-Fluoro-fenóxi)-5-metil-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-fluoro-fenol e (1-cloro-5-metil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(4-fluoro-fenóxi)-5-metil-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 349 (MH⁺).

5 Exemplo 82

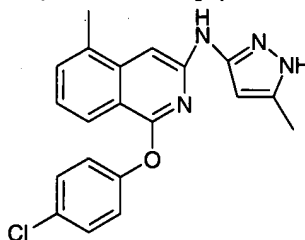
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-(1-p-tolilóxi-5-metil-isoquinolin-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-metil-fenol e (1-cloro-5-metil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-(1-p-tolilóxi-5-metil-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 345 (MH⁺).

Exemplo 83

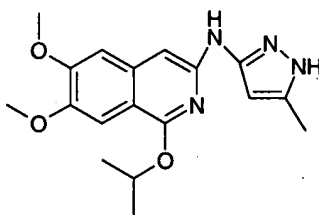
[1-(4-Cloro-fenóxi)-5-metil-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-cloro-fenol e (1-cloro-5-metil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(4-cloro-fenóxi)-5-metil-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 366 (MH⁺).

Exemplo 84

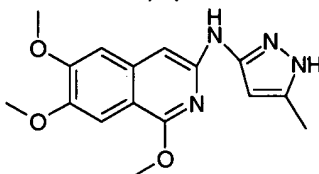
(1-Isopropóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de propan-2-ol e (1-cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (1-isopropóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 343 (MH^+).

5 Exemplo 85

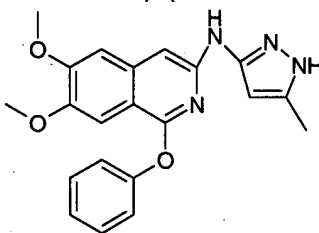
(1-Metóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de metanol e (1-cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (1-metóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 315 (MH^+).

Exemplo 86

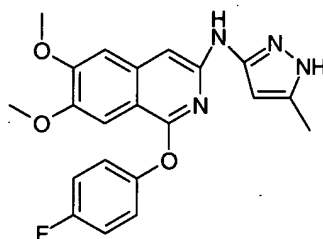
(6,7-Dimetóxi-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de fenol e (1-cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (6,7-dimetóxi-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 367 (MH^+).

Exemplo 87

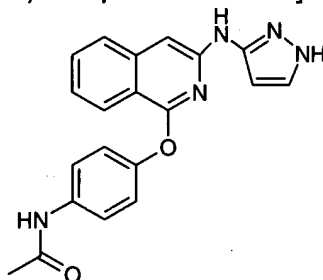
[1-(4-Fluoro-fenóxi)-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-fluoro-fenol e (1-cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(4-fluoro-fenóxi)-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 395 (MH⁺).

5 Exemplo 88

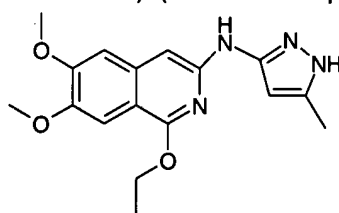
N-{4-[3-(1H-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de N-(4-hidróxi-fenil)-acetamida e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer N-{4-[3-(1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida. LC-MS m/e 360 (MH⁺).

10 Exemplo 89

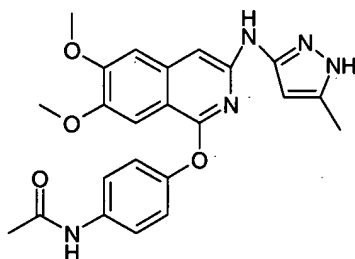
(1-Etóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de etanol e (1-cloro-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (1-etóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 329 (MH⁺).

15 Exemplo 90

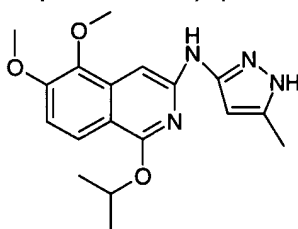
N-{4-[6,7-Dimetóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida



- Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de N-(4-hidróxi-fenil)-acetamida e (1-cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer N-{4-[6,7-dimetóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida. LC-MS m/e 434 (MH⁺).

Exemplo 91

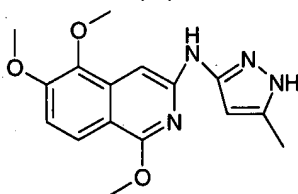
(1-Isopropóxi-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de propan-2-ol e (1-cloro-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (1-isopropóxi-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 343 (MH⁺).

Exemplo 92

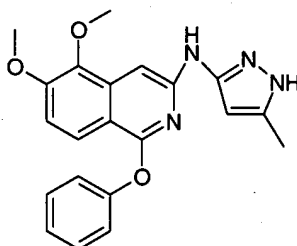
(1-Metóxi-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de metanol e (1-cloro-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (1-metóxi-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 315 (MH⁺).

Exemplo 93

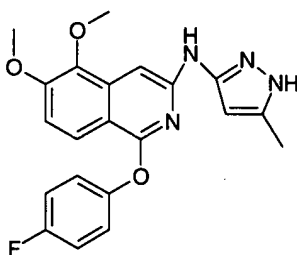
(5,6-Dimetóxi-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de fenol e (1-cloro-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (5,6-dimetóxi-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 367 (MH⁺).

5 Exemplo 94

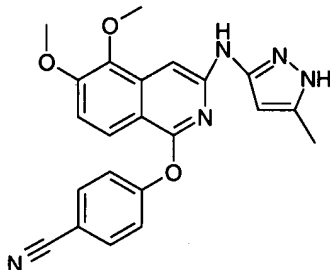
[1-(4-Fluoro-fenóxi)-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-fluoro-fenol e (1-cloro-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(4-fluoro-fenóxi)-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 395 (MH⁺).

Exemplo 95

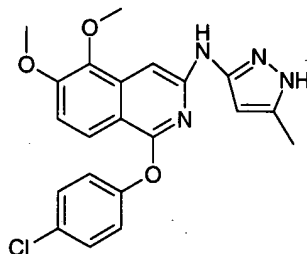
4-[3-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-5,6-metóxi-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-hidróxi-benzonitrilo e (1-cloro-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer 4-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-5,6-dimetóxi-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo. LC-MS m/e 402 (MH⁺).

Exemplo 96

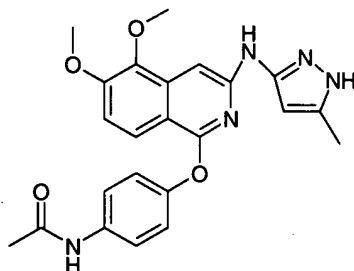
[1-(4-Cloro-fenóxi)-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de 4-cloro-fenol e (1-Cloro-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(4-cloro-fenóxi)-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 411 (MH⁺).

Exemplo 97

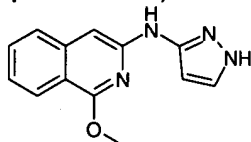
N-{4-[5,6-Dimetóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de N-(4-hidróxi-fenil)-acetamida e (1-cloro-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer N-{4-[5,6-dimetóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida. LC-MS m/e 434 (MH⁺).

Exemplo 98

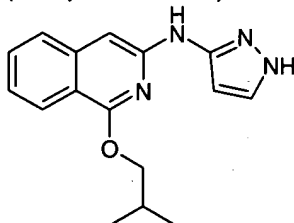
(1-Metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e metanol para fornecer (1-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 241 (MH⁺).

Exemplo 99

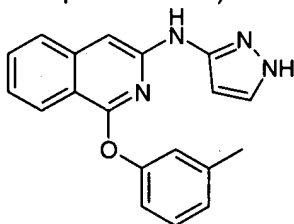
(1-Isobutóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 2-metil-propan-1-ol para fornecer (1-isobutóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 283 (MH⁺).

Exemplo 100

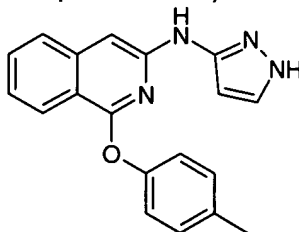
(1H-Pirazol-3-il)-(1-m-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 3-metil-fenol para fornecer (1H-pirazol-3-il)-(1-m-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 317 (MH⁺).

Exemplo 101

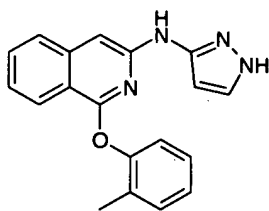
(1H-Pirazol-3-il)-(1-p-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 4-metil-fenol para fornecer (1H-pirazol-3-il)-(1-p-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 317 (MH⁺).

Exemplo 102

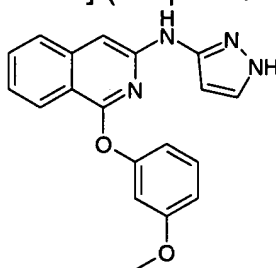
20 (1H-Pirazol-3-il)-(1-o-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 2-metil-fenol para fornecer (1H-pirazol-3-il)-(1-o-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 317 (MH⁺).

5 Exemplo 103

[1-(3-Metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina

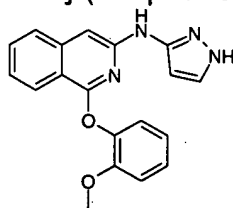


Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 3-metóxi-fenol para fornecer [1-(3-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina.

10 LC-MS m/e 333 (MH⁺).

Exemplo 104

[1-(2-Metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina

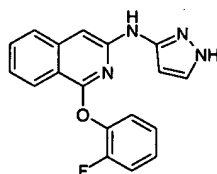


Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 2-metóxi-fenol para fornecer [1-(2-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 333 (MH⁺).

15

Exemplo 105

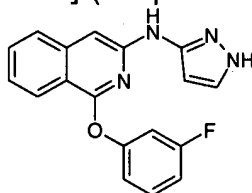
[1-(2-Fluoro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 2-fluoro-fenol para fornecer [1-(2-fluoro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 321 (MH⁺).

5 Exemplo 106

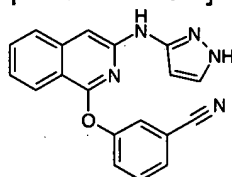
[1-(3-Fluoro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 3-fluoro-fenol para fornecer [1-(3-fluoro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 321 (MH⁺).

10 Exemplo 107

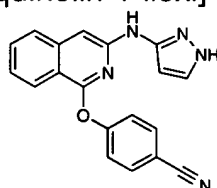
3-[3-(1H-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 3-ciano-fenol para fornecer 3-[3-(1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo. LC-MS m/e 328 (MH⁺).

15 Exemplo 108

4-[3-(1H-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo

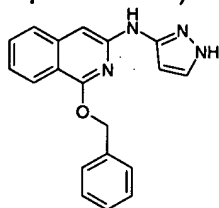


Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado,

partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 4-ciano-fenol para fornecer 4-[3-(1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo. LC-MS m/e 328 (MH⁺).

Exemplo 109

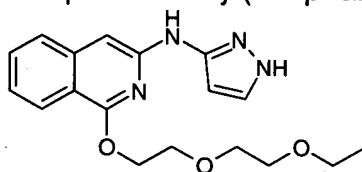
- 5 (1-Benzilóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e fenil-metanol para fornecer (1-benzilóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 317 (MH⁺).

- 10 Exemplo 110

{1-[2-(2-Etóxi-etóxi)-etóxi]-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina

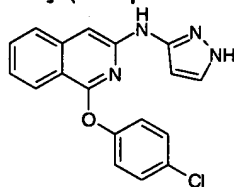


Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 2-(2-etóxi-etóxi)-etanol para fornecer {1-[2-(2-etóxi-etóxi)-etóxi]-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 343 (MH⁺).

- 15

Exemplo 111

[1-(4-Cloro-fenóxi)-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina

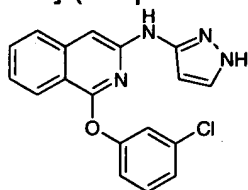


Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 4-cloro-fenol para fornecer [1-(4-cloro-fenóxi)-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 337 (MH⁺).

- 20

Exemplo 112

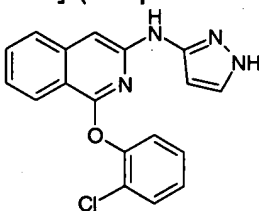
[1-(3-Cloro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 3-cloro-fenol para fornecer [1-(3-cloro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 337 (MH⁺).

Exemplo 113

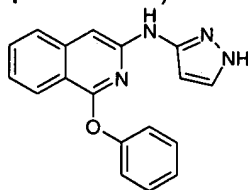
[1-(2-Cloro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 2-cloro-fenol para fornecer [1-(2-cloro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 337 (MH⁺).

Exemplo 114

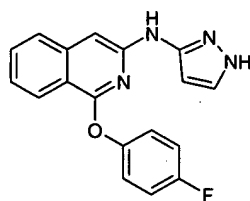
(1-Fenóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e fenol para fornecer (1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 303 (MH⁺).

Exemplo 115

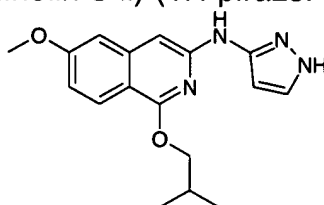
[1-(4-Fluoro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 4-fluoro-fenol para fornecer [1-(4-fluoro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 321 (MH^+).

5 Exemplo 116

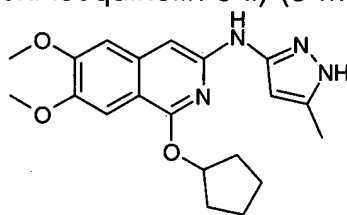
(1-Isobutóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 2-metil-propan-1-ol para fornecer (1-isobutóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 313 (MH^+).

Exemplo 117

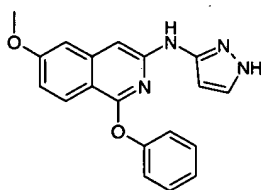
(1-Ciclopentilóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ciclopentanol para fornecer (1-Ciclopentilóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 369 (MH^+).

Exemplo 118

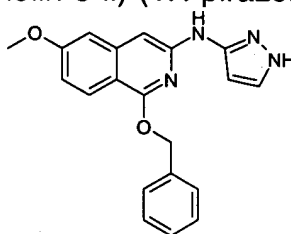
(6-Metóxi-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e fenol para fornecer (6-metóxi-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 333 (MH⁺).

5 Exemplo 119

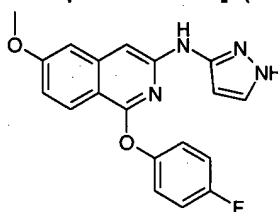
(1-Benzilóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e fenil-metanol para fornecer (1-benzilóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 347 (MH⁺).

Exemplo 120

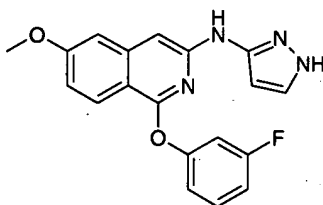
[1-(4-Fluoro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 4-fluoro-fenol para fornecer [1-(4-fluoro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 351 (MH⁺).

Exemplo 121

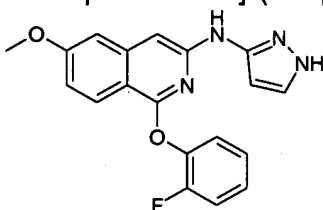
[1-(3-Fluoro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 3-fluoro-fenol para fornecer [1-(3-fluoro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 351 (MH⁺).

5 Exemplo 122

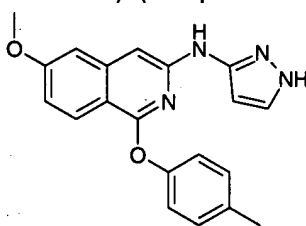
[1-(2-Fluoro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 2-fluoro-fenol para fornecer [1-(2-fluoro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 351 (MH⁺).

Exemplo 123

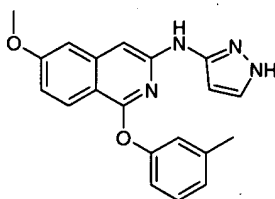
(6-Metóxi-1-p-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 4-metil-fenol para fornecer (6-metóxi-1-p-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 347 (MH⁺).

Exemplo 124

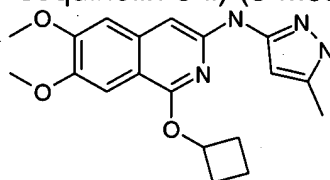
(6-Metóxi-1-m-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 3-metil-fenol para fornecer (6-metóxi-1-m-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 347 (MH⁺).

5 Exemplo 125

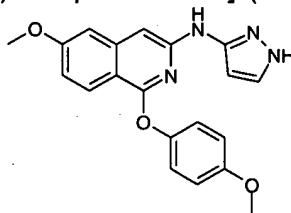
(1-Ciclobutóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ciclobutanol para fornecer (1-ciclobutóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 355 (MH⁺).

Exemplo 126

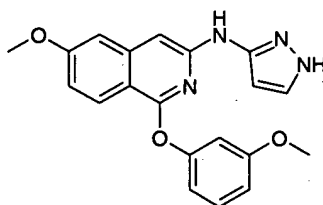
[6-Metóxi-1-(4-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 2-metóxi-fenol para fornecer [6-metóxi-1-(4-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 363 (MH⁺).

Exemplo 127

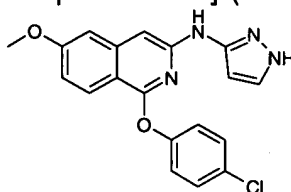
[6-Metóxi-1-(3-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 3-metóxi-fenol para fornecer [6-metóxi-1-(3-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 363 (MH⁺).

5 Exemplo 128

[1-(4-Cloro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina

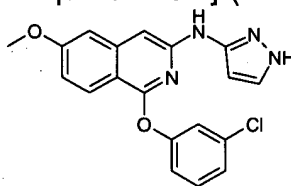


Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 4-cloro-fenol para fornecer [1-(4-cloro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 367 (MH⁺).

10

Exemplo 129

[1-(3-Cloro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina

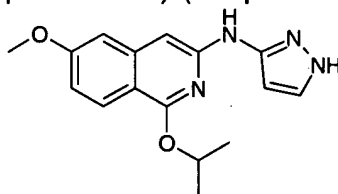


Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 3-cloro-fenol para fornecer [1-(3-cloro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 367 (MH⁺).

15

Exemplo 130

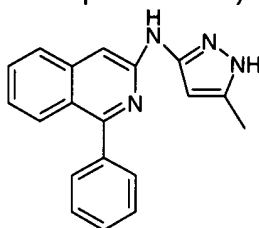
(1-Isopropóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e propan-2-ol para fornecer (1-isopropóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 299 (MH⁺).

5 Exemplo 131

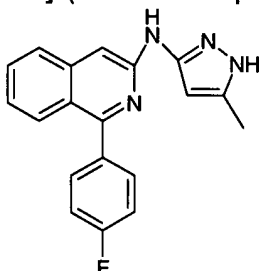
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-(1-fenil-isoquinolin-3-il)-amina



A mistura de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (100 mg), ácido fenilborônico (84 mg), Na₂CO₃ (145 mg), Tetra-cis(trifenil-fosfina)paládio(0) (40 mg), N,N-dimetilformamida (DMF) (1 ml) e
 10 água (1 ml) foi aquecida em 180°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. Após a reação ter finalizado, a mistura reacional foi purificada por LC-MS preparativa para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-(1-fenil-isoquinolin-3-il)-amina (40 mg). LC-MS m/e 301 (MH⁺). ¹H NMR (CDCl₃): δ 2,23 (s, 3H), δ 5,86 (s, 1H), δ 7,22 (m, 1H), δ 7,40 (m, 1H), δ 7,55 (m, 5H), δ 7,70 (m, 4H),
 15 δ 7,90 (d, 1H).

Exemplo 132

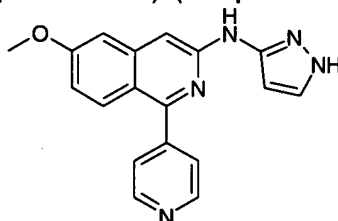
[1-(4-Fluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-fluoro-fenilborônico para fornecer [1-(4-fluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 319 (MH⁺). ¹H NMR (CDCl₃): δ 2,26 (s, 3H), δ 5,89 (s, 1H), δ 7,25 (m, 3H), δ 7,32 (br, 1H), δ 7,55 (m, 1H), δ 7,65 (s, 1H), δ 7,70 (m, 4H), δ 7,87 (d, 1H).

Exemplo 133

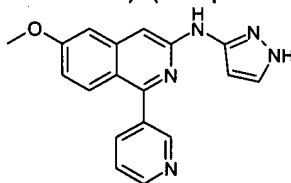
(6-Metóxi-1-piridin-4-il-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina



- Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-piridinilborônico para fornecer (6-metóxi-1-piridin-4-il-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 318 (MH⁺).

Exemplo 134

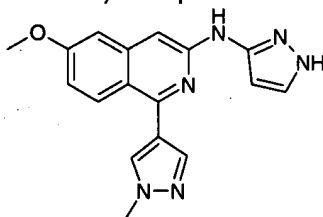
(6-Metóxi-1-piridin-3-il-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina



- Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-piridinilborônico para fornecer (6-metóxi-1-piridin-3-il-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 318 (MH⁺).

Exemplo 135

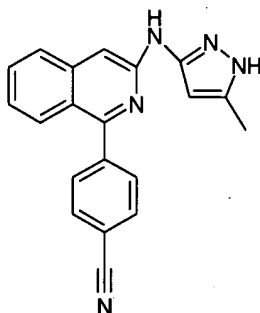
[6-Metóxi-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina



- Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para fornecer [6-metóxi-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 321 (MH⁺).

Exemplo 136

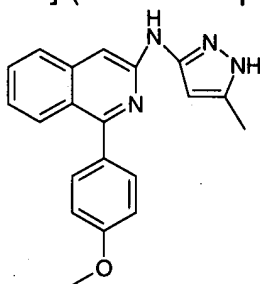
4-[3-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-ciano-fenilborônico para fornecer 4-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo. LC-MS m/e 326 (MH⁺).

5 Exemplo 137

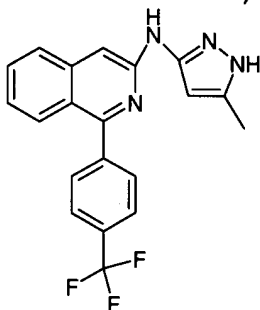
[1-(4-Metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-metóxi-fenilborônico para fornecer [1-(4-metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 331 (MH⁺).

Exemplo 138

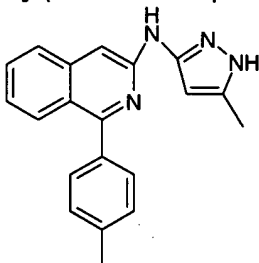
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(4-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-trifluorometil-fenilborônico para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(4-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-amina. LC-MS m/e 369 (MH⁺).

Exemplo 139

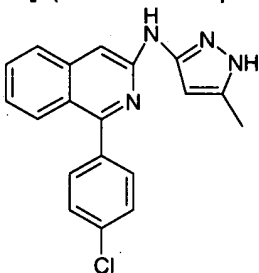
[1-(4-Metil-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-fluoro-fenilborônico para fornecer [1-(4-fluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 315 (MH⁺).

Exemplo 140

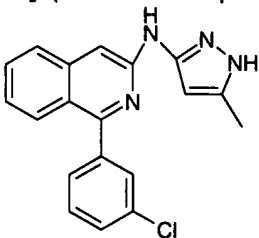
[1-(4-Cloro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-cloro-Fenilborônico para fornecer [1-(4-cloro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 335 (MH⁺).

Exemplo 141

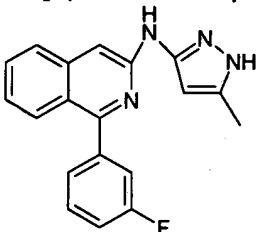
[1-(3-Cloro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-cloro-fenilborônico para fornecer [1-(3-cloro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 335 (MH⁺).

Exemplo 142

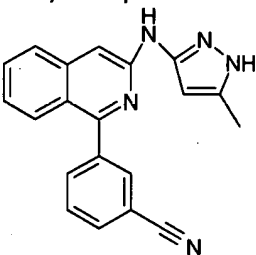
[1-(3-Fluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-fluoro-fenilborônico para fornecer [1-(3-fluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 319 (MH⁺).

Exemplo 143

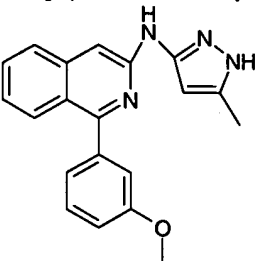
3-[3-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-ciano-fenilborônico para fornecer 3-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo LC-MS m/e 326 (MH⁺).

Exemplo 144

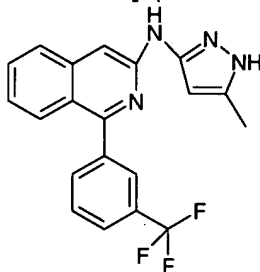
[1-(3-Metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-metóxi-fenilborônico para fornecer [1-(3-metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 331 (MH⁺).

Exemplo 145

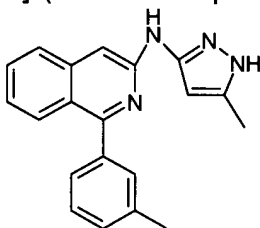
[1-(3-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-trifluorometil-fenilborônico para fornecer [1-(3-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 369 (MH⁺).

Exemplo 146

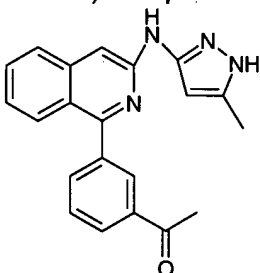
[1-(3-Metil-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-metil-fenilborônico para fornecer [1-(3-metil-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 315 (MH⁺).

Exemplo 147

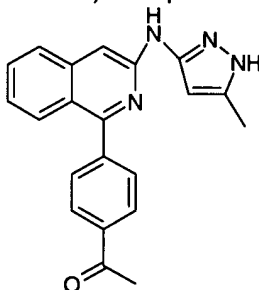
1-{3-[3-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-acetil-fenilborônico para fornecer 1-{3-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona. LC-MS m/e 343 (MH⁺).

Exemplo 148

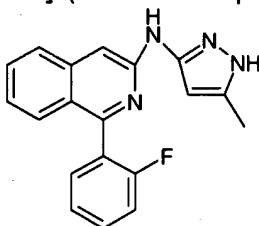
1-{4-[3-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-acetil-fenilborônico para fornecer 1-{4-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona .LC-MS m/e 343 (MH⁺).

Exemplo 149

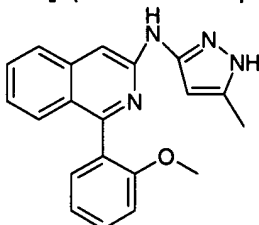
[1-(2-Fluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 2-fluoro-fenilborônico para fornecer [1-(2-fluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina .LC-MS m/e 319 (MH⁺).

Exemplo 150

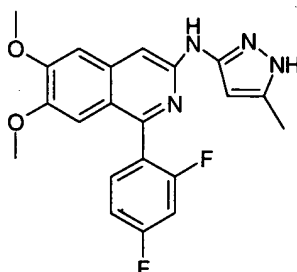
[1-(2-Metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 2-metóxi-fenilborônico para fornecer [1-(2-metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina .LC-MS m/e 331 (MH⁺).

Exemplo 151

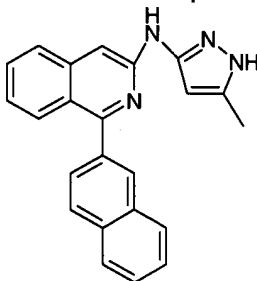
[1-(2,4-Difluoro-fenil)-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 2,4-difluoro-fenilborônico para fornecer [1-(2,4-difluoro-fenil)-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 397 (MH⁺).

Exemplo 152

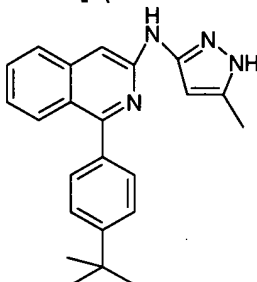
- 10 (5-Metil-1H-pirazol-3-il)-(1-naftalen-2-il-isoquinolin-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido naftaleno-2-borônico para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-(1-naftalen-2-il-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 351 (MH⁺).

- 15 **Exemplo 153**

[1-(4-terc-Butil-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

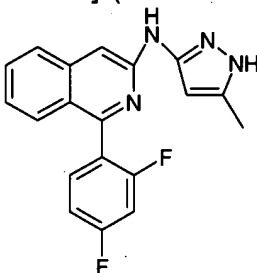


Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado,

partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-terc-butil-fenilborônico para fornecer [1-(4-terc-butil-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 357 (MH⁺).

Exemplo 154

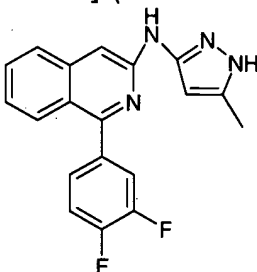
- 5 [1-(2,4-Difluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 2,4-difluoro-fenilborônico para fornecer [1-(2,4-difluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 337 (MH⁺).

- 10 Exemplo 155

[1-(3,4-Difluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

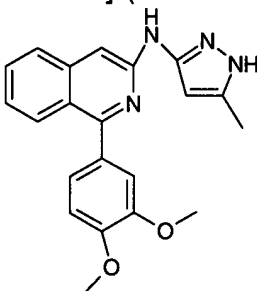


Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3,4-difluoro-fenilborônico para fornecer [1-(3,4-difluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 337 (MH⁺).

- 15

Exemplo 156

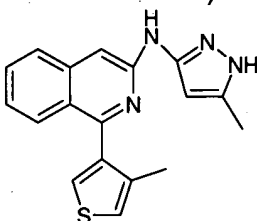
[1-(3,4-Dimetóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3,4-dimetóxi-fenilborônico para fornecer [1-(3,4-dimetóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 361 (MH⁺).

5 Exemplo 157

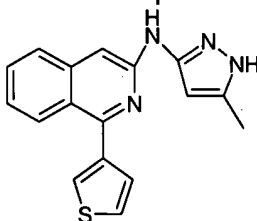
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(4-metil-tiofen-3-il)-isoquinolin-3-il]-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-metil-tiofeno-3-borônico para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(4-metil-tiofen-3-il)-isoquinolin-3-il]-amina. LC-MS m/e 321 (MH⁺).

10 Exemplo 158

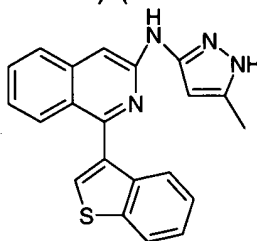
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-(1-tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido tiofeno-3-borônico para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-(1-tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 307 (MH⁺).

15 Exemplo 159

(1-Benzo[b]tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

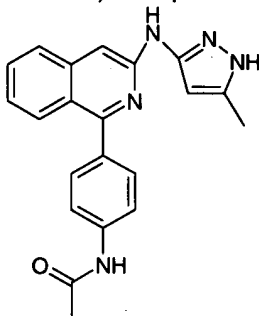


Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido

benzo[b]tiofeno-3-borônico para fornecer (1-benzo[b]tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 357 (MH⁺).

Exemplo 160

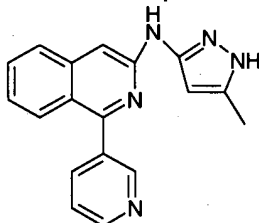
N-{4-[3-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-acetamida



- 5 Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-acetilamino-fenilborônico para fornecer N-{4-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-acetamida. LC-MS m/e 358 (MH⁺).

Exemplo 161

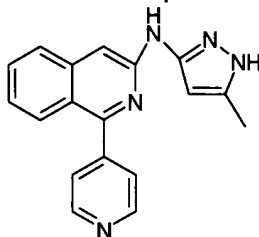
- 10 (5-Metil-1H-pirazol-3-il)-(1-piridin-3-il-isoquinolin-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-piridina-borônico para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-(1-piridin-3-il-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 302 (MH⁺).

- 15 Exemplo 162

(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-(1-piridin-4-il-isoquinolin-3-il)-amina

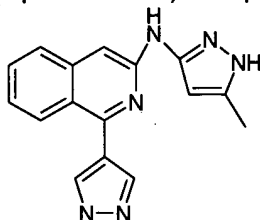


Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-

piridina-borônico para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-(1-piridin-4-il-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 302 (MH^+).

Exemplo 163

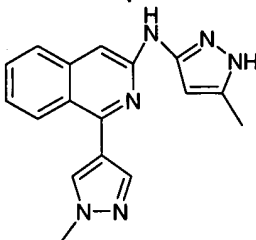
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(1H-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-amina



- 5 Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 1H-pirazol-4-borônico para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(1H-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-amina. LC-MS m/e 291 (MH^+).

Exemplo 164

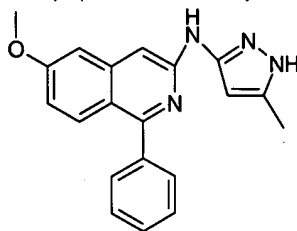
- 10 (5-Metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido N-metil-pirazol-4-borônico para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(1H-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-amina. LC-MS m/e 305 (MH^+).

- 15 **Exemplo 165**

(6-Metóxi-1-fenil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

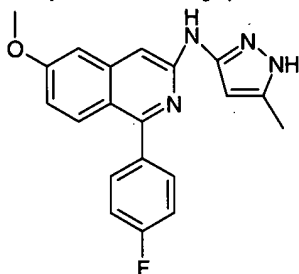


Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido fenilborônico para fornecer (6-metóxi-1-fenil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-

1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 331 (MH⁺).

Exemplo 166

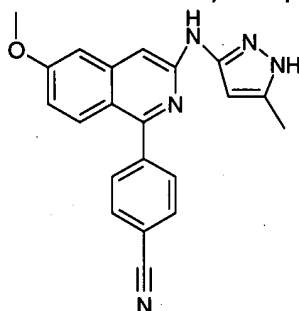
[1-(4-Fluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- 5 Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-fluoro-fenilborônico para fornecer [1-(4-fluoro-fenil)- 6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 349 (MH⁺).

Exemplo 167

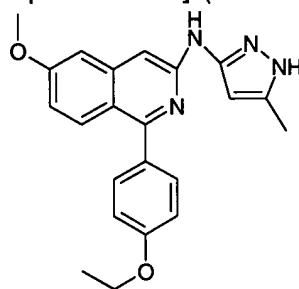
4-[6-Metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo



- 10 Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-ciano-fenilborônico para fornecer 4-[6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo. LC-MS m/e 356 (MH⁺).

Exemplo 168

- 15 [1-(4-etóxi-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

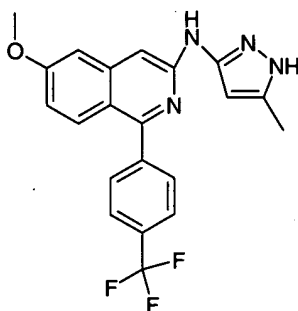


Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado,

partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-etóxi-fenilborônico para fornecer [1-(4-etóxi-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 375 (MH⁺).

Exemplo 169

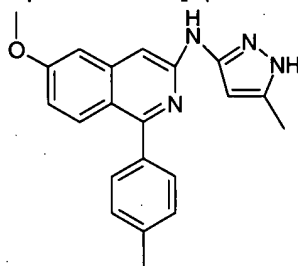
- 5 (5-Metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(4-trifluorometil-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-amina



- Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-trifluorometil-fenilborônico para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(4-trifluorometil-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-amina. LC-MS m/e 399 (MH⁺).
- 10

Exemplo 170

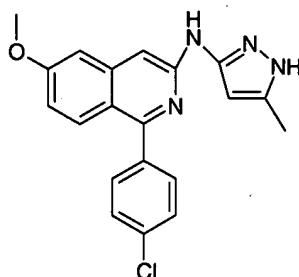
[1-(4-Metil-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-fluoro-fenilborônico para fornecer [1-(4-fluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 345 (MH⁺).
- 15

Exemplo 171

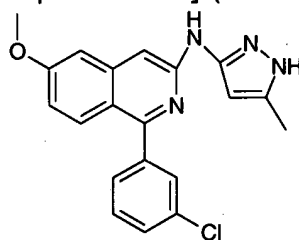
[1-(4-Cloro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-cloro-fenilborônico para fornecer [1-(4-cloro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 365 (MH⁺).

5 Exemplo 172

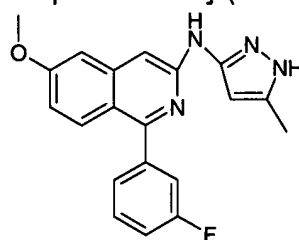
[1-(3-Cloro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-cloro-fenilborônico para fornecer [1-(3-cloro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 365 (MH⁺).

Exemplo 173

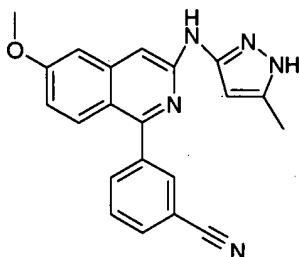
[1-(3-Fluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-fluoro-fenilborônico para fornecer [1-(3-Fluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 349 (MH⁺).

Exemplo 174

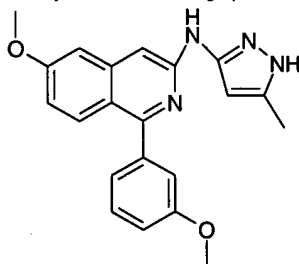
3-[3-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-metóxi-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-ciano-fenilborônico para fornecer 3-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-metóxi-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo LC-MS m/e 356 (MH⁺).

5 Exemplo 175

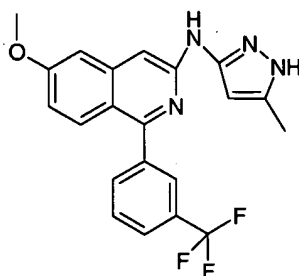
[1-(3-Metóxi-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-metóxi-fenilborônico para fornecer [1-(3-metóxi-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 361 (MH⁺).

10 Exemplo 176

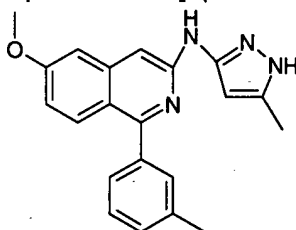
[1-(3-trifluorometil-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-trifluorometil-fenilborônico para fornecer [1-(3-trifluorometil-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 399 (MH⁺).

Exemplo 177

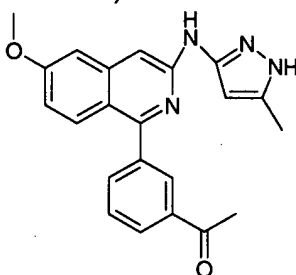
[1-(3-Metil-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-metil-fenilborônico para fornecer [1-(3-metil-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 345 (MH⁺).

Exemplo 178

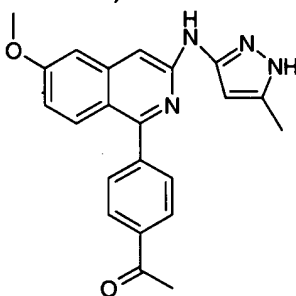
1-{3-[3-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-metóxi-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-acetil-fenilborônico para fornecer 1-{3-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-metóxi-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona. LC-MS m/e 373 (MH⁺).

Exemplo 179

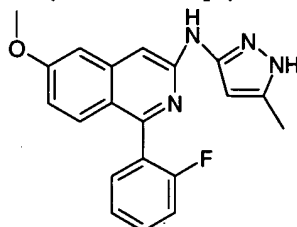
1-{4-[3-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-metóxi-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-acetil-fenilborônico para fornecer 1-{4-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-metóxi-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona. LC-MS m/e 373 (MH⁺).

Exemplo 180

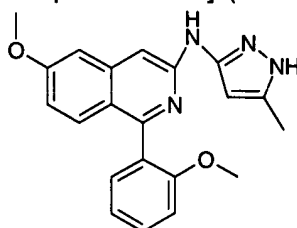
[1-(2-Fluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 2-fluoro-fenilborônico para fornecer [1-(2-fluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 349 (MH⁺).

Exemplo 181

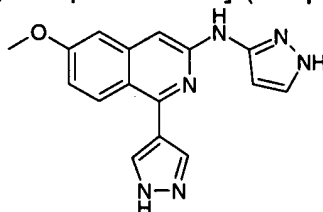
[1-(2-Metóxi-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 2-metóxi-fenilborônico para fornecer [1-(2-metóxi-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 361 (MH⁺).

Exemplo 182

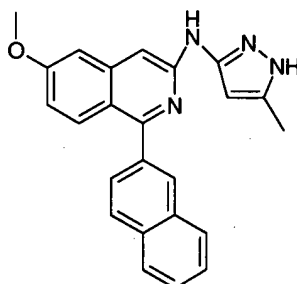
[6-Metóxi-1-(1H-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para fornecer [6-metóxi-1-(1H-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 307 (MH⁺).

20 Exemplo 183

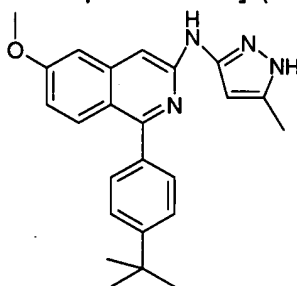
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-(1-naftalen-2-il-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido naftaleno-2-borônico para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-(1-naftalen-2-il-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 381 (MH⁺).

Exemplo 184

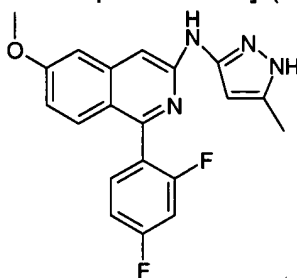
[1-(4-terc-Butil-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-terc-butil-fenilborônico para fornecer [1-(4-terc-butil-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 387 (MH⁺).

Exemplo 185

[1-(2,4-Difluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

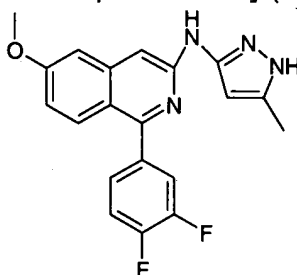


Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 2,4-difluoro-fenilborônico para fornecer [1-(2,4-difluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 367

(MH⁺).

Exemplo 186

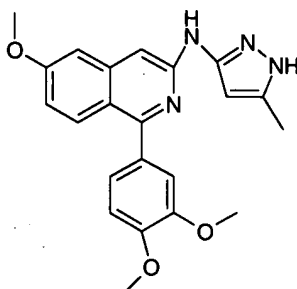
[1-(3,4-Difluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3,4-difluoro-fenilborônico para fornecer [1-(3,4-difluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 367 (MH⁺).

Exemplo 187

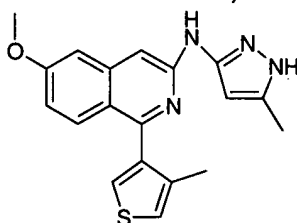
10 [1-(3,4-Dimetóxi-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3,4-dimetóxi-fenilborônico para fornecer [1-(3,4-dimetóxi-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 391 (MH⁺).

Exemplo 188

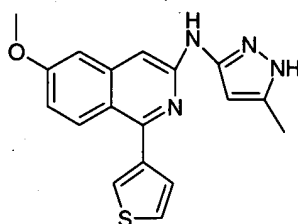
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(4-metil-tiofen-3-il)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-metil-tiofeno-3-borônico para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(4-metil-tiofen-3-il)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-amina. LC-MS m/e 351 (MH⁺).

5 Exemplo 189

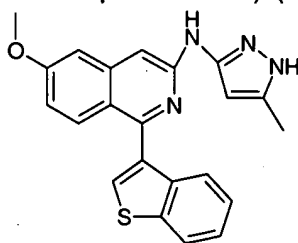
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-(1-tiofen-3-il-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido tiofeno-3-borônico para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-(1-tiofen-3-il-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 337 (MH⁺).

10 Exemplo 190

(1-Benzo[b]tiofen-3-il-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

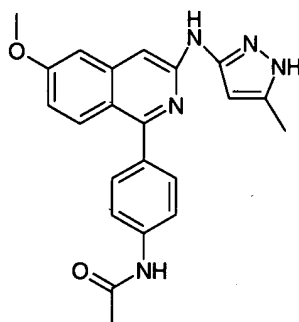


Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido benzo[b]tiofeno-3-borônico para fornecer (1-benzo[b]tiofen-3-il-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 387 (MH⁺).

15 Exemplo 191

N-{4-[3-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-metóxi-isoquinolin-1-il]-fenil}-

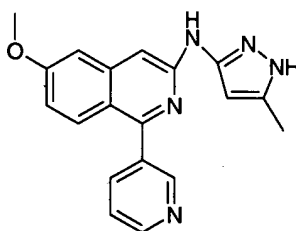
20 acetamida



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-acetilamino-fenilborônico para fornecer N-{4-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-metóxi-isoquinolin-1-il]-fenil}-acetamida. LC-MS m/e 388 (MH⁺).

5 Exemplo 192

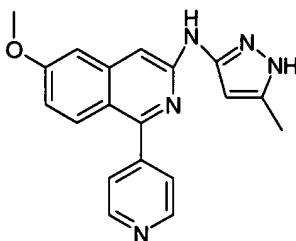
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-(1-piridin-3-il-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-piridina-borônico para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-(1-piridin-3-il-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 332 (MH⁺).

Exemplo 193

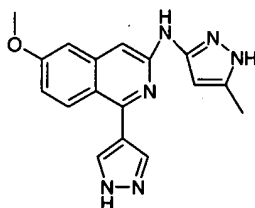
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-(1-piridin-4-il-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-piridina-borônico para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-(1-piridin-4-il-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 332 (MH⁺).

Exemplo 194

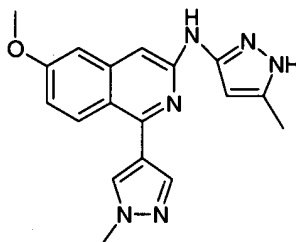
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(1H-pirazol-4-il)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 1H-pirazol-4-borônico para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(1H-pirazol-4-il)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-amina. LC-MS m/e 221 (MH⁺).

5 Exemplo 195

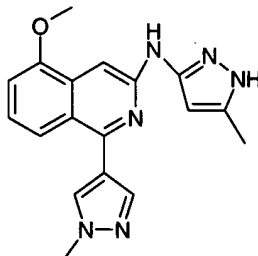
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido N-metil-pirazol-4-borônico para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(1H-pirazol-4-il)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-amina. LC-MS m/e 335 (MH⁺).

Exemplo 196

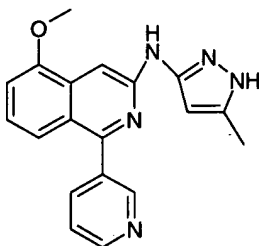
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-metóxi-isoquinolin-3-il]-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido N-metil-pirazol-4-borônico para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(1H-pirazol-4-il)-5-metóxi-isoquinolin-3-il]-amina. LC-MS m/e 335 (MH⁺)

Exemplo 197

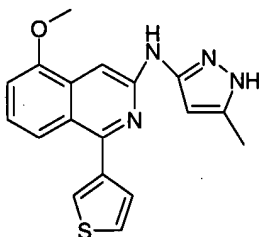
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-(1-piridin-3-il-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-piridina-borônico para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-(1-piridin-3-il-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 332 (MH⁺).

Exemplo 198

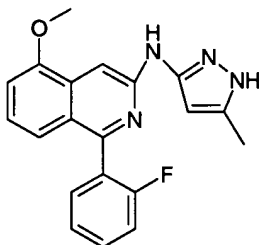
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-(1-tiofen-3-il-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido tiofeno-3-borônico para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-(1-tiofen-3-il-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 337 (MH⁺).

Exemplo 199

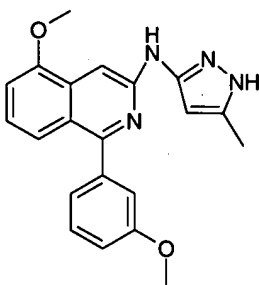
[1-(2-Fluoro-fenil)-5-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 2-fluoro-fenilborônico para fornecer [1-(2-Fluoro-fenil)-5-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 349 (MH⁺).

Exemplo 200

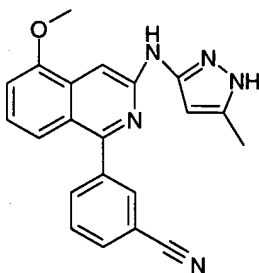
[1-(3-Metóxi-fenil)-5-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-metóxi-fenilborônico para fornecer [1-(3-metóxi-fenil)-5-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 361 (MH⁺).

5 Exemplo 201

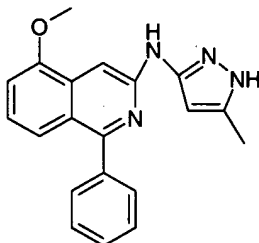
3-[3-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-metóxi-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-ciano-fenilborônico para fornecer 3-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-metóxi-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo LC-MS m/e 356 (MH⁺).

Exemplo 202

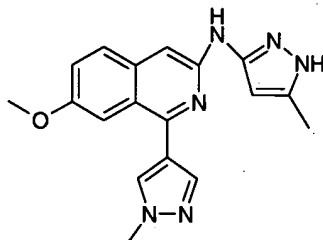
(5-Metóxi-1-fenil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido fenilborônico para fornecer (5-Metóxi-1-fenil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 331 (MH⁺).

Exemplo 203

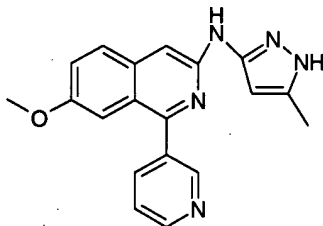
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-metóxi-isoquinolin-3-il]-amina



- Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido N-metil-pirazol-4-borônico para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-[1-(1H-pirazol-4-il)- 7-metóxi- isoquinolin-3-il]-amina. LC-MS m/e 335 (MH⁺)

Exemplo 204

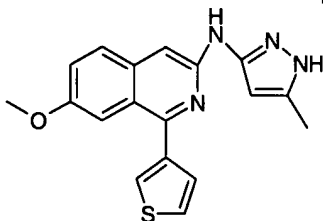
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-(1-piridin-3-il-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina



- Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-piridina-borônico para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-(1-piridin-3-il-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 332 (MH⁺).

Exemplo 205

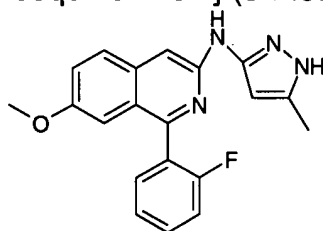
(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-(1-tiofen-3-il-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina



- Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido tiofeno-3-borônico para fornecer (5-metil-1H-pirazol-3-il)-(1-tiofen-3-il-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 337 (MH⁺).

Exemplo 206

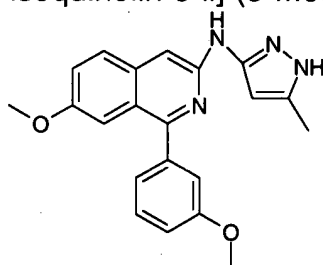
[1-(2-Fluoro-fenil)-7-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 2-fluoro-fenilborônico para fornecer [1-(2-fluoro-fenil)-7-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 349 (MH⁺).

Exemplo 207

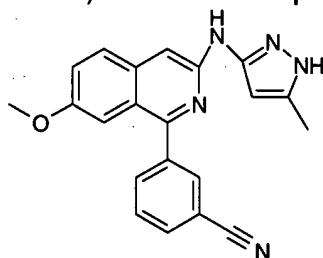
[1-(3-Metóxi-fenil)-7-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-metóxi-fenilborônico para fornecer [1-(3-metóxi-fenil)-7-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 361 (MH⁺).

Exemplo 208

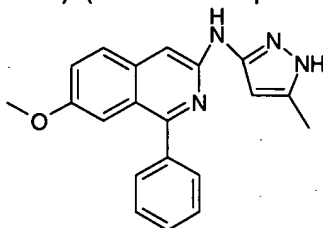
3-[3-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-metóxi-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-ciano-fenilborônico para fornecer 3-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-metóxi-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo LC-MS m/e 356 (MH⁺).

Exemplo 209

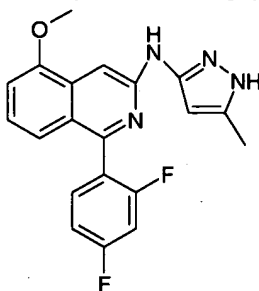
(7-Metóxi-1-fenil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido fenilborônico para fornecer (7-metóxi-1-fenil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 331 (MH⁺).

Exemplo 210

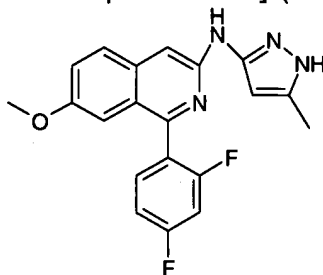
[1-(2,4-Difluoro-fenil)-5-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 2,4-difluoro-fenilborônico para fornecer [1-(2,4-difluoro-fenil)-5-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 367 (MH⁺).

Exemplo 211

[1-(2,4-Difluoro-fenil)-7-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

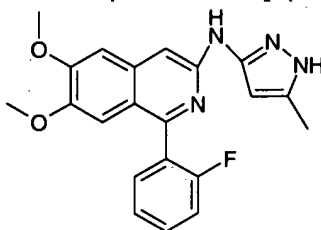


Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 2,4-difluoro-fenilborônico para fornecer [1-(2,4-difluoro-fenil)-7-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 367

(MH⁺).

Exemplo 212

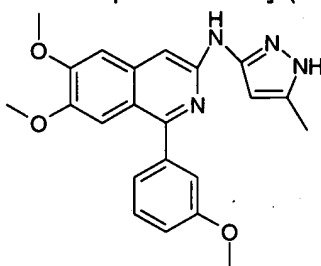
[1-(2-Fluoro-fenil)-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- 5 Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6,7-dimetóxi -isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 2-fluoro-fenilborônico para fornecer [1-(2-fluoro-fenil)- 6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 379 (MH⁺)

Exemplo 213

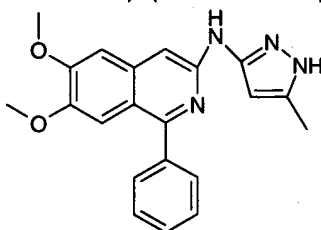
- 10 [1-(3-Metóxi-fenil)-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- 15 Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-metóxi-fenilborônico para fornecer [1-(3-Metóxi-fenil)- 6,7-dimetóxi -isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 391 (MH⁺).

Exemplo 214

(6,7-Dimetóxi -1-fenil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

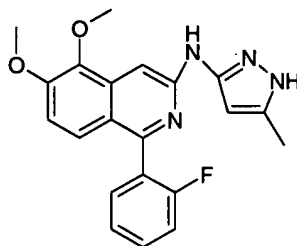


Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-Cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-

amina e ácido fenilborônico para fornecer (6,7-dimetóxi-1-fenil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 361 (MH⁺).

Exemplo 215

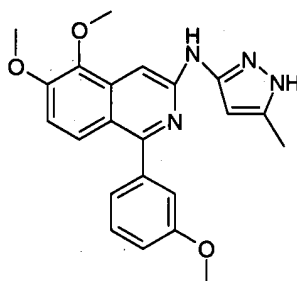
[1-(2-Fluoro-fenil)-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- 5 Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 2-fluoro-fenilborônico para fornecer [1-(2-fluoro-fenil)-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 379 (MH⁺)

10 Exemplo 216

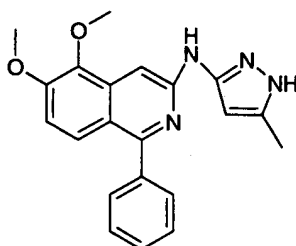
[1-(3-Metóxi-fenil)-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- 15 Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-metóxi-fenilborônico para fornecer [1-(3-metóxi-fenil)-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 391 (MH⁺).

Exemplo 217

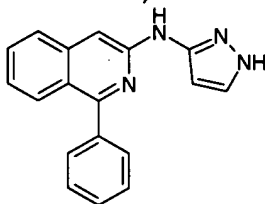
(5,6-Dimetóxi-1-fenil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ácido fenilborônico para fornecer (5,6-dimetóxi-1-fenil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 361 (MH^+).

5 Exemplo 218

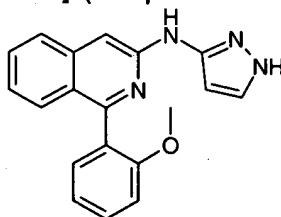
(1-Fenil-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido fenilborônico para fornecer (1-fenil-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 287 (MH^+).

Exemplo 219

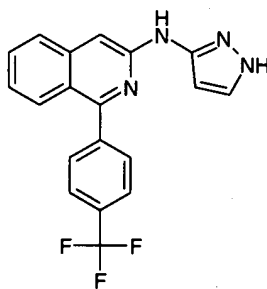
[1-(2-Metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 2-metóxi-fenilborônico para fornecer [1-(2-Metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 317 (MH^+).

Exemplo 220

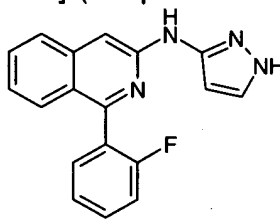
(1H-Pirazol-3-il)-[1-(4-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-trifluorometil-fenilborônico para fornecer (1H-pirazol-3-il)-[1-(4-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-amina. LC-MS m/e 355 (MH⁺).

5 Exemplo 221

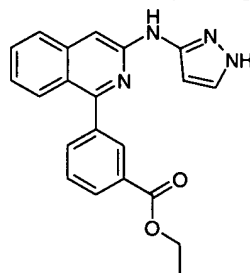
[1-(3-Fluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-fluorofenilborônico para fornecer [1-(3-fluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 305 (MH⁺).

Exemplo 222

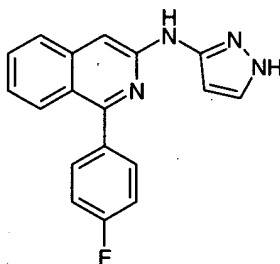
Éster etílico de ácido 3-[3-(1H-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzóico



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-etoxicarbonil-fenilborônico para fornecer éster etílico de ácido 3-[3-(1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzóico. LC-MS m/e 359 (MH⁺).

Exemplo 223

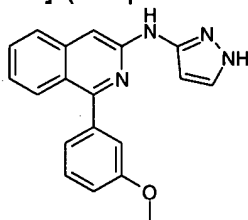
[1-(4-Fluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-fluorofenilborônico para fornecer [1-(4-fluorofenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 305 (MH⁺).

5 Exemplo 224

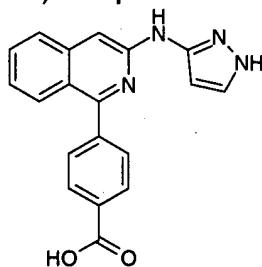
[1-(3-Metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-metóxi-fenilborônico para fornecer [1-(3-metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 317 (MH⁺).

Exemplo 225

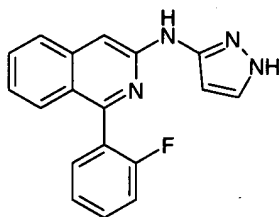
Ácido 4-[3-(1H-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzóico



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-etoxicarbonil-fenilborônico para fornecer ácido 4-[3-(1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzóico. LC-MS m/e 331 (MH⁺).

Exemplo 226

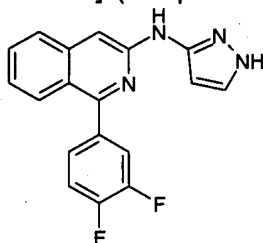
[1-(2-Fluorofenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 2-fluorofenilborônico para fornecer [1-(2-fluorofenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 305 (MH⁺).

5 Exemplo 227

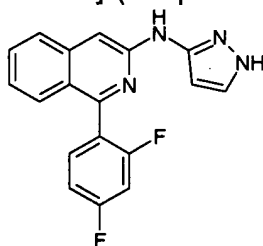
[1-(3,4-Difluorofenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3,4-difluorofenilborônico para fornecer [1-(3,4-difluorofenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 323 (MH⁺).

Exemplo 228

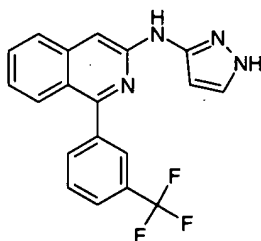
[1-(2,4-Difluorofenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 2,4-difluorofenilborônico para fornecer [1-(2,4-difluorofenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 323 (MH⁺).

Exemplo 229

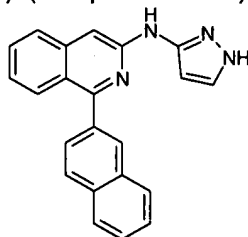
(1H-Pirazol-3-il)-[1-(3-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-trifluorometil-fenilborônico para fornecer (1H-pirazol-3-il)-[1-(3-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-amina. LC-MS m/e 355 (MH⁺).

5 Exemplo 230

(1-Naftalen-2-il-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina

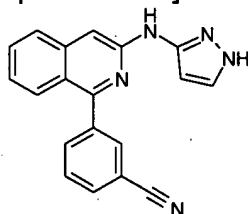


Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 2-naftalenoborônico para fornecer (1-naftalen-2-il-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 337 (MH⁺).

10

Exemplo 231

3-[3-(1H-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo

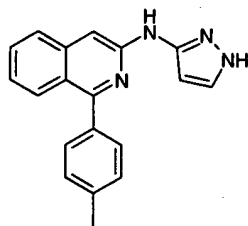


Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-ciano-fenilborônico para fornecer 3-[3-(1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo. LC-MS m/e 312 (MH⁺).

15

Exemplo 232

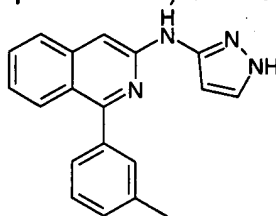
(1H-Pirazol-3-il)-(1-p-tolil-isoquinolin-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido p-tolilborônico para fornecer (1H-pirazol-3-il)-(1-p-tolil-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 301 (MH⁺).

5 Exemplo 233

(1H-Pirazol-3-il)-(1-m-tolil-isoquinolin-3-il)-amina

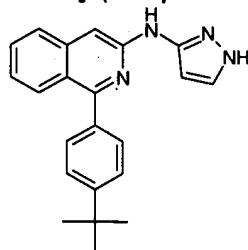


Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido m-tolilborônico para fornecer (1H-pirazol-3-il)-(1-m-tolil-isoquinolin-3-il)-amina.

10 LC-MS m/e 301 (MH⁺).

Exemplo 234

[1-(4-terc-Butil-fenil)-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina

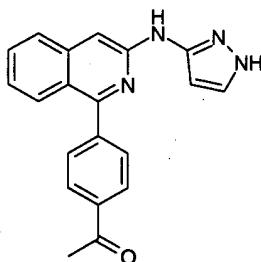


Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-terc-butilfenilborônico para fornecer [1-(4-terc-butil-fenil)-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 343 (MH⁺).

15

Exemplo 235

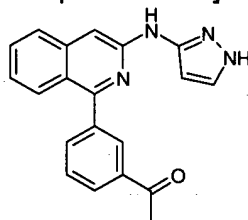
1-{4-[3-(1H-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-acetilfenilborônico para fornecer 1-{4-[3-(1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona. LC-MS m/e 329 (MH⁺).

5 Exemplo 236

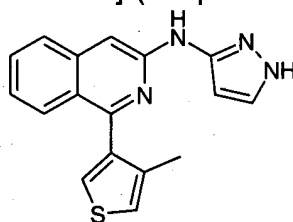
1-{3-[3-(1H-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-acetilfenilborônico para fornecer 1-{3-[3-(1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona. LC-MS m/e 329 (MH⁺).

Exemplo 237

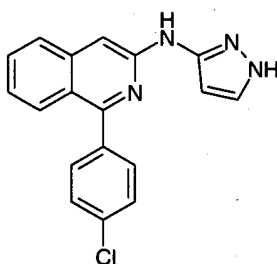
[1-(4-Metil-tiofen-3-il)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-metil-3-tiofenoborônico para fornecer [1-(4-metil-tiofen-3-il)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 307 (MH⁺).

Exemplo 238

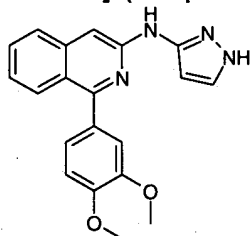
[1-(4-Cloro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-cloro-fenilborônico para fornecer [1-(4-cloro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 321 (MH⁺).

5 Exemplo 239

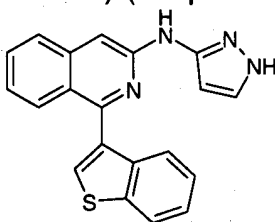
[1-(3,4-Dimetóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3,4-dimetóxi-fenilborônico para fornecer [1-(3,4-dimetóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 347 (MH⁺).

Exemplo 240

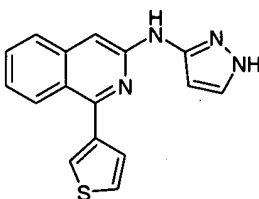
(1-Benzo[b]tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido tianafeno-3-borônico para fornecer (1-benzo[b]tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 343 (MH⁺).

Exemplo 241

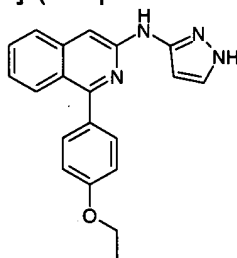
(1H-Pirazol-3-il)-(1-tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-tiofenoborônico para fornecer (1H-pirazol-3-il)-(1-tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 293 (MH⁺).

5 Exemplo 242

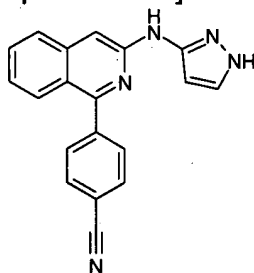
[1-(4-Etóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-etóxi-fenilborônico para fornecer [1-(4-etóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 331 (MH⁺).

10 Exemplo 243

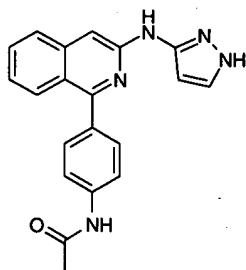
4-[3-(1H-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-ciano-fenilborônico para fornecer 4-[3-(1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo. LC-MS m/e 312 (MH⁺).

15 Exemplo 244

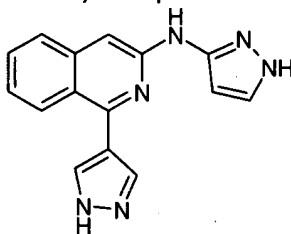
N-{4-[3-(1H-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-acetamida



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-acetamida-fenilborônico para fornecer N-{4-[3-(1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-acetamida. LC-MS m/e 344 (MH⁺).

5 Exemplo 245

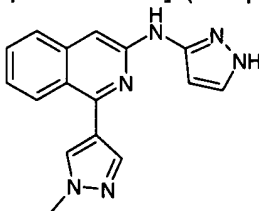
(1H-Pirazol-3-il)-[1-(1H-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para fornecer (1H-pirazol-3-il)-[1-(1H-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-amina. LC-MS m/e 277 (MH⁺).

10 Exemplo 246

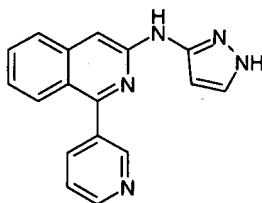
[1-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para fornecer [1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 291 (MH⁺).

15 Exemplo 247

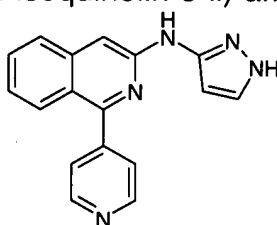
(1H-Pirazol-3-il)-(1-piridin-3-il-isoquinolin-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-piridinilborônico para fornecer (1H-pirazol-3-il)-(1-piridin-3-il-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 288 (MH⁺).

5 Exemplo 248

(1H-Pirazol-3-il)-(1-piridin-4-il-isoquinolin-3-il)-amina

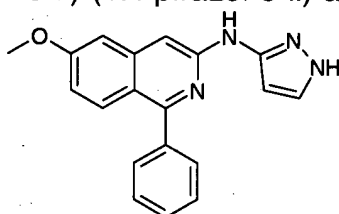


Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-piridinilborônico para fornecer ((1H-pirazol-3-il)-(1-piridin-4-il-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 288 (MH⁺).

10

Exemplo 249

(6-Metóxi-1-fenil-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina

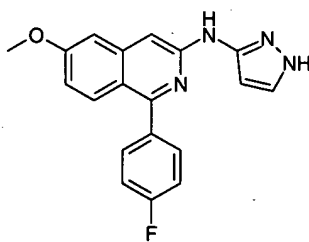


Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido fenilborônico para fornecer (6-metóxi-1-fenil-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 317 (MH⁺).

15

Exemplo 250

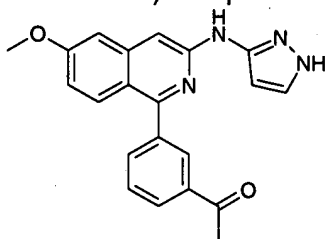
[1-(4-Fluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-fluoro-fenilborônico para fornecer [1-(4-fluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 335 (MH⁺).

5 Exemplo 251

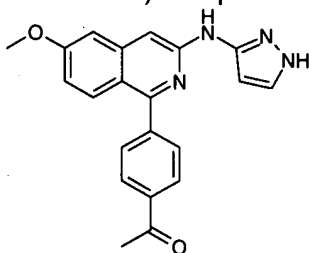
1-{3-[6-Metóxi-3-(1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-acetil-fenilborônico para fornecer 1-{3-[6-metóxi-3-(1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona. LC-MS m/e 359 (MH⁺).

10 Exemplo 252

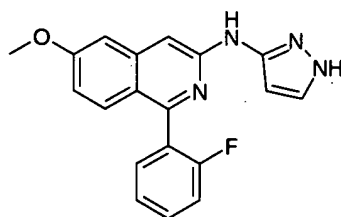
1-{4-[6-Metóxi-3-(1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-acetil-fenilborônico para fornecer 1-{4-[6-metóxi-3-(1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona. LC-MS m/e 359 (MH⁺).

Exemplo 253

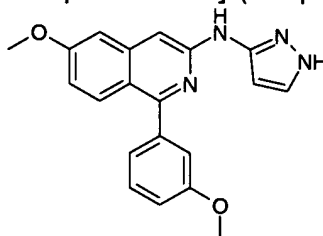
[1-(2-Fluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 2-fluoro-fenilborônico para fornecer [1-(2-fluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 335 (MH⁺).

5 Exemplo 254

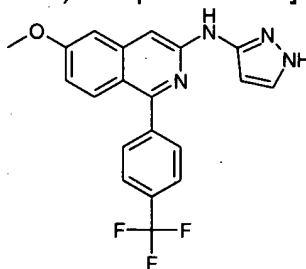
[6-Metóxi-1-(3-metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-metóxi-fenilborônico para fornecer [6-metóxi-1-(3-metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 347 (MH⁺).

10 Exemplo 255

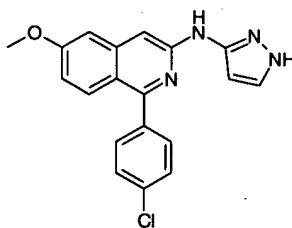
[6-Metóxi-1-(4-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-trifluorometil-fenilborônico para fornecer [6-metóxi-1-(4-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 385 (MH⁺).

15 Exemplo 256

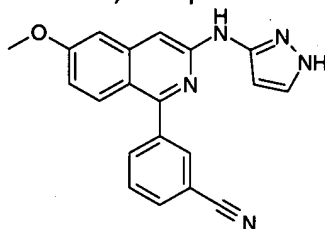
[1-(4-Cloro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-cloro-fenilborônico para fornecer [1-(4-Cloro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 351 (MH⁺).

5 Exemplo 257

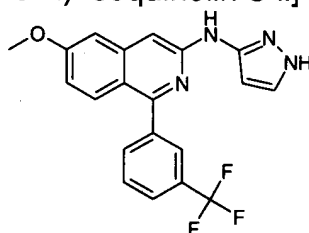
4-[6-Metóxi-3-(1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-cianofenilborônico para fornecer 3-[6-metóxi-3-(1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo. LC-MS m/e 342 (MH⁺).

Exemplo 258

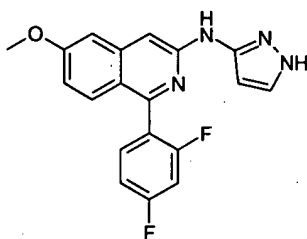
[6-Metóxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-trifluorometil-fenilborônico para fornecer [6-metóxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 385 (MH⁺).

Exemplo 259

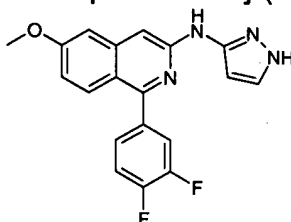
[1-(2,4-Difluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 2,4-difluoro-fenilborônico para fornecer [1-(2,4-difluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 353 (MH⁺).

5 Exemplo 260

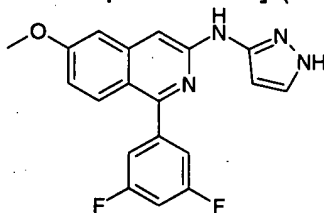
[1-(3,4-Difluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3,4-difluoro-fenilborônico para fornecer [1-(3,4-difluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 353 (MH⁺).

Exemplo 261

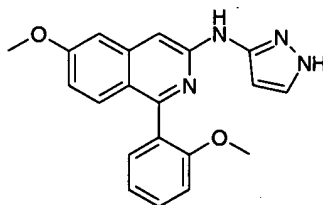
[1-(3,5-Difluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3,5-difluoro-fenilborônico para fornecer [1-(3,5-difluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 353 (MH⁺).

Exemplo 262

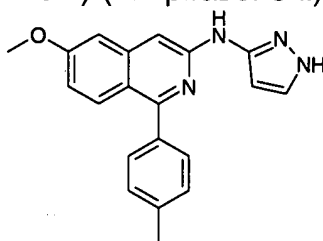
[6-Metóxi-1-(2-metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 2-metóxi-fenilborônico para fornecer [6-metóxi-1-(2-metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 347 (MH⁺).

5 Exemplo 263

(6-Metóxi-1-p-tolil-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina

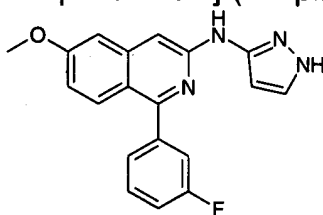


Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido p-tolilborônico para fornecer (6-metóxi-1-p-tolil-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 331 (MH⁺).

10

Exemplo 264

[1-(3-Fluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina

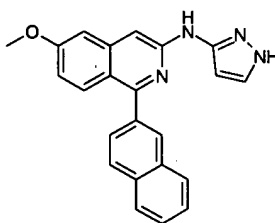


Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-fluoro-fenilborônico para fornecer [1-(3-fluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 335 (MH⁺).

15

Exemplo 265

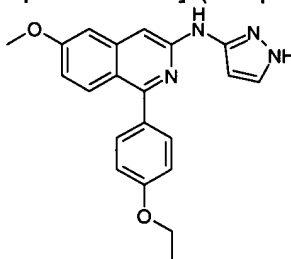
(6-Metóxi-1-naftalen-2-il-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 2-naftalenoborônico para fornecer (6-metóxi-1-naftalen-2-il-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 367 (MH⁺).

5 Exemplo 266

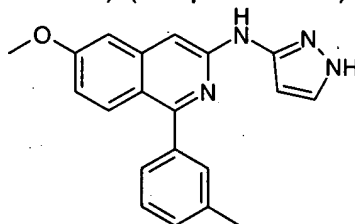
[1-(4-Etóxi-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-etóxi-fenilborônico para fornecer [1-(4-etóxi-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 361 (MH⁺).

Exemplo 267

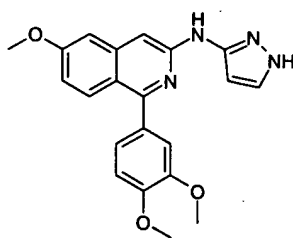
(6-Metóxi-1-m-tolil-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido m-tolilborônico para fornecer (6-metóxi-1-m-tolil-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 331 (MH⁺).

Exemplo 268

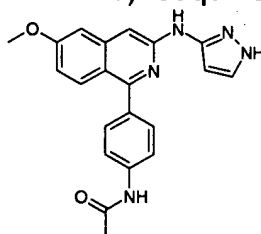
[1-(3,4-Dimetóxi-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3,4-dimetóxi-fenilborônico para fornecer [1-(3,4-dimetóxi-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 377 (MH⁺).

5 Exemplo 269

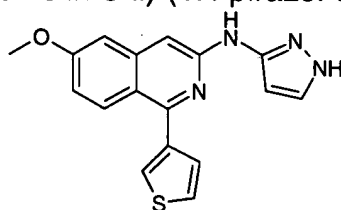
N-{4-[6-Metóxi-3-(1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-acetamida



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-acetamida-fenilborônico para fornecer N-{4-[6-metóxi-3-(1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-acetamida. LC-MS m/e 373 (MH⁺).

10 Exemplo 270

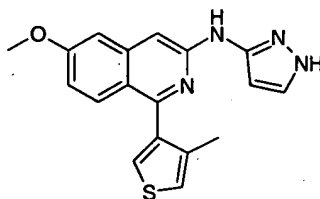
(6-Metóxi-1-tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 3-tiofeno-borônico para fornecer (6-metóxi-1-tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 323 (MH⁺).

15 Exemplo 271

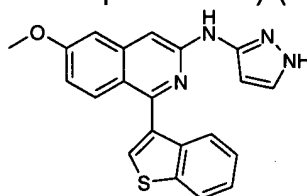
[6-Metóxi-1-(4-metil-tiofen-3-il)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido 4-metil-3-tiofenoborônico para fornecer [6-metóxi-1-(4-metil-tiofen-3-il)-isoquinolin-3-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 337 (MH⁺).

5 Exemplo 272

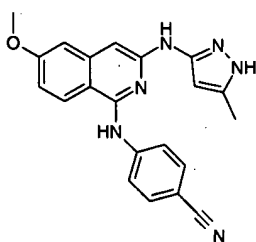
(1-Benzo[b]tiofen-3-il-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e ácido tianafteno-3-borônico para fornecer (1-benzo[b]tiofen-3-il-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 373 (MH⁺).

Exemplo 273

4-[6-Metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilamino]-benzonitrilo

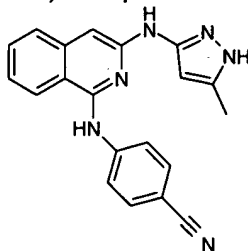


(1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (100 mg), 4-amino-benzonitrilo (85 mg), Cs₂CO₃ (376 mg), 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1'1'-binaftila (BINAP) (44 mg), Pd(OAc)₂ (8 mg), 1,4-dioxano (2 ml), N-metil-pirrolidona (NMP) (0,2 ml), foram colocados em um frasco de microondas. A mistura foi aquecida em 150°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas e purificada por LC-MS preparativa para fornecer 4-[6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilamino]-benzonitrilo. LC-MS m/e 371 (MH⁺). ¹H NMR (DMSO): δ 2,26 (s, 3H), δ 3,86

(s, 3H), δ 5,75 (s, 1H), δ 6,52 (m, 1H), δ 6,79 (d, 1H), δ 7,12 (s, 1H), δ 7,65 (d, 2H), δ 8,20 (m, 3H), δ 8,65 (s, 1H), δ 9,30 (s, 1H), δ 11,75 (s, 1H).

Exemplo 274

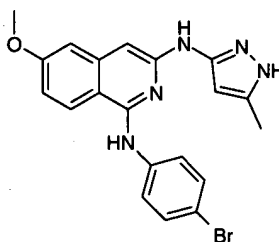
4-[3-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilamino]-benzonitrilo



- 5 Procedimento similar como descrito no exemplo 273 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e 4-amino-benzonitrilo para fornecer 4-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilamino]-benzonitrilo. LC-MS m/e 341 (MH⁺). ¹H NMR (DMSO): δ 2,26 (s, 3H), δ 5,82 (s, 1H), δ 6,52 (m, 1H), δ 7,25(t, 1H), δ 7,35 (br, 1H), δ 7,55 (m, 2H), δ 7,71 (d, 2H), δ 8,22 (d, 2H), δ 8,32 (d, 1H), δ 8,79 (s, 1H), δ 9,47 (s, 1H), δ 11,75 (s, 1H).
- 10

Exemplo 275

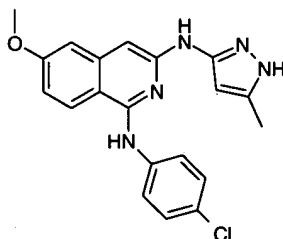
N¹-(4-Bromo-fenil)-6-metóxi-N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina



- 15 Procedimento similar como descrito no exemplo 273 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e 4-bromo-fenilamina para fornecer N¹-(4-bromo-fenil)-6-metóxi-N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina. LC-MS m/e 424 (MH⁺).

Exemplo 276

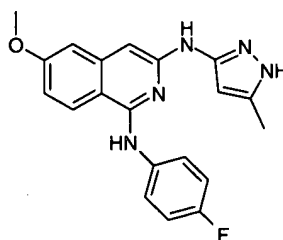
- 20 N¹-(4-Cloro-fenil)-6-metóxi-N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina



Procedimento similar como descrito no exemplo 273 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e 4-cloro-fenilamina para fornecer N¹-(4-cloro-fenil)-6-metóxi-N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina. LC-MS m/e 381 (MH⁺).

5 Exemplo 277

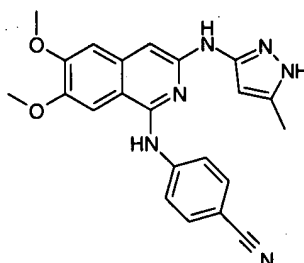
N¹-(4-Fluoro-fenil)-6-metóxi-N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina



Procedimento similar como descrito no exemplo 273 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e 4-fluoro-fenilamina para fornecer N¹-(4-fluoro-fenil)-6-metóxi-N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina. LC-MS m/e 364 (MH⁺).

Exemplo 278

4-[6,7-Dimetóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilamino]-benzonitrilo

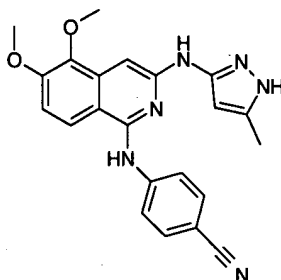


Procedimento similar como descrito no exemplo 273 foi usado, partindo de (1-cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e 4-amino-benzonitrilo para fornecer 4-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6,7-dimetóxi-isoquinolin-1-ilamino]-benzonitrilo. LC-MS m/e 401

(MH⁺).

Exemplo 279

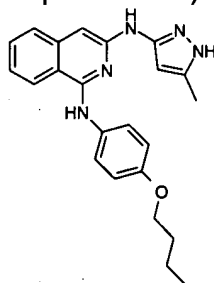
4-[5,6-Dimetóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilamino]-benzonitrilo



- 5 Procedimento similar como descrito no exemplo 273 foi usado, partindo de (1-cloro-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e 4-amino-benzonitrilo para fornecer 4-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-5,6-dimetóxi-isoquinolin-1-ilamino]-benzonitrilo. LC-MS m/e 401 (MH⁺).

10 Exemplo 280

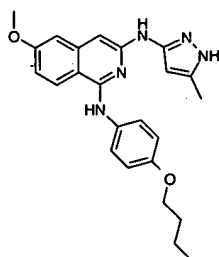
N¹-(4-Butóxi-fenil)-N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina



- 15 Procedimento similar como descrito no exemplo 273 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e 4-butóxi-fenilamina para fornecer N¹-(4-butóxi-fenil)-N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina. LC-MS m/e 388 (MH⁺).

Exemplo 281

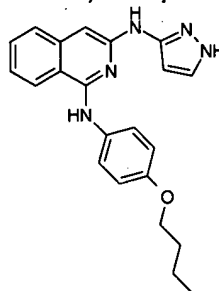
N¹-(4-Butóxi-fenil)-6-metóxi-N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina



Procedimento similar como descrito no exemplo 273 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e 4-butóxi-fenilamina para fornecer N¹-(4-butóxi-fenil)-6-metóxi-N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina. LC-MS m/e 418 (MH⁺).

5 Exemplo 282

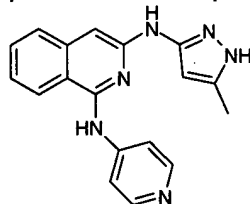
N¹-(4-Butóxi-fenil)-N³-(1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina



Procedimento similar como descrito no exemplo 273 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e 4-butóxi-fenilamina para fornecer N¹-(4-butóxi-fenil)-N³-(1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina. LC-MS m/e 374 (MH⁺).

10 Exemplo 283

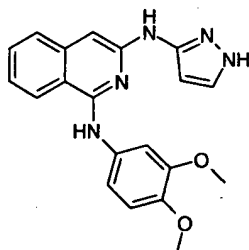
N³-(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-N¹-piridin-4-il-isoquinolina-1,3-diamina



Procedimento similar como descrito no exemplo 273 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e piridin-4-ilamina para fornecer N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-N¹-piridin-4-il-isoquinolina-1,3-diamina. LC-MS m/e 317 (MH⁺).

15 Exemplo 284

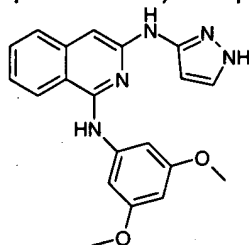
N¹-(3,4-Dimetóxi-fenil)-N³-(1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina



Procedimento similar como descrito no exemplo 273 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 3,4-dimetóxi-fenilamina para fornecer N¹-(3,4-dimetóxi-fenil)-N³-(1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina. LC-MS m/e 362 (MH⁺).

5 Exemplo 285

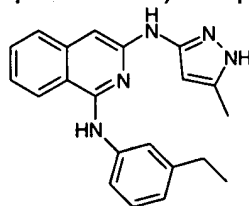
N¹-(3,5-Dimetóxi-fenil)-N³-(1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina



Procedimento similar como descrito no exemplo 273 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 3,5-dimetóxi-fenilamina para fornecer N¹-(3,5-dimetóxi-fenil)-N³-(1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina. LC-MS m/e 362 (MH⁺).

Exemplo 286

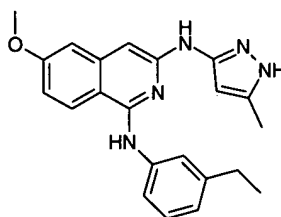
N¹-(3-Etil-fenil)-N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina



Procedimento similar como descrito no exemplo 273 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e 3-etil-fenilamina para fornecer N¹-(3-etil-fenil)-N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina. LC-MS m/e 344 (MH⁺).

Exemplo 287

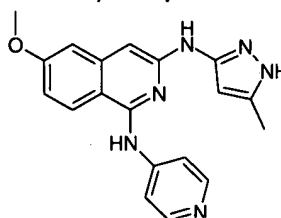
N¹-(3-Etil-fenil)-6-metóxi-N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina



Procedimento similar como descrito no exemplo 273 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e 3-etil-fenilamina para fornecer N¹-(3-etil-fenil)-6-metóxi-N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina. LC-MS m/e 374 (MH⁺).

5 Exemplo 288

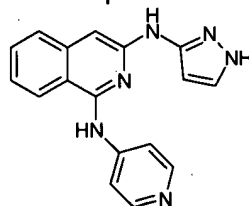
6-Metóxi-N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-N¹-piridin-4-il-isoquinolina-1,3-diamina



Procedimento similar como descrito no exemplo 273 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e piridin-4-ilamina para fornecer 6-metóxi-N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-N¹-piridin-4-il-isoquinolina-1,3-diamina. LC-MS m/e 347 (MH⁺).

Exemplo 289

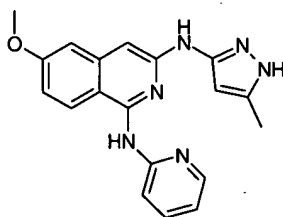
N³-(1H-pirazol-3-il)-N¹-piridin-4-il-isoquinolina-1,3-diamina



Procedimento similar como descrito no exemplo 273 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e piridin-4-ilamina para fornecer N³-(1H-pirazol-3-il)-N¹-piridin-4-il-isoquinolina-1,3-diamina. LC-MS m/e 303 (MH⁺).

Exemplo 290

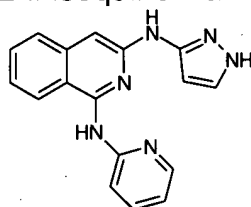
6-Metóxi-N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-N¹-piridin-2-il-isoquinolina-1,3-diamina



Procedimento similar como descrito no exemplo 273 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e piridin-2-ilamina para fornecer 6-Metóxi-N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-N¹-piridin-2-il-isoquinolina-1,3-diamina. LC-MS m/e 347 (MH⁺).

5 Exemplo 291

N³-(1H-pirazol-3-il)-N¹-piridin-2-il-isoquinolina-1,3-diamina

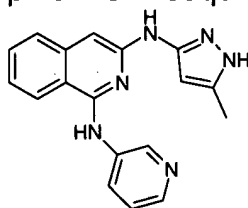


Procedimento similar como descrito no exemplo 273 foi usado, partindo de (1-Cloroisoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e piridin-2-ilamina para fornecer N³-(1H-pirazol-3-il)-N¹-piridin-2-il-isoquinolina-1,3-diamina. LC-

10 MS m/e 303 (MH⁺).

Exemplo 292

N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-N¹-piridin-3-il-isoquinolina-1,3-diamina

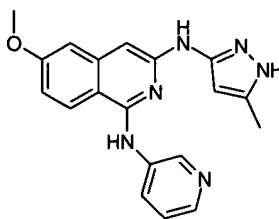


Procedimento similar como descrito no exemplo 273 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e piridin-3-ilamina para fornecer N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-N¹-piridin-3-il-isoquinolina-1,3-diamina. LC-MS m/e 317 (MH⁺).

15

Exemplo 293

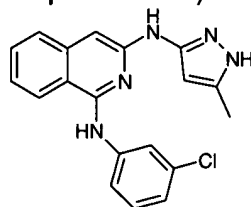
6-Metóxi-N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-N¹-piridin-3-il-isoquinolina-1,3-diamina



Procedimento similar como descrito no exemplo 273 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e piridin-3-ilamina para fornecer 6-Metóxi-N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-N¹-piridin-3-il-isoquinolina-1,3-diamina. LC-MS m/e 347 (MH⁺).

5 Exemplo 294

N¹-(3-Cloro-fenil)-N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina

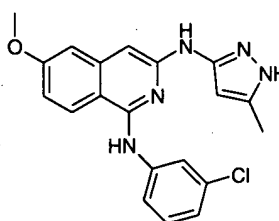


Procedimento similar como descrito no exemplo 273 foi usado, partindo de (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e 3-cloro-fenilamina para fornecer N¹-(3-cloro-fenil)-N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina. LC-MS m/e 350 (MH⁺).

10

Exemplo 295

N¹-(3-Cloro-fenil)-6-metóxi-N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina

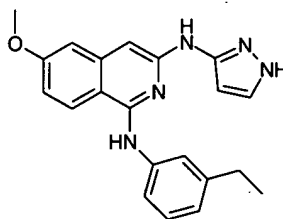


Procedimento similar como descrito no exemplo 273 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e 3-cloro-fenilamina para fornecer N¹-(3-cloro-fenil)-6-metóxi-N³-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina. LC-MS m/e 380 (MH⁺).

15

Exemplo 296

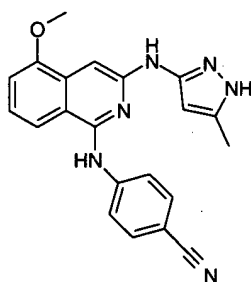
N¹-(3-Etil-fenil)-6-metóxi-N³-(1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina



Procedimento similar como descrito no exemplo 273 foi usado, partindo de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina e 3-etil-fenilamina para fornecer N¹-(3-etil-fenil)-6-metóxi-N³-(1H-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina. LC-MS m/e 360 (MH⁺).

5 Exemplo 297

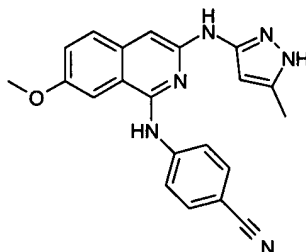
4-[5-Metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilamino]-benzonitrilo



Procedimento similar como descrito no exemplo 273 foi usado, partindo de (1-cloro-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e 4-amino-benzonitrilo para fornecer 4-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-metóxi-isoquinolin-1-ilamino]-benzonitrilo. LC-MS m/e 371 (MH⁺).

Exemplo 298

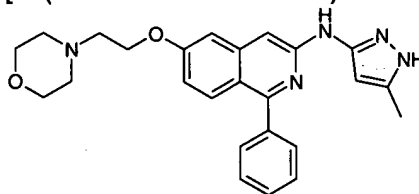
4-[7-Metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilamino]-benzonitrilo



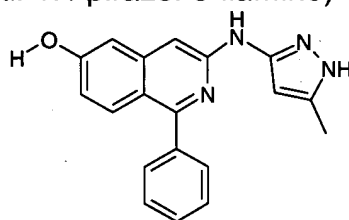
Procedimento similar como descrito no exemplo 273 foi usado, partindo de (1-cloro-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e 4-amino-benzonitrilo para fornecer 4-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-metóxi-isoquinolin-1-ilamino]-benzonitrilo. LC-MS m/e 371 (MH⁺).

Exemplo 299

(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-[6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-1-fenil-isoquinolin-3-il]-amina

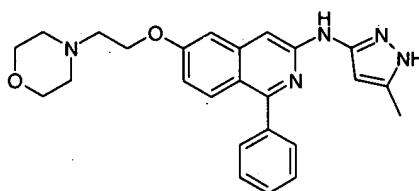


a) Preparação de 3-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-fenil-isoquinolin-6-ol



A mistura de (6-metóxi-1-fenil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (100 mg), 40% de HBr aquoso (1 ml), ácido acético (2 ml) foi aquecida em 180°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. Após a reação ter finalizado, a mistura foi evaporada para óleo por pressão reduzida e foi dissolvida em 50 ml de acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso e evaporada para fornecer 70 mg de 3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-fenil-isoquinolin-6-ol cru. LC-MS m/e 317 (MH⁺).

b) Preparação de (5-metil-1H-pirazol-3-il)-[6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-1-fenil-isoquinolin-3-il]-amina

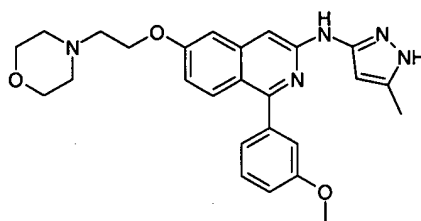


NaH (9 mg) foi adicionado ao produto acima 3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-fenil-isoquinolin-6-ol cru (70 mg) em 1 ml de dimetil éter (DME) para fornecer a solução A. NaH (9 mg) foi adicionado a hidrocloreto de N-(2-Cloretil)-morfolina (41 mg) em 1 ml de DME para fornecer a solução B. Após agitadas durante 1 hora em temperatura ambiente, estas duas soluções foram misturadas e aquecidas em 150°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. A mistura foi enviada para LC-MS preparativa e 10 mg de (5-metil-1H-pirazol-3-il)-[6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-1-fenil-isoquinolin-3-il]-amina foram produzidos como um sólido. LC-MS m/e 430 (MH⁺). ¹H NMR

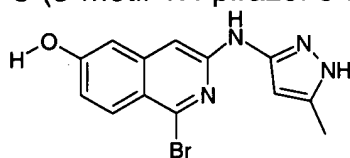
(DMSO): δ 2,20 (s, 3H), δ 2,520 (m, 4H), δ 2,76 (t, 2H), δ 3,63 (m, 4H), δ 4,20 (t, 2H), δ 5,85 (s, 1H), δ 6,78 (d, 1H), δ 7,00 (d, 1H), δ 7,47 (m, 5H), δ 7,60 (m, 4H).

Exemplo 300

- 5 [1-(3-Metóxi-fenil)-6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

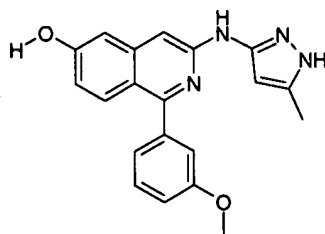


- a) Preparação de 1-Bromo-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol



- A mistura de (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (1 g), 40% de HBr aquoso (15 ml), ácido acético (50 ml) foi aquecida em 120°C durante 8 horas. Após a reação ter finalizado, a mistura foi evaporada para óleo e diluída com 20 ml de acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso e foi evaporada para fornecer 450 mg de 1-Bromo-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol cru por pressão reduzida. LC-MS m/e 319 (MH⁺).

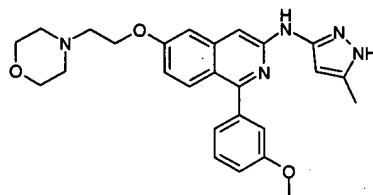
- 15 b) Preparação de 1-(3-Metóxi-fenil)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol



- A mistura de 1-Bromo-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol (300 mg), ácido 3-metóxi-fenilborônico (318 mg), Na₂CO₃ (400 mg), Tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (100 mg), N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) e água (2 ml) foi aquecida em 180°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. Após a reação ter finalizado, a mistura foi enviada

para LC-MS preparativa e 1-(3-metóxi-fenil)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol (180 mg) foi produzido como um sólido. LC-MS m/e 347 (MH^+).

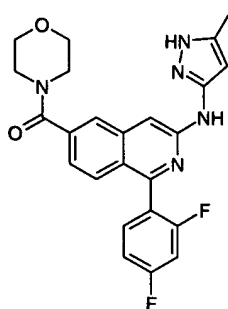
- c) Preparação de [1-(3-Metóxi-fenil)-6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-
5 (5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



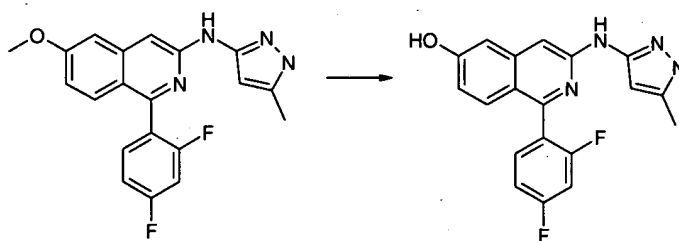
- NaH (20 mg) foi adicionado a 1-(3-metóxi-fenil)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol (180 mg) em DME (2 ml) agitado em temperatura ambiente para fornecer a solução A. NaH (20 mg) foi adicionado a hidrocloreto de N-(2-cloretil)-morfolina (96 mg) em DME (1 ml) agitado em
10 temperatura ambiente para fornecer a solução B. Estas duas soluções foram agitadas durante 1 hora em temperatura ambiente e misturadas. A mistura foi aquecida em 150°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas e em seguida a mistura foi enviada para LC-MS preparativa e 18 mg de [1-(3-Metóxi-fenil)-6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-
15 amina foram produzidos. LC-MS m/e 460 (MH^+). ^1H NMR (DMSO): δ 2,26 (s, 3H), δ 2,70 (m, 4H), δ 3,05 (t, 2H), δ 3,75 (m, 4H), δ 3,90 (s, 3H), δ 4,30 (t, 2H), δ 6,00 (s, 1H), δ 6,90 (d, 1H), δ 7,15 (m, 2H), δ 7,20 (m, 2H), δ 7,35 (s, 1H), δ 7,45 (t, 3H), δ 7,80 (d, 2H), δ 8,32 (br, 1H).

Exemplo 301

- 20 [1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-morfolin-4-il-metanona

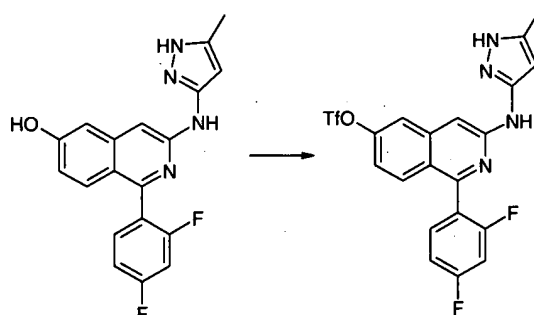


- a) Preparação de 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol



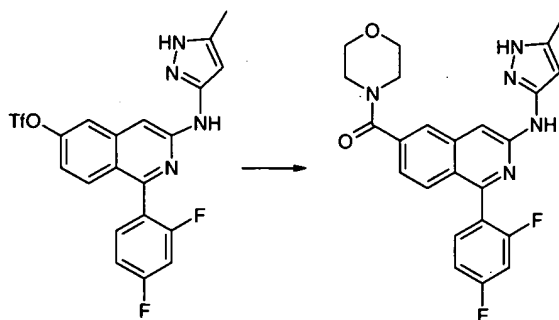
A uma solução de [1-(2,4-difluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (1,0 g) em 10 ml de ácido acético foi adicionado ácido hidrobromico (1 ml, 40%). A mistura foi aquecida em 180°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. Após resfriamento, a maior parte do solvente foi removida sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em 100 ml de acetato de etila e lavado com bicarbonato de sódio saturado. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e concentrada para fornecer um óleo (0,92 g), que foi usado para a próxima reação sem outra purificação. (LC-MS m/e 353 MH⁺)

- 10 b) Preparação de 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol trifluorometanossulfonato



Anidrido trifluorometanossulfônico (204,4 mg) em 5 ml de diclorometano foi adicionado à mistura de 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol (170 mg, 0,48 mmol) e trietilamina (145,4 mg) em 20 ml de diclorometano por seringa em 0°C. A solução foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e foi diluída com diclorometano (20 ml). A camada orgânica foi lavada com ácido hidrolórico a 10%, bicarbonato de sódio, cloreto de sódio saturado, e evaporada para fornecer um óleo que foi usado para a próxima reação sem outra purificação.

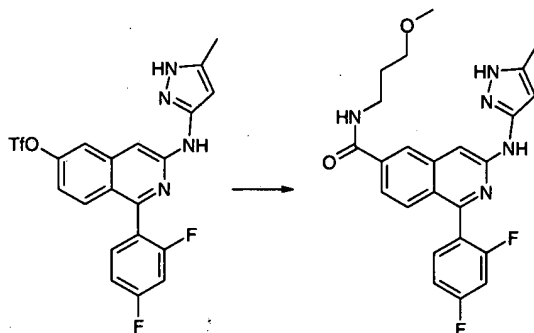
- 20 c) Preparação de [1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-morfolin-4-il-metanona



- Um frascote de processo de 0,5-2,0 ml foi carregado com trifluorometanossulfonato de 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ila (24,3 mg), Pd(OAc)₂ (2 mg), Mo(CO)₆ (13,2 mg), morfolina (13,0 mg), 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undeceno (DBU) (22,9 mg), e tetraidrofurano seco (THF) (1 ml). O frascote foi imediatamente tampado sob ar e aquecido em 150°C durante 15 minutos sob irradiação de microondas. Após resfriamento, a mistura reacional foi filtrada através de uma coluna de sílica gel curta, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi enviado para HPLC preparativa para obter 5 mg de [1-(2,4-difluoro-fenil)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-morfolin-4-il-metanona como um sólido amarelo. LC-MS m/e 450 MH⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7,74 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,83~3,48 (m, 8H), 2,33 (s, 3H).

Exemplo 302

- 15 (3-Metóxi-propil)-amida de ácido 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico

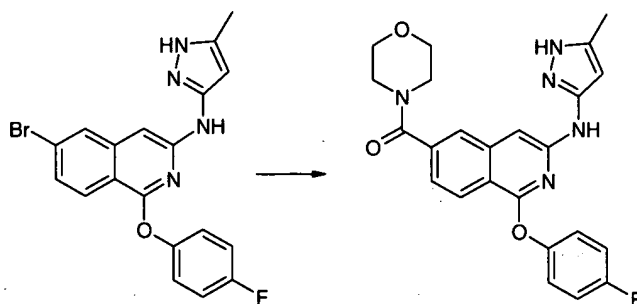


- Procedimento similar como descrito no exemplo 306c foi usado, partindo de trifluorometanossulfonato de 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ila e 3-metóxi-propilamina para fornecer 4,5 mg de (3-metóxi-propil)-amida de ácido 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-(5-metil-1H-

pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico como um sólido amarelo. LC-MS m/e 452 (MH^+). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,11 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,08 (t, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,67~3,60 (m, 6H), 3,42 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

5 Exemplo 303

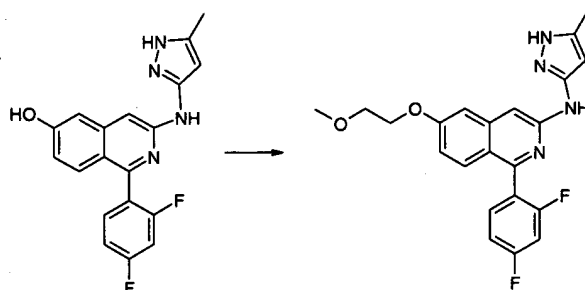
[1-(4-Fluoro-fenóxi)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-morfolin-4-il-metanona



Procedimento similar como descrito no exemplo 301c foi usado, partindo de [6-Bromo-1-(4-fluoro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e morfolina para fornecer 4,2 mg de [1-(4-Fluoro-fenóxi)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-morfolin-4-il-metanona como um sólido amarelo. LC-MS m/e 448 (MH^+). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,27 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,27~7,25 (m, 6H), 5,60 (s, 1H), 3,79~3,66 (m, 4H), 3,65~3,49 (m, 4H), 2,15 (s, 1H).

15 Exemplo 304

[1-(2,4-Difluoro-fenil)-6-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

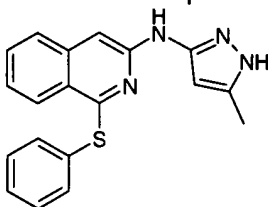


Hidreto de sódio (17 mg, 60%) foi adicionado lentamente a uma solução resfriada de 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol (150 mg) em 2 ml de N,N-dimetilformamida (DMF). Após agitado durante 30 minutos, 1-Bromo-2-metóxi-etano (59 mg) em 1 ml de DMF

- foi adicionado cautelosamente por seringa. A mistura foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante a noite, em seguida diluída com 1 ml de metanol e diretamente enviada para HPLC preparativa. O produto [1-(2,4-difluoro-fenil)-6-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (40 mg) foi obtido como um sólido amarelo. LC-MS m/e 411 (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 9,12 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Exemplo 305

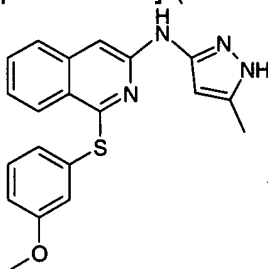
- 10 (5-Metil-1H-pirazol-3-il)-(1-fenilsulfanil-isoquinolin-3-il)-amina



- NaH (155 mg) foi adicionado a uma solução de benzenotiol (500 mg) em DME (2 ml) e a mistura foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (100 mg) foi em seguida adicionado, e a mistura resultante foi aquecida em 150°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. A mistura reacional foi acidificada para pH = 7 com ácido acético e purificada por LC-MS preparativa para fornecer 20 mg de (5-metil-1H-pirazol-3-il)-(1-fenilsulfanil-isoquinolin-3-il)-amina como um sólido amarelo. LC-MS: m/e 333 (MH⁺).

Exemplo 306

- 20 [1-(3-Metóxi-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

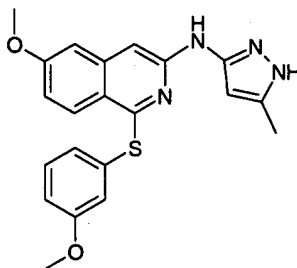


Procedimento similar como descrito no exemplo 305 foi usado, partindo de 3-metóxi-benzenotiol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(3-metóxi-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-

metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 363 (MH⁺).

Exemplo 307

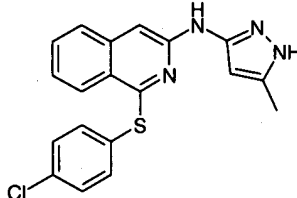
[1-(3-Metóxi-fenilsulfanil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- 5 Procedimento similar como descrito no exemplo 305 foi usado, partindo de 3-metóxi-benzenotiol e (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(3-metóxi-fenilsulfanil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 393 (MH⁺).

Exemplo 308

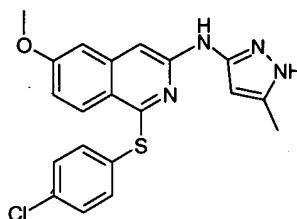
- 10 [1-(4-Cloro-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 305 foi usado, partindo de 4-cloro-benzenotiol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(4-cloro-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 367 (MH⁺).

- 15 **Exemplo 309**

[1-(4-Cloro-fenilsulfanil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

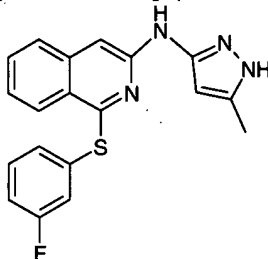


Procedimento similar como descrito no exemplo 305 foi usado, partindo de 4-cloro-benzenotiol e (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-

1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(4-cloro-fenilsulfanil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 397 (MH⁺).

Exemplo 310

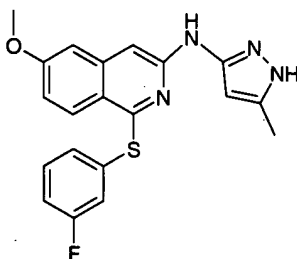
[1-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- 5 Procedimento similar como descrito no exemplo 305 foi usado, partindo de 3-fluoro-benzenotiol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(3-fluoro-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 351 (MH⁺).

Exemplo 311

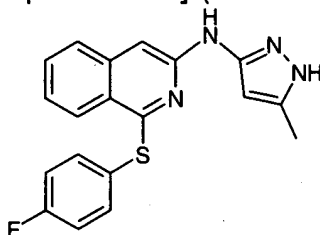
- 10 [1-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- 15 Procedimento similar como descrito no exemplo 305 foi usado, partindo de 3-fluoro-benzenotiol e (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(3-fluoro-fenilsulfanil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 381 (MH⁺).

Exemplo 312

[1-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

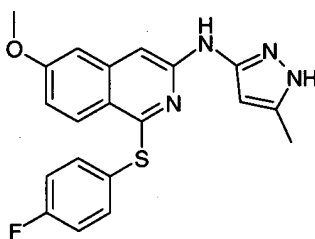


Procedimento similar como descrito no exemplo 305 foi usado,

partindo de 4-fluoro-benzenotiol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(4-fluoro-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 351 (MH^+).

Exemplo 313

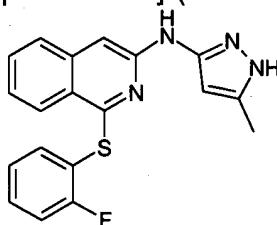
- 5 [1-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- 10 Procedimento similar como descrito no exemplo 305 foi usado, partindo de 4-fluoro-benzenotiol e (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 381 (MH^+).

Exemplo 314

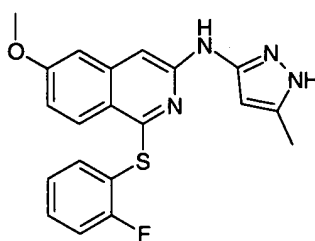
- [1-(2-Fluoro-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- 15 Procedimento similar como descrito no exemplo 305 foi usado, partindo de 2-fluoro-benzenotiol e (1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(2-fluoro-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 351 (MH^+).

Exemplo 315

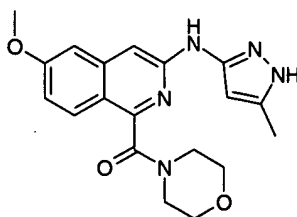
- [1-(2-Fluoro-fenilsulfanil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 305 foi usado, partindo de 2-fluoro-benzenotiol e (1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(2-fluoro-fenilsulfanil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 381 (MH⁺).

5 Exemplo 317

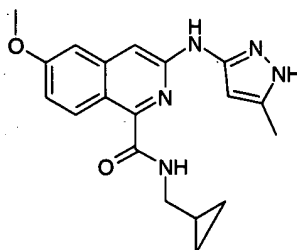
[6-Metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-morfolin-4-il-metanona



Uma mistura de ácido 6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico (100 mg) (exemplo 9A), morfolina (70 mg), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (130 mg), NMP (100 mg), N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml), hidrocloreto de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (EDCI) (180 mg) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi purificada por LC-MS preparativa para fornecer 20 mg de [6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-morfolin-4-il-metanona. LC-MS: m/e 368 (MH⁺).

Exemplo 318

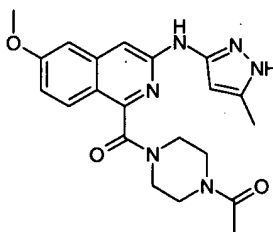
Ciclopropilmetil-amida de ácido 6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico



Procedimento similar como descrito no exemplo 317 foi usado, partindo de ciclopropil-metilamina e ácido 6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico para fornecer ciclopropilmetil-amida de ácido 6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico. LC-MS: m/e 352 (MH⁺).

Exemplo 319

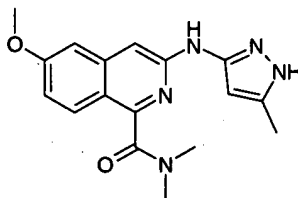
1-{4-[6-Metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona



- 5 Procedimento similar como descrito no exemplo 317 foi usado, partindo de 1-piperazin-1-il-etanona e ácido 6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico para fornecer ciclopropilmetil-amida de ácido 6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico. LC-MS: m/e 409 (MH⁺).

Exemplo 320

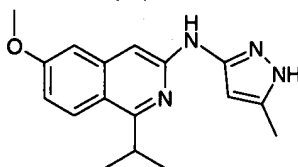
- 10 Dimetilamida de ácido 6-Metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico



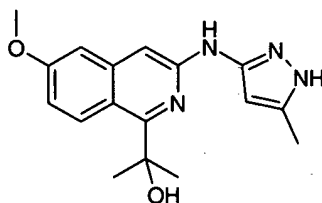
- 15 Procedimento similar como descrito no exemplo 317 foi usado, partindo de hidrocloreto de dimetil-amina e ácido 6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico para fornecer dimetilamida de ácido 6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico. LC-MS: m/e 326 (MH⁺).

Exemplo 321

(1-Isopropil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

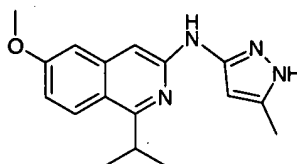


- a) Preparação de 2-[6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-propan-2-ol
- 20



A uma solução de éster isopropílico de ácido 6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico (1,5 g, 4,4 mmol) em CH_2Cl_2 (100 ml) em -78°C foi adicionado MeMgI (20 ml de solução em éter, 158 mmol), e a mistura resultante foi agitada em -78°C durante 2 horas e em seguida foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. 40 ml de solução de NH_4Cl saturada foram adicionados, e a camada aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi concentrada para fornecer 600 mg de 2-[6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-propan-2-ol cru. LC-MS: 313 (MH^+)

b) Preparação de (1-Isopropil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

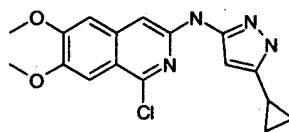


Uma mistura de 2-[6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-propan-2-ol (135 mg), 45% de HI (1 ml), fósforo vermelho (54 mg) e ácido acético (3 ml) foi aquecida em 150°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas.

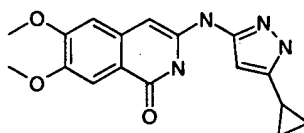
Após resfriada para a temperatura ambiente, a mistura reacional foi vertida em água gelada e foi neutralizada para $\text{pH} = 7$ com 1M de solução de NaOH. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi concentrada até a secura sob pressão reduzida. O resíduo de sólido foi purificado por LC-MS preparativa para fornecer 20 mg de (1-isopropil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 297 (MH^+).

Exemplo 322

(1-Cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amina

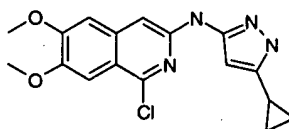


a) Preparação de 3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6,7-dimetóxi-2H-isoquinolin-1-ona



Procedimento similar como descrito no exemplo 2c foi usado, partindo de ácido 2-cianometil-4,5-dimetóxi-benzóico e 3-amino-5-ciclopropilpirazol para fornecer 3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6,7-dimetóxi-2H-isoquinolin-1-ona. LC-MS: m/e 327 (MH⁺).

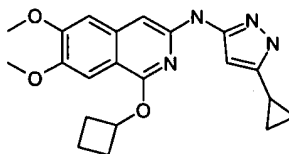
b) Preparação de (1-Cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 2d foi usado, partindo de 3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6,7-dimetóxi-2H-isoquinolin-1-ona para fornecer (1-Cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 345 (MH⁺).

Exemplo 323

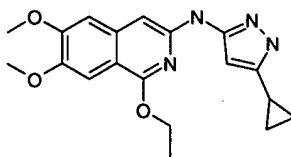
(1-Ciclobutóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-Cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-amina e ciclobutanol para fornecer (1-Ciclobutóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 381 (MH⁺).

Exemplo 324

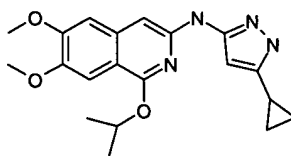
(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-(1-etóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-Cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-amina e etanol para fornecer (5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-(1-etóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 355 (MH⁺).

5 Exemplo 325

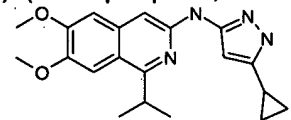
(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-(1-isopropóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-amina



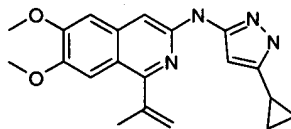
Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-Cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-amina e propan-2-ol para fornecer (5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-(1-isopropóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 369 (MH⁺).

Exemplo 326

(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-(1-isopropil-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-amina



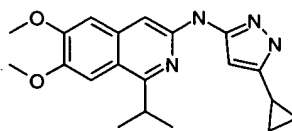
a) Preparação de (5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-(1-isopropenil-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de (1-Cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-amina e pinacol éster de ácido isopropenilborônico para fornecer (5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-(1-isopropenil-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS m/e 351 (MH⁺).

b) Preparação de (5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-(1-isopropil-6,7-dimetóxi-

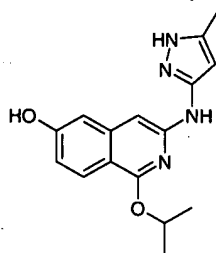
isoquinolin-3-il)-amina



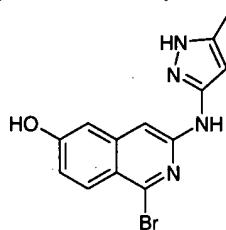
- A mistura de (5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-(1-isopropenil-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-amina (100 mg) e Pd/C a 10% (15 mg) foi selada em frasco de pressão elevada sob 2,81 kg/cm² de pressão de H₂ e agitada em temperatura ambiente durante a noite. Em seguida a mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para fornecer (5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-(1-isopropil-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-amina como óleo (30 mg). LC-MS: m/e 353 (MH⁺)

Exemplo 327

- 10 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol

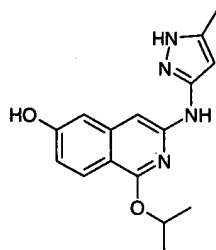


- a) Preparação de 1-Bromo-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol



- Uma solução de (1-Cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (100 mg), 40% de HBr (2 ml) e ácido acético (5 ml) foi aquecida em 120°C durante a noite. Após resfriada para a temperatura ambiente, a mistura reacional foi concentrada para óleo, e o resíduo foi tratado com 50 ml de água. A mistura foi extraída por acetato de etila (50 ml x 3), e a camada orgânica foi evaporada para fornecer 1-Bromo-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol como sólido (80 mg). LC-MS: m/e 319 (MH⁺)

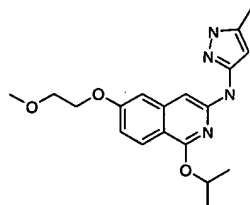
- b) Preparação de 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol
- 20 ol



- NaH (155 mg) foi adicionado a uma solução de Propan-2-ol (2 ml) e a mistura resultante foi agitada durante 1 hora. 1-Bromo-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol (100 mg) foi adicionado à mistura, e a mistura foi aquecida em 170⁰C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. A mistura reacional foi acidificada para pH = 3 com ácido acético e evaporada para óleo. O resíduo foi tratado com água (50 ml) e o sólido resultante foi coletado para fornecer 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol (50 mg). LC-MS: m/e 299 (MH⁺)

Exemplo 328

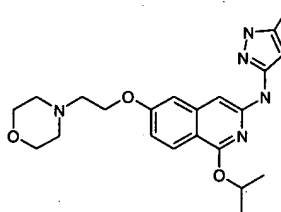
- 10 [1-Isopropóxi-6-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- NaH (6 mg) foi adicionado a 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol (50 mg) em DMF (2 ml) e agitado em temperatura ambiente durante 30 minutos. Em seguida éter metil 2-bromoetilico (23 mg) foi adicionado e agitado em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi enviada para LC-MS preparativa e 5 mg de [1-Isopropóxi-6-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina foram produzidos. LC-MS m/e 357 (MH⁺).

Exemplo 329

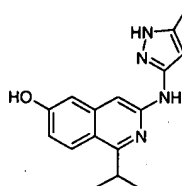
- 20 [1-Isopropóxi-6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)amina



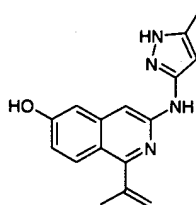
- NaH (10 mg) foi adicionado a 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol (70 mg) em DMF (1 ml) e agitado em temperatura ambiente para fornecer a solução A. NaH (10 mg) foi adicionado a hidrócloro de N-(2-Cloroetil)-morfolina (46 mg) em DMF (1 ml) e agitado em temperatura ambiente para fornecer a solução B. A mistura de A e B foi aquecida em 150°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas e em seguida enviada para LC-MS preparativa. 3 mg de [1-Isopropóxi-6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina foram produzidos. LC-MS m/e 412 (MH⁺).

10 Exemplo 330

1-Isopropil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol

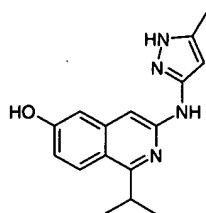


a) Preparação de 1-Isopropenil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol



- Procedimento similar como descrito no exemplo 131 foi usado, partindo de 1-Bromo-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol e pinacol éster de ácido isopropenilborônico para fornecer 1-Isopropenil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol. LC-MS m/e 281 (MH⁺).

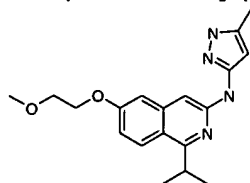
b) Preparação de 1-Isopropil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol



A mistura de 1-Isopropenil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol (100 mg) e Pd/C a 10% (15 mg) foi selada em frasco de pressão elevada sob 2,81 kg/cm² de pressão de H₂ e agitada durante a noite em temperatura ambiente. Em seguida a mistura foi filtrada, e o filtrado foi
5 evaporado para fornecer 1-Isopropil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol (80 mg) como óleo. LC-MS: m/e 283 (MH⁺)

Exemplo 331

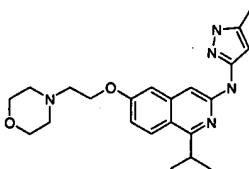
[1-Isopropil-6-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 328 foi usado, partindo de 1-Isopropil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol e éter metil 2-bromoetilico para fornecer [1-Isopropil-6-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 341 (MH⁺).
10

Exemplo 332

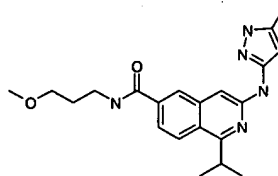
[1-Isopropil-6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina
15



Procedimento similar como descrito no exemplo 329 foi usado, partindo de 1-Isopropil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol e N-(2-cloroetil)-morfolina para fornecer [1-Isopropil-6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 396 (MH⁺).
20

Exemplo 333

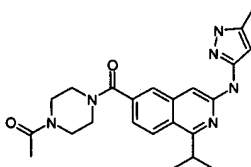
(3-metóxi-propil)-amida de ácido 1-Isopropil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico



- Procedimento similar como descrito no exemplo 301c foi usado, partindo de 1-Isopropil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico e 3-metóxi-propilamina para fornecer (3-metóxi-propil)-amida de ácido 1-Isopropil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico. LC-MS m/e 382 (MH⁺).

Exemplo 334

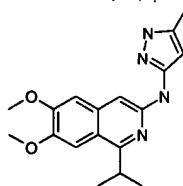
1-{4-[1-Isopropil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona



- Procedimento similar como descrito no exemplo 301c foi usado, partindo de ácido trifluorometanossulfônico e 1-Isopropil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il éster e 1-acetilpiperazina para fornecer 1-{4-[1-Isopropil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona. LC-MS m/e 421 (MH⁺).

Exemplo 335

- 15 (1-Isopropil-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

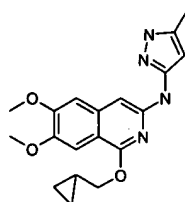


- Procedimento similar como descrito no exemplo 330 foi usado, partindo de (1-Cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e pinacol éster de ácido isopropenilborônico para fornecer (1-Isopropil-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 327 (MH⁺).

Exemplo 336

(1-Ciclopropilmetóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-

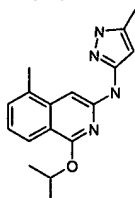
amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-Cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e Ciclopropil-metanol para fornecer 1-Ciclopropilmetóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 355 (MH⁺).

Exemplo 337

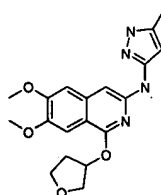
(1-Isopropóxi-5-metil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-Cloro-5-metil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e 2-propanol para fornecer (1-Isopropóxi-5-metil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 297 (MH⁺).

Exemplo 338

[6,7-Dimetóxi-1-(R-tetraidro-furan-3-ilóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

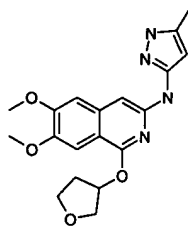


Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-Cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e (R)-tetraidro-furan-3-ol para fornecer [6,7-Dimetóxi-1-(R-tetraidro-furan-3-ilóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina . LC-MS m/e 371 (MH⁺).

Exemplo 339

[6,7-Dimetóxi-1-(S-tetraidro-furan-3-ilóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-

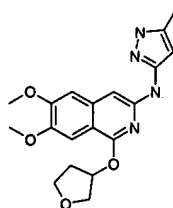
3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-Cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e (S)-tetraidro-furan-3-ol para fornecer [6,7-Dimetóxi-1-(S-tetraidro-furan-3-ilóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina . LC-MS m/e 371 (MH⁺).

Exemplo 340

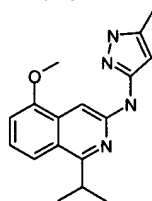
[6,7-Dimetóxi-1-(tetraidro-furan-3-ilóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



10 Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-Cloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e tetraidro-furan-3-ol para fornecer [6,7-Dimetóxi-1-(tetraidro-furan-3-ilóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina . LC-MS m/e 371 (MH⁺).

Exemplo 341

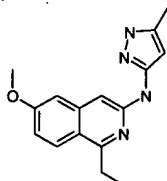
15 (1-Isopropil-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



20 Procedimento similar como descrito no exemplo 330 foi usado, partindo de (1-Cloro-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e pinacol éster de ácido isopropenilborônico para fornecer (1-Isopropil-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 297 (MH⁺).

Exemplo 342

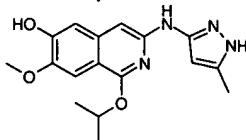
(1-Etil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



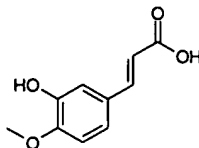
Procedimento similar como descrito no exemplo 330 foi usado, partindo de (1-Cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e pinacol éster de ácido etenilborônico para fornecer (1-Etil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 283 (MH⁺).

Exemplo 343

1-Isopropóxi-7-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol

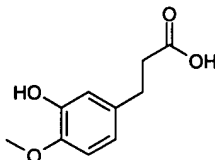


a) Preparação de ácido 3-(3-Hidróxi-4-metóxi-fenil)-acrílico



A mistura de 3-hidróxi-4-metóxi-benzaldeído (30 g) e ácido malônico (42 g) em piridina (80 ml) e piperidina (4 ml) foi aquecida em 120 °C durante 6 horas. A solução foi resfriada para a temperatura ambiente e concentrada para 20 ml. O resíduo foi dissolvido em 500 ml de água e a solução foi acidificada com HCl concentrado até PH = 3. O sólido foi coletado para fornecer ácido 3-(3-Hidróxi-4-metóxi-fenil)-acrílico (40 g). LC-MS: m/e 195 (MH⁺)

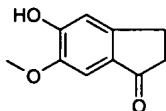
b) Preparação de ácido 3-(3-Hidróxi-4-metóxi-fenil)-propiónico



A mistura de ácido 3-(3-Hidróxi-4-metóxi-fenil)-acrílico (3 g), Pd/C a 10% (0,5 g), EtOAc (50 ml) e MeOH (50 ml) foi agitada em aparato Parr durante 5 horas sob 2,10-2,81 kg/cm² de hidrogênio. Em seguida a solução foi passada através de uma almofada de celita e foi concentrada para

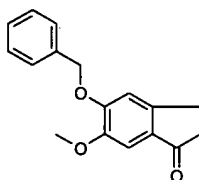
fornecer ácido 3-(3-Hidróxi-4-metóxi-fenil)-propiónico (3 g). LC-MS: m/e 197 (MH⁺)

c) Preparação de 5-Hidróxi-6-metóxi-indan-1-ona



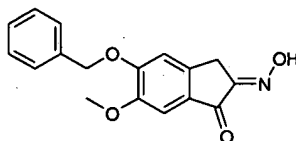
5 Uma solução de ácido 3-(3-Hidróxi-4-metóxi-fenil)-propiónico em ácido metanossulfônico (10 ml) foi aquecida em 90°C durante 10 minutos sob irradiação de microondas. A mistura foi vertida em gelo (300 g) e agitada durante 1 hora. O precipitado foi coletado e secado para fornecer 5-Hidróxi-6-metóxi-indan-1-ona (2 g). LC-MS: m/e 179 (MH⁺)

d) Preparação de 5-Benzilóxi-6-metóxi-indan-1-ona



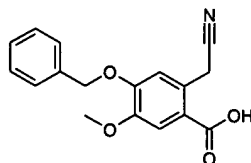
10 A mistura de 5-Hidróxi-6-metóxi-indan-1-ona (2,1 g), K₂CO₃ (3,3 g), acetona (30 ml) e brometo de benzila foi aquecida ao refluxo durante 5 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado para óleo. O óleo foi tratado com éter dietílico (50 ml) e o sólido foi coletado para fornecer 5-Benzilóxi-6-metóxi-indan-1-ona (3 g). LC-MS: m/e 269 (MH⁺)

15 e) Preparação de 5-Benzilóxi-6-metóxi-indan-1,2-diona-2-oxima



Procedimento similar como descrito no exemplo 2a foi usado, partindo de 5-Benzilóxi-6-metóxi-indan-1-ona e n-butilnitrito para fornecer 5-Benzilóxi-6-metóxi-indan-1,2-diona-2-oxima. LC-MS: m/e 298 (MH⁺).

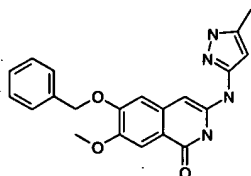
f) Preparação de ácido 4-Benzilóxi-2-cianometil-5-metóxi-benzóico



20 Procedimento similar como descrito no exemplo 2b foi usado, partindo de 5-Benzilóxi-6-metóxi-indan-1,2-diona-2-oxima para fornecer áci-

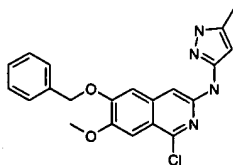
do 4-Benzilóxi-2-cianometil-5-metóxi-benzóico. LC-MS: m/e 298 (MH⁺).

g) Preparação de 6-Benzilóxi-7-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona



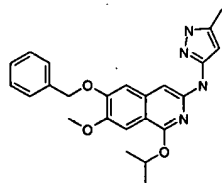
Procedimento similar como descrito no exemplo 2c foi usado, partindo de ácido 4-Benzilóxi-2-cianometil-5-metóxi-benzóico e 3-amino-5-metil-1H-pirazol para fornecer 6-Benzilóxi-7-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona. LC-MS: m/e 377 (MH⁺).

h) Preparação de (6-Benzilóxi-1-cloro-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



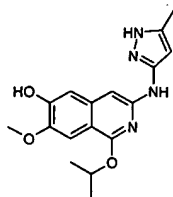
Procedimento similar como descrito no exemplo 2d foi usado, partindo de 6-Benzilóxi-7-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona para fornecer (6-Benzilóxi-1-cloro-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 395 (MH⁺).

i) Preparação de (6-Benzilóxi-1-isopropóxi-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (6-Benzilóxi-1-cloro-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e 2-propanol para fornecer (6-benzilóxi-1-isopropóxi-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 419 (MH⁺).

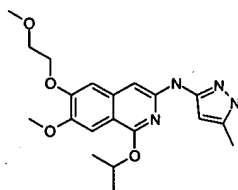
j) Preparação de 1-Isopropóxi-7-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol



Uma mistura de (6-benzilóxi-1-isopropóxi-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (300 mg), Pd/C a 10% (50 mg) e MeOH (80 ml) foi agitada em aparato Parr durante 5 horas sob 2,10-2,81 kg/cm² de hidrogênio em temperatura ambiente. Em seguida a mistura foi passada através de uma almofada de celita e o filtrado foi concentrado e secado para fornecer 1-Isopropóxi-7-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol (250 mg). LC-MS: m/e 329 (MH⁺)

Exemplo 344

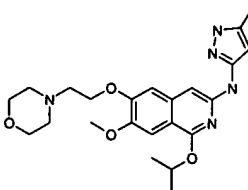
[1-Isopropóxi-7-metóxi-6-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 328 foi usado, partindo de 1-Isopropóxi-7-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol e éter metil 2-bromoetilico para fornecer [1-Isopropóxi-7-metóxi-6-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 387 (MH⁺).

Exemplo 345

[1-Isopropóxi-7-metóxi-6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

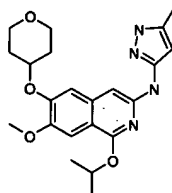


Procedimento similar como descrito no exemplo 329 foi usado, partindo de 1-Isopropóxi-7-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol e N-(2-cloroetil)-morfolina para fornecer [1-Isopropóxi-7-metóxi-6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-

amina. LC-MS m/e 442 (MH⁺).

Exemplo 346

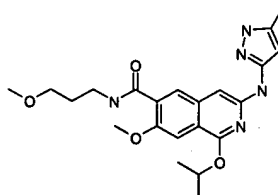
[1-Isopropóxi-7-metóxi-6-(tetraidro-piran-4-ilóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- 5 Procedimento similar como descrito no exemplo 328 foi usado, partindo de 1-Isopropóxi-7-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol e 4-cloro-tetraidropirano para fornecer [1-Isopropóxi-7-metóxi-6-(tetraidro-piran-4-ilóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 413 (MH⁺).

10 Exemplo 347

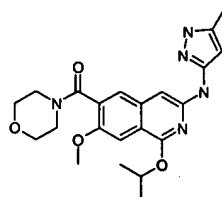
(3-Metóxi-propil)-amida de ácido 1-Isopropóxi-7-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico



- 15 Procedimento similar como descrito no exemplo 301c foi usado, partindo de 1-Isopropóxi-7-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il éster de ácido trifluorometanossulfônico e 3-metóxi-propilamina para fornecer (3-metóxi-propil)-amida de ácido 1-Isopropóxi-7-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico. LC-MS m/e 428 (MH⁺).

Exemplo 348

- 20 [1-Isopropóxi-7-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-morfolin-4-il-metanona

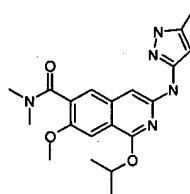


Procedimento similar como descrito no exemplo 301c foi usado,

partindo de 1-Isopropóxi-7-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il éster de ácido trifluorometanossulfônico e morfolina para fornecer [1-Isopropóxi-7-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-morfolin-4-il-metanona. LC-MS m/e 426 (MH⁺).

5 Exemplo 349

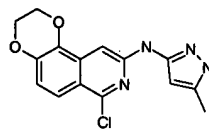
Dimetilamida de ácido 1-Isopropóxi-7-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico



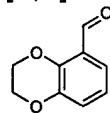
Procedimento similar como descrito no exemplo 301c foi usado, partindo de 1-Isopropóxi-7-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il éster de ácido trifluorometanossulfônico e dimetilamina para fornecer dimetilamida de ácido 1-Isopropóxi-7-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico. LC-MS m/e 384 (MH⁺).

Exemplo 350

(8-Cloro-2,3-diidro-1,4-dioxa-7-aza-fenantren-6-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

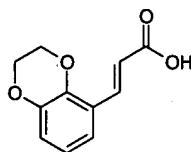


a) Preparação de 2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxina-5-carbaldeído



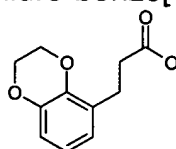
A mistura de 2,3-Diidróxi-benzaldeído (10,5 g), K₂CO₃ (21 g), DMF (150 ml), e CH₂Br₂ (7,8 ml) foi aquecida em 85°C durante 5 horas. Em seguida 300 ml de água foram adicionados e a solução foi agitada durante 1 hora. O sólido foi formado e coletado para fornecer 2,3-Diidrobenzo[1,4]dioxina-5-carbaldeído (11 g). LC-MS: m/e 165 (MH⁺)

b) Preparação de ácido 3-(2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-acrílico



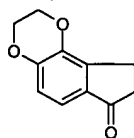
Procedimento similar como descrito no exemplo 343a foi usado, partindo de 2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxina-5-carbaldeído e ácido malônico para fornecer ácido 3-(2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-acrílico. LC-MS: m/e 207 (MH⁺).

5 c) Preparação de ácido 3-(2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-propiónico



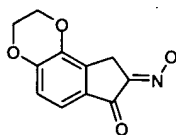
Procedimento similar como descrito no exemplo 343b foi usado, partindo de ácido 3-(2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-acrílico para fornecer ácido 3-(2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-propiónico. LC-MS: m/e 209 (MH⁺).

d) Preparação de 1,2,7,8-Tetraidro-6,9-dioxa-ciclopenta[a]naftalen-3-ona



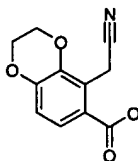
10 Procedimento similar como descrito no exemplo 343c foi usado, partindo de ácido 3-(2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-propiónico para fornecer 1,2,7,8-Tetraidro-6,9-dioxa-ciclopenta[a]-naftalen-3-ona. LC-MS: m/e 191 (MH⁺).

15 e) Preparação de 7,8-Diidro-1H-6,9-dioxa-ciclopenta[a]naftaleno-2,3-diona-2-oxima



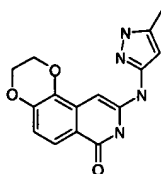
Procedimento similar como descrito no exemplo 2a foi usado, partindo de 2,7,8-Tetraidro-6,9-dioxa-ciclopenta[a]naftalen-3-ona para fornecer 7,8-Diidro-1H-6,9-dioxa-ciclopenta[a]-naftaleno-2,3-diona-2-oxima. LC-MS: m/e 220 (MH⁺).

20 f) Preparação de ácido 5-Cianometil-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxina-6-carboxílico



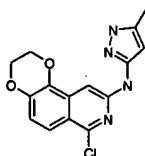
Procedimento similar como descrito no exemplo 2b foi usado, partindo de 7,8-Diidro-1H-6,9-dioxa-ciclopenta[a]naftaleno-2,3-diona-2-oxima para fornecer ácido 5-Cianometil-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxina-6-carboxílico. LC-MS: m/e 220 (MH⁺).

- 5 g) Preparação de 6-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2,3-diidro-7H-1,4-dioxa-7-aza-fenantren-8-ona



- 10 Procedimento similar como descrito no exemplo 2c foi usado, partindo de ácido 5-Cianometil-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxina-6-carboxílico e 3-amino-5-metilpirazol para fornecer 6-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2,3-diidro-7H-1,4-dioxa-7-aza-fenantren-8-ona. LC-MS: m/e 299 (MH⁺).

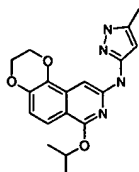
- h) Preparação de (8-Cloro-2,3-diidro-1,4-dioxa-7-aza-fenantren-6-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- 15 Procedimento similar como descrito no exemplo 2d foi usado, partindo de 6-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2,3-diidro-7H-1,4-dioxa-7-aza-fenantren-8-ona para fornecer (8-Cloro-2,3-diidro-1,4-dioxa-7-aza-fenantren-6-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 317 (MH⁺).

Exemplo 351

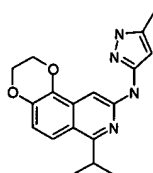
(8-Isopropóxi-2,3-diidro-1,4-dioxa-7-aza-fenantren-6-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



partindo de (8-Cloro-2,3-diidro-1,4-dioxa-7-aza-fenantren-6-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e 2-propanol para fornecer (8-Isopropóxi-2,3-diidro-1,4-dioxa-7-aza-fenantren-6-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 341 (MH⁺).

5 Exemplo 352

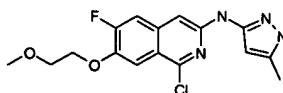
(8-Isopropil-2,3-diidro-1,4-dioxa-7-aza-fenantren-6-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



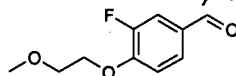
Procedimento similar como descrito no exemplo 330 foi usado, partindo de (8-Cloro-2,3-diidro-1,4-dioxa-7-aza-fenantren-6-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e pinacol éster de ácido isopropenilborônico para fornecer (8-Isopropil-2,3-diidro-1,4-dioxa-7-aza-fenantren-6-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 325 (MH⁺).

Exemplo 353

[1-Cloro-6-fluoro-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

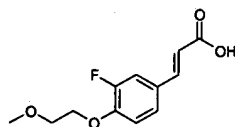


a) Preparação de 3-Fluoro-4-(2-metóxi-etóxi)-benzaldeído



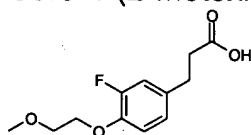
NaH (7,3 g) foi cuidadosamente adicionado a uma solução de 2-Metóxi-etanol (15 ml) em DMF (200 ml) e a solução foi agitada durante 4 horas. 3,4-difluoro-benzaldeído (14 g) foi adicionado à mistura sob N₂ em 0°C, e a mistura resultante foi lentamente aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante mais 6 horas. NH₄Cl aquoso saturado (200 ml) foi adicionado à solução, e a mistura foi extraída por acetato de etila (500 ml x 3). A camada orgânica foi evaporada para fornecer 3-Fluoro-4-(2-metóxi-etóxi)-benzaldeído como óleo (15 g). LC-MS: m/e 199 (MH⁺)

b) Preparação de ácido 3-[3-Fluoro-4-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-acrílico



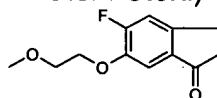
Procedimento similar como descrito no exemplo 343a foi usado, partindo de 3-Fluoro-4-(2-metóxi-etóxi)-benzaldeído e ácido malônico para fornecer ácido 3-[3-Fluoro-4-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-acrílico. LC-MS: m/e 241 (MH⁺).

5 c) Preparação de ácido 3-[3-Fluoro-4-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-propiónico



Procedimento similar como descrito no exemplo 343b foi usado, partindo de ácido 3-[3-Fluoro-4-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-acrílico para fornecer ácido 3-[3-Fluoro-4-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-propiónico. LC-MS: m/e 243 (MH⁺).

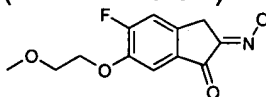
d) Preparação de 5-Fluoro-6-(2-metóxi-etóxi)-indan-1-ona



10 A mistura de ácido 3-[3-Fluoro-4-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-propiónico (16 g) em SOCl₂ (50 ml) foi refluxada durante 4 horas. A mistura foi evaporada, o resíduo foi dissolvido em CS₂ (100 ml), e em seguida AlCl₃ (20 g) foi adicionado. A mistura foi aquecida em 45°C durante 4 horas. 200 ml de água gelada foram adicionados à mistura resfriada e a mistura foi agi-

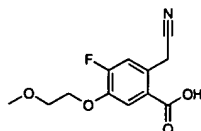
15 tada durante mais 1 hora. A mistura foi extraída por acetato de etila (300 ml x 3). O produto foi purificado por cromatografia de coluna *flash* empregando-se acetato de etila: PE = 5:1 como eluente. LC-MS: m/e 225 (MH⁺).

e) Preparação de 5-Fluoro-6-(2-metóxi-etóxi)-indan-1,2-diona-2-oxima



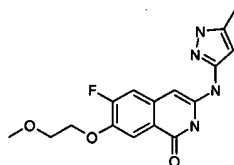
20 Procedimento similar como descrito no exemplo 2a foi usado, partindo de 5-Fluoro-6-(2-metóxi-etóxi)-indan-1-ona para fornecer 5-Fluoro-6-(2-metóxi-etóxi)-indan-1,2-diona-2-oxima. LC-MS: m/e 254 (MH⁺).

f) Preparação de ácido 2-Cianometil-4-fluoro-5-(2-metóxi-etóxi)-benzóico



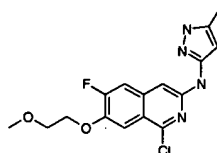
Procedimento similar como descrito no exemplo 2b foi usado, partindo de 5-Fluoro-6-(2-metóxi-etóxi)-indan-1,2-diona-2-oxima para fornecer ácido 2-Cianometil-4-fluoro-5-(2-metóxi-etóxi)-benzóico. LC-MS: m/e 254 (MH⁺).

- 5 g) Preparação de 6-Fluoro-7-(2-metóxi-etóxi)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona



- Procedimento similar como descrito no exemplo 2c foi usado, partindo de ácido 2-Cianometil-4-fluoro-5-(2-metóxi-etóxi)-benzóico e 3-amino-5-metilpirazol para fornecer 6-Fluoro-7-(2-metóxi-etóxi)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona. LC-MS: m/e 333 (MH⁺).

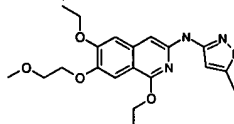
- h) Preparação de [1-Cloro-6-fluoro-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- Procedimento similar como descrito no exemplo 2d foi usado, partindo de 6-Fluoro-7-(2-metóxi-etóxi)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona para fornecer [1-Cloro-6-fluoro-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 351 (MH⁺).

Exemplo 354

[1,6-Dietóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

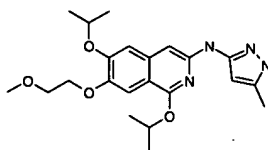


- Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de [1-Cloro-6-fluoro-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e etanol para fornecer [1,6-Dietóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 387 (MH⁺).

Exemplo 355

[1,6-Diisopropóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-

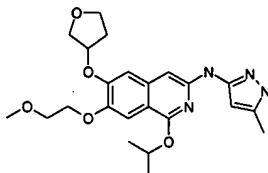
amina



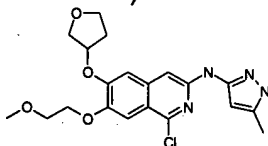
Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de [1-Cloro-6-fluoro-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e 2-propanol para fornecer [1,6-Diisopropóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 415 (MH⁺).

Exemplo 356

[1-Isopropóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-6-(tetraidro-furan-3-ilóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

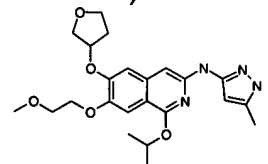


a) Preparação de [1-Cloro-7-(2-metóxi-etóxi)-6-(tetraidro-furan-3-ilóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



NaH (70 mg) foi cuidadosamente adicionado a uma solução de tetraidro-furan-3-ol (0,2 ml) em DMF (3 ml) e a mistura foi agitada durante 1 hora. [1-Cloro-6-fluoro-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (100 mg) foi adicionado sob N₂, e a mistura foi aquecida em 90°C durante a noite. A mistura foi vertida em 50 ml de água. A mistura foi extraída por acetato de etila (50 ml x 3). A camada orgânica foi evaporada para fornecer [1-Cloro-7-(2-metóxi-etóxi)-6-(tetraidro-furan-3-ilóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina como óleo (100 mg). LC-MS: m/e 419 (MH⁺)

b) Preparação de [1-Isopropóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-6-(tetraidro-furan-3-ilóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

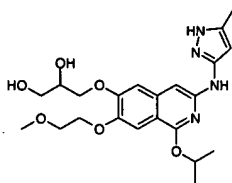


Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado,

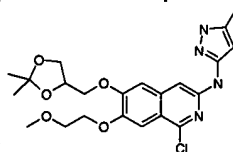
partindo de [1-Cloro-6-fluoro-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e 2-propanol para fornecer [1-Isopropóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-6-(tetraidro-furan-3-ilóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 443 (MH⁺).

5 Exemplo 357

3-[1-Isopropóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ilóxi]-propano-1,2-diol

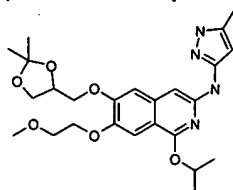


a) Preparação de [1-Cloro-6-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- 10 NaH (150 mg) foi cuidadosamente adicionado a uma solução de (2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (0,3 ml) em DMF (2 ml) e a mistura foi agitada durante 1 hora. [1-Cloro-6-fluoro-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (100 mg) foi adicionado sob N₂, e a mistura foi aquecida em 90°C durante 1 hora. A mistura foi vertida em 50 ml de água. A
- 15 mistura foi extraída por acetato de etila (50 ml x 3). A camada orgânica foi evaporada para fornecer [1-Cloro-6-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina como óleo (100 mg). LC-MS: m/e 463 (MH⁺)

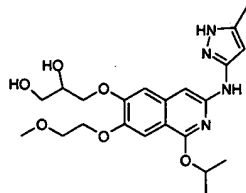
- b) Preparação de [6-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-1-isopropóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina
- 20



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de [1-Cloro-6-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e 2-propanol para for-

necer [6-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-1-isopropóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS m/e 501 (MH^+).

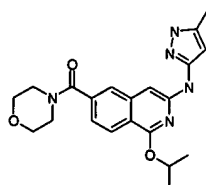
d) Preparação de 3-[1-Isopropóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ilóxi]-propano-1,2-diol



- 5 Uma solução de 30 mg de [6-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-1-isopropóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina em 5 ml de THF e 1 ml de HCl a 1N foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, e enviada para LC-MS preparativa depois neutralizada com $NaHCO_3$. 5 mg de 3-[1-Isopropóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ilóxi]-propano-1,2-diol foram produzidos como sólido. LC-MS: m/e 447 (MH^+).
- 10

Exemplo 358

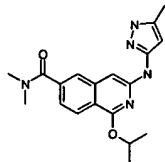
[1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-morfolin-4-il-metanona



- 15 Um frascote de processo de 2,0~5,0 ml foi carregado com 1-isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico (56,2 mg, 1 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4 mg), $Mo(CO)_6$ (26,4 mg), morfolina (26,0 mg), DBU (45 mg), e THF seco (2 ml). O frascote foi imediatamente tampado sob ar e aquecido em $150^\circ C$ durante 15 minutos sob irradiação de microondas. Após resfriamento, a mistura reacional foi filtrada através de uma coluna de sílica gel curta, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi enviado para HPLC preparativa para fornecer 5 mg de [1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-morfolin-4-il-metanona como um sólido amarelo. LC-MS m/e 396 (MH^+)
- 20

25 Exemplo 359

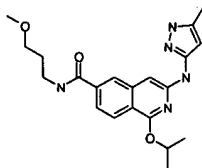
Dimetil-amida ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico



Procedimento similar como descrito no exemplo 358 foi usado, partindo de 1-isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico e hidrocloreto de dimetilamina para fornecer 5 mg de dimetilamida de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico como um sólido amarelo. LC-MS m/e 354 (MH⁺)

Exemplo 360

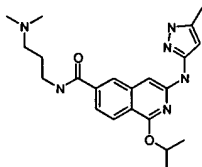
(3-Metóxi-propil)-amida ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico



Procedimento similar como descrito no exemplo 358 foi usado, partindo de 1-isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico e 3-Metóxi-propilamina para fornecer 5 mg de (3-metóxi-propil)-amida de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico como um sólido amarelo. LC-MS m/e 398 (MH⁺)

Exemplo 361

(3-Dimetilamino-propil)-amida de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico

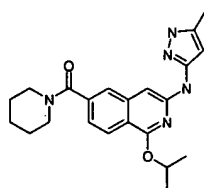


Procedimento similar como descrito no exemplo 358 foi usado, partindo de 1-isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico e N,N-Dimetil-propano-1,3-diamina para

fornecer 5 mg de (3-dimetilamino-propil)-amida de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico como um sólido amarelo. LC-MS m/e 411 (MH⁺)

Exemplo 362

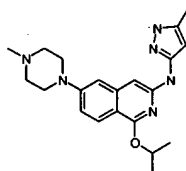
- 5 [1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-piperidin-1-il-metanona



- Procedimento similar como descrito no exemplo 358 foi usado, partindo de 1-isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico e piperidina para fornecer 5 mg de [1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-piperidin-1-il-metanona como um sólido amarelo. LC-MS m/e 394 (MH⁺)
- 10

Exemplo 363

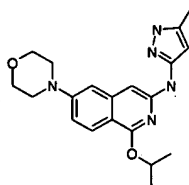
[1-Isopropóxi-6-(4-metil-piperazin-1-il)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- Um frascote de processo de 2,0~5,0 ml foi carregado com 1-isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico (100 mg) em 2 ml de NMP. Excesso de 1-Metil-piperazina foi adicionado à mistura. O frascote foi aquecido em 200°C durante 2 horas sob irradiação de microondas. Após resfriamento, a mistura reacional foi enviada para HPLC preparativa para fornecer 5 mg de [1-Isopropóxi-6-(4-metil-piperazin-1-il)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina como um sólido amarelo. LC-MS m/e 381 (MH⁺)
- 15
- 20

Exemplo 364

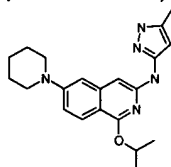
(1-Isopropóxi-6-morfolin-4-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- Procedimento similar como descrito no exemplo 363 foi usado, partindo de 1-isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico e Morfolina para fornecer 5 mg de (1-Isopropóxi-6-morfolin-4-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina como um sólido amarelo. LC-MS m/e 368 (MH⁺)

Exemplo 365

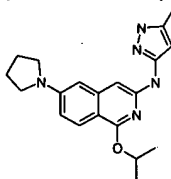
(1-Isopropóxi-6-piperidin-1-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- Procedimento similar como descrito no exemplo 363 foi usado, partindo de 1-isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico e piperidina para fornecer 5 mg de (1-Isopropóxi-6-piperidin-1-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina como um sólido amarelo. LC-MS m/e 366 (MH⁺)

Exemplo 366

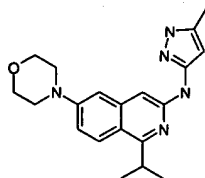
(1-Isopropóxi-6-pirrolidin-1-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- Procedimento similar como descrito no exemplo 363 foi usado, partindo de 1-isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico e Pirrolidina para fornecer 5 mg de (1-Isopropóxi-6-pirrolidin-1-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina como um sólido amarelo. LC-MS m/e 352 (MH⁺)

Exemplo 367

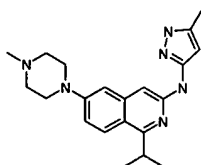
(1-Isopropil-6-morfolin-4-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- Procedimento similar como descrito no exemplo 363 foi usado, partindo de 1-isopropil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico e morfolina para fornecer 5 mg de (1-Isopropil-6-morfolin-4-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina como um sólido amarelo. LC-MS m/e 352 (MH⁺)

Exemplo 368

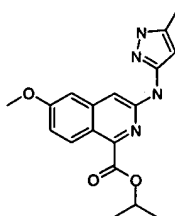
[1-Isopropil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- Procedimento similar como descrito no exemplo 363 foi usado, partindo de 1-isopropil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico e 1-Metil-piperazina para fornecer 5 mg de [1-Isopropil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina como um sólido amarelo. LC-MS m/e 365 (MH⁺)

Exemplo 369

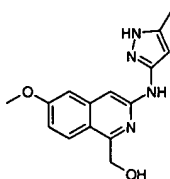
- (6-Metóxi-1-piperidin-1-ilmetil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina
a) Preparação de éster isopropílico de ácido 6-Metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico



- Um frasco secado por forno foi carregado com 8,64 g de (1-Cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina, 0,54 g de Pd(OAc)₂, 1, 2g de dppp, 0,3 g de Pd(PPh₃)₄, 24 g de Cs₂CO₃ em uma solução de 200 ml de i-PrOH e 200 ml de DMF, em seguida evacuado e carregado com três ciclos de CO (4 bar). A mistura foi agitada em temperatura

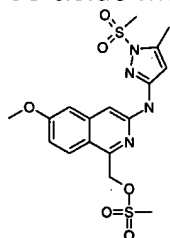
ambiente 2 horas, em 50°C durante 2 horas, em seguida 90°C durante a noite. Após a reação ter concluído, o solvente foi removido, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com água, secado com Na₂SO₄. Após remoção de solvente, o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna sobre sílica gel para fornecer 8,2 g de éster isopropílico de ácido 6-Metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico.

b) Preparação de [6-Metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-metanol



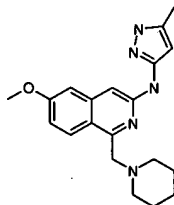
LiAlH₄ (0,67 g) foi adicionado em porções a uma solução de éster isopropílico de ácido 6-Metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico (1,5 g) em 50 ml de THF em 0°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Água gelada foi adicionada cuidadosamente à mistura até nenhum gás ser produzido. O pH da solução foi ajustado para 7~8, e em seguida extraído com acetato de etila três vezes. A camada orgânica foi lavada com NaCl (aquoso) saturado, secada sobre NaSO₄, e concentrada para fornecer o produto cru para a próxima etapa de reação sem outra purificação.

c) Preparação de 3-(1-metanossulfonil-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-metóxi-isoquinolin-1-ilmetil éster de ácido metanossulfônico



MsCl (1,0 g) em 20 ml de CH₂Cl₂ foi adicionado lentamente a uma mistura de [6-Metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-metanol (1,0 g) e Et₃N (1,42 g) em 50 ml de CH₂Cl₂ em 0°C. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, e em seguida lavada com NaHCO₃ (aquoso) saturado e NaCl (aquoso). A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, e concentrada para fornecer o produto cru.

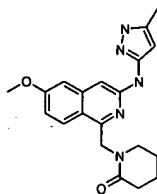
d) Preparação de (6-Metóxi-1-piperidin-1-ilmetil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Um frascote de processo de 2,0~5,0 ml foi carregado com 50 mg de 3-(1-metanossulfonil-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-metóxi-isoquinolin-1-ilmetil éster de ácido metanossulfônico, 50 mg de piperidina, 75 mg de K₂CO₃ em 3 ml de THF/EtOH (1:1). O frascote foi aquecido em 120°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. Após resfriamento, a mistura reacional foi filtrada através de uma coluna de sílica gel curta, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo em MeOH foi enviado para HPLC preparativa para obter 5 mg de (6-Metóxi-1-piperidin-1-ilmetil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina como um sólido amarelo. LC-MS m/e 352 (MH⁺)

Exemplo 370

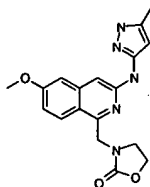
1-[6-Metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilmetil]-piperidin-2-ona



Procedimento similar como descrito no exemplo 369d foi usado, partindo de 3-(1-metanossulfonil-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-metóxi-isoquinolin-1-ilmetil éster de ácido metanossulfônico e Piperidin-2-ona para fornecer 5 mg de 1-[6-Metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilmetil]-piperidin-2-ona como um sólido amarelo. LC-MS m/e 366 (MH⁺)

Exemplo 371

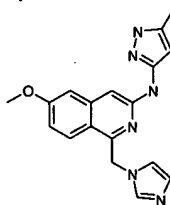
3-[6-Metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona



Procedimento similar como descrito no exemplo 369d foi usado, partindo de 3-(1-metanossulfonil-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-metóxi-isoquinolin-1-ilmetil éster de ácido metanossulfônico e Oxazolidin-2-ona para fornecer 5 mg de 3-[6-Metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona como um sólido amarelo. LC-MS m/e 354 (MH⁺)

Exemplo 372

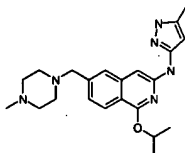
(1-Imidazol-1-ilmetil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 369d foi usado, partindo de 3-(1-metanossulfonil-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-metóxi-isoquinolin-1-ilmetil éster de ácido metanossulfônico e 1H-Imidazol para fornecer 5 mg de (1-Imidazol-1-ilmetil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina como um sólido amarelo. LC-MS m/e 335 (MH⁺)

Exemplo 373

[1-Isopropóxi-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



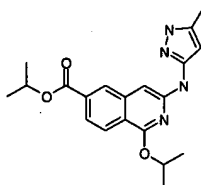
Um frasco secado por forno foi carregado com 20 mg de [1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona e em seguida evacuado e carregado com três ciclos de Ar. Excesso de BH₃/THF foi adicionado em 0°C e a solução foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Após remoção de solvente, o resíduo foi dissolvido em MeOH e foi enviado para HPLC preparativa para obter [1-Isopropóxi-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-

3-il)-amina como um sólido amarelo. LC-MS m/e 395 (MH⁺)

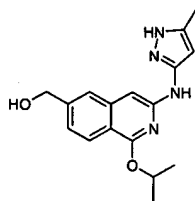
Exemplo 374

Amida de ácido 1-[1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ilmetil]-pirrolidina-2-carboxílico

- 5 a) Preparação de éster isopropílico de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico

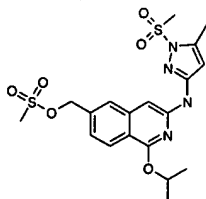


- b) [1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-metanol



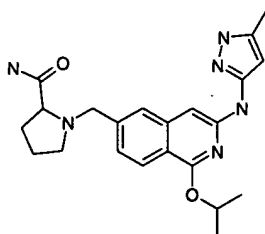
- 10 Procedimento similar como descrito no exemplo em 369b foi usado, partindo de éster isopropílico de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico para fornecer [1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-metanol cru para a próxima etapa sem outra purificação.

- c) Preparação de 1-isopropóxi-3-(1-metanossulfonil-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ilmetil éster de ácido metanossulfônico



- 15 Procedimento similar como descrito no exemplo 369c foi usado, partindo de [1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-metanol para fornecer 1-isopropóxi-3-(1-metanossulfonil-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ilmetil éster de ácido metanossulfônico cru para a próxima etapa sem outra purificação.

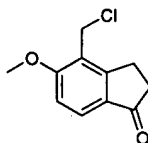
- 20 d) Preparação de amida de ácido 1-[1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ilmetil]-pirrolidina-2-carboxílico



- Uma mistura de 50 mg de 1-isopropóxi-3-(1-metanossulfonil-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ilmetil éster de ácido metanossulfônico, 50 mg de amida de ácido pirrolidina-2-carboxílico e 54 mg de Et₃N em 10 ml de CH₃CN foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Após
- 5 remoção de solvente, o resíduo em MeOH foi enviado para HPLC preparativa para fornecer amida de ácido 1-[1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ilmetil]-pirrolidina-2-carboxílico como um sólido amarelo. LC-MS m/e 409 (MH⁺)

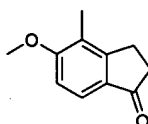
Exemplo 375

- 10 (1-Isopropóxi-6-metóxi-5-metil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina
- a) Preparação de 4-Clorometil-5-metóxi-indan-1-ona



- Cloreto de hidrogênio foi passado em 45°C durante 8 horas, e em seguida em temperatura ambiente durante a noite, através de uma mistura de 5-metóxi-indan-1-ona (16,0 g), paraformaldeído (6,0 g), e cloreto de
- 15 zinco (5,0 g) em ácido hidrocloreto concentrado (15 ml) e ácido acético (50 ml). Água foi em seguida adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano. O produto cru foi purificado por cromatografia de coluna *flash* sobre sílica gel para fornecer 4-Clorometil-5-metóxi-indan-1-ona.

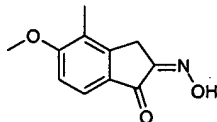
b) 5-Metóxi-4-metil-indan-1-ona



- 20 Um frasco foi carregado com 3,35 g de 4-clorometil-5-metóxi-indan-1-ona, 0,5 g de Pd/C, 2,4 g de Et₃N e 2 g de CH₃COONa em 50 ml de MeOH, e em seguida evacuado e carregado com três ciclos de H₂ (1,2 bar). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura foi

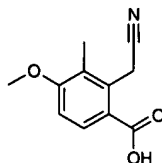
concentrada para fornecer o produto cru sem outra purificação.

c) Preparação de 5-Metóxi-4-metil-indan-1,2-diona-2-oxima



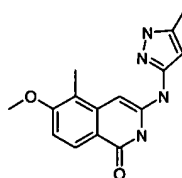
A uma solução de 5-Metóxi-4-metil-indan-1-ona (3,1 g) em Me-OH em 40°C foi adicionado n-butilnitrito (2,5 ml) seguido por HCl concentra-
do (2,3 ml). A solução foi agitada durante 30 minutos durante cujo tempo um
precipitado foi formado. O precipitado foi coletado e secado para produzir o
produto cru como um sólido branco.

d) Preparação de ácido 2-Cianometil-4-metóxi-3-metil-benzóico



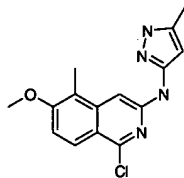
A uma solução de 21 ml de NaOH a 8% foi adicionado 5-Metóxi-
4-metil-indan-1,2-diona-2-oxima (2,2 g). A mistura foi aquecida para 50°C.
Em seguida cloreto de p-toluenossulfonila (2,77 g) foi adicionado em porções
à mistura. A mistura foi aquecida em 80°C durante mais 15 minutos. Após
resfriado para a temperatura ambiente, o precipitado (um pouco) foi removi-
do da mistura. Licor mãe foi acidificado por HCl concentrado para pH = 3-4 e
o precipitado foi formado. O precipitado foi lavado com água e secado para a
próxima reação.

e) Preparação de 6-Metóxi-5-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona



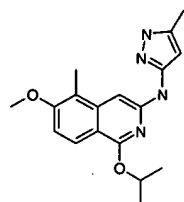
Um frasconete de processo de 10~20 ml foi carregado com 500
mg de ácido 2-Cianometil-4-metóxi-3-metil-benzóico e 5-Metil-1H-pirazol-3-
ilamina em 15 ml de AcOH. O frasconete foi aquecido em 130°C durante 30
minutos sob irradiação de microondas. A maior parte do solvente foi removi-
da sob pressão reduzida, e o resíduo foi vertido em água gelada. O sólido foi
coletado e lavado com água.

f) Preparação de (1-Cloro-6-metóxi-5-metil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Um frasconete de processo de 10~20 ml foi carregado com 500 mg de 6-Metóxi-5-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona em 15 ml de POCl_3 . O frasconete foi aquecido em 150°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. Após resfriamento, POCl_3 foi removido sob pressão reduzida. MeOH foi cuidadosamente adicionado ao resíduo durante o que o precipitado foi formado. O sólido foi coletado como produto cru para a próxima reação.

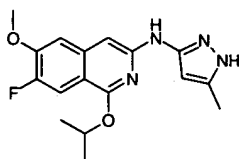
g) Preparação de (1-Isopropóxi-6-metóxi-5-metil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-Cloro-6-metóxi-5-metil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e 2-propanol para fornecer 5 mg de (1-Isopropóxi-6-metóxi-5-metil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina como um sólido amarelo. LC-MS m/e 327 (MH^+)

Exemplo 376

(7-Fluoro-1-isopropóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



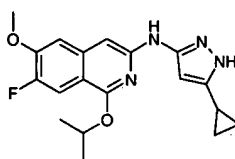
NaH (155 mg) foi adicionado a uma solução de isopropanol (500 mg) em DME (2 ml) e agitado durante 1 hora. 1-Cloro-7-fluoro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (100 mg) (exemplo 9B) foi a-

dicionado à mistura, e a mistura foi aquecida em 180°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. A mistura reacional foi acidificada para pH = 7 com ácido acético e purificada por LC-MS preparativa para fornecer (7-Fluoro-1-isopropóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina.

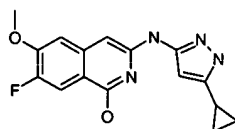
5 LC-MS: m/e 331 (MH⁺)

Exemplo 377

(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-(7-fluoro-1-isopropóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina

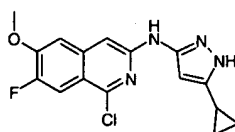


10 a) Preparação de 3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-fluoro-6-metóxi-isoquinolin-1-ol



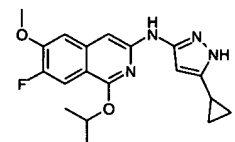
Procedimento similar como descrito no exemplo 9B foi usado, partindo de ácido 2-Cianometil-5-fluoro-4-metóxi-benzóico (1,75 g), 3-amino-5-ciclopropilpirazol, para fornecer 3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-fluoro-6-metóxi-isoquinolin-1-ol. LC-MS: m/e 315 (MH⁺)

15 b) Preparação de (1-Cloro-7-fluoro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-amina



20 Procedimento similar como descrito no exemplo 9B foi usado, partindo de 3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-fluoro-6-metóxi-isoquinolin-1-ol para fornecer (1-Cloro-7-fluoro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 33 (MH⁺)

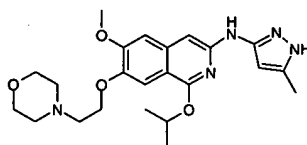
c) Preparação de (5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-(7-fluoro-1-isopropóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 376 foi usado, partindo de isopropanol, (1-Cloro-7-fluoro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer (5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-(7-fluoro-1-isopropóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina. LC-MS: m/e 357 (MH⁺)

Exemplo 378

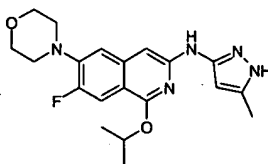
[1-Isopropóxi-6-metóxi-7-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



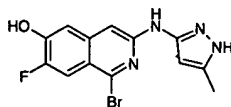
NaH (155 mg) foi adicionado a uma solução de 2-Morfolin-4-il-etanol (2 ml) e agitado durante 1 hora. (7-Fluoro-1-isopropóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (100 mg) foi adicionado à mistura, e a mistura foi aquecida em 180°C durante 1 hora sob irradiação de microondas. A mistura reacional foi acidificada para pH = 7 com ácido acético e purificada por LC-MS preparativa para fornecer [1-Isopropóxi-6-metóxi-7-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (28 mg). LC-MS: m/e 442 (MH⁺)

Exemplo 379

(7-Fluoro-1-isopropóxi-6-morfolin-4-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



a) Preparação de 1-Bromo-7-fluoro-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol

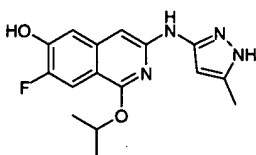


A uma solução de (1-Cloro-7-fluoro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (1,0 g) em 10 ml de ácido acético foi adicionado ácido hidrobromico (1 ml, 40%). A mistura foi aquecida em 160°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. A maior parte do solvente foi removi-

da sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em 100 ml de acetato de etila e lavado com bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e concentrada para fornecer o óleo (0,92 g), que foi usado para a próxima reação sem outra purificação. LC-MS

5 m/e 338 (MH⁺)

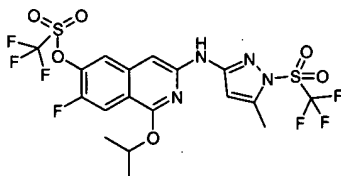
b) Preparação de 7-Fluoro-1-isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol



Procedimento similar como descrito no exemplo 376 foi usado, partindo de 1-Bromo-7-fluoro-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol, isopropanol, para fornecer 7-Fluoro-1-isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol. LC-MS: m/e 317 (MH⁺)

10

c) Preparação de 7-fluoro-1-isopropóxi-3-(5-metil-1-trifluorometanossulfonil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il éster de ácido trifluorometanossulfônico



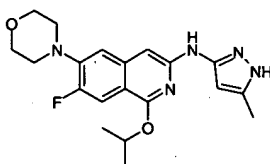
15

7-Fluoro-1-isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ol (75 mg), Et₃N (123 ul) foi dissolvido em 3 ml de CH₂Cl₂. Anidrido trifluoro-metanossulfônico foi adicionado a esta solução em 0°C. Em seguida a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Mais 10 ml de CH₂Cl₂ foram adicionados, e lavados com bicarbonato de sódio saturado, salmoura e secados com sulfato de sódio anidro, concentrados para fornecer o produto cru. Ela foi purificada por cromatografia de coluna (éter de petróleo: acetato de etila = 2:1) para fornecer o produto como sólido marrom 100 mg. (73% de produção) LC-MS: m/e 581 (MH⁺)

20

25

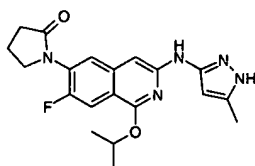
d) Preparação de (7-Fluoro-1-isopropóxi-6-morfolin-4-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



7-Fluoro-1-isopropóxi-3-(5-metil-1-trifluorometanossulfonil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico (100 mg) e morfolina (100 ul) foram adicionados a NMP (1 ml). A mistura foi aquecida em 200°C durante 1 hora sob irradiação de microondas. Ela foi purificada por LC-MS preparativa para fornecer (7-Fluoro-1-isopropóxi-6-morfolin-4-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (26 mg). LC-MS: m/e 386 (MH⁺)

Exemplo 380

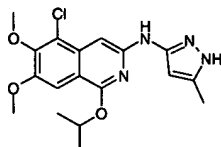
1-[7-Fluoro-1-isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-pirrolidin-2-ona



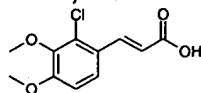
Sob Ar, 7-fluoro-1-isopropóxi-3-(5-metil-1-trifluorometanossulfonil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico (60 mg), pirrolidin-2-ona, Pd₂(dba)₃ (4,8 mg), Xantphos (12 mg) e K₃PO₄ (61,8 mg) foram adicionados a dioxano (5 ml), a mistura foi aquecida em 100°C durante 20 horas. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para fornecer o produto cru. Ela foi purificada por LC-MS preparativa para fornecer 1-[7-Fluoro-1-isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-pirrolidin-2-ona (20 mg). LC-MS: m/e 384 (MH⁺)

Exemplo 381

(5-Cloro-1-isopropóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

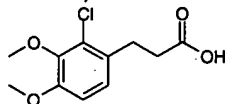


a) Preparação de ácido 3-(2-Cloro-3,4-dimetóxi-fenil)-acrílico



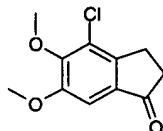
Procedimento similar como descrito no exemplo 9B foi usado, partindo de 2-Cloro-3,4-dimetóxi-benzaldeído e ácido malônico para fornecer ácido 3-(2-Cloro-3,4-dimetóxi-fenil)-acrílico. LC-MS: m/e 241 (M-1)

b) Preparação de ácido 3-(2-Cloro-3,4-dimetóxi-fenil)-propiónico



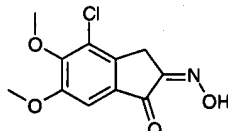
5 Procedimento similar como descrito no exemplo 9B foi usado, partindo de ácido 3-(2-Cloro-3,4-dimetóxi-fenil)-acrílico e Pd-C para fornecer ácido 3-(2-Cloro-3,4-dimetóxi-fenil)-propiónico. LC-MS: m/e 243 (M-1)

c) Preparação de 4-Cloro-5,6-dimetóxi-indan-1-ona



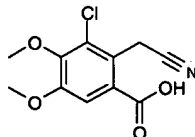
10 Procedimento similar como descrito no exemplo 9B foi usado, partindo de ácido 3-(2-Cloro-3,4-dimetóxi-fenil)-propiónico e ácido metanosulfônico para fornecer 4-Cloro-5,6-dimetóxi-indan-1-ona. LC-MS: m/e 227 (MH⁺)

d) Preparação de 4-Cloro-5,6-dimetóxi-indan-1,2-diona-2-oxima



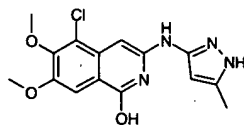
15 Procedimento similar como descrito no exemplo 9B foi usado, partindo de 4-Cloro-5,6-dimetóxi-indan-1-ona e n-butilnitrito para fornecer 4-Cloro-5,6-dimetóxi-indan-1,2-diona-2-oxima. LC-MS: m/e 256 (MH⁺)

e) Preparação de ácido 3-Cloro-2-cianometil-4,5-dimetóxi-benzóico



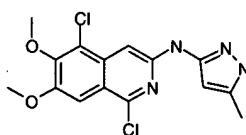
20 Procedimento similar como descrito no exemplo 9B foi usado, partindo de 4-Cloro-5,6-dimetóxi-indan-1,2-diona-2-oxima e cloreto de p-toluenossulfonila para fornecer ácido 3-Cloro-2-cianometil-4,5-dimetóxi-benzóico. LC-MS: m/e 254 (M-1)

f) Preparação de 5-Cloro-6,7-dimetóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ol



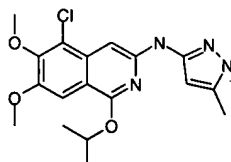
Procedimento similar como descrito no exemplo 9B foi usado, partindo de ácido 3-Cloro-2-cianometil-4,5-dimetóxi-benzóico, 3-amino-5-metilpirazol e ácido acético para fornecer 5-Cloro-6,7-dimetóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ol. LC-MS: m/e 335 (MH⁺)

- 5 g) Preparação de (1,5-Dicloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- Procedimento similar como descrito no exemplo 9B foi usado, partindo de 5-Cloro-6,7-dimetóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ol e POCl₃ para fornecer (1,5-Dicloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 353 (MH⁺)

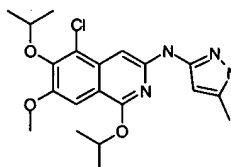
h) Preparação de (5-Cloro-1-isopropóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- Procedimento similar como descrito no exemplo 376 foi usado, partindo de (1,5-Dicloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e isopropanol para fornecer (5-Cloro-1-isopropóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 377 (MH⁺)

Exemplo 382

(5-Cloro-1,6-diisopropóxi-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

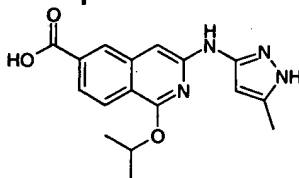


- 20 Procedimento similar como descrito no exemplo 376 foi usado, partindo de (1,5-Dicloro-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-

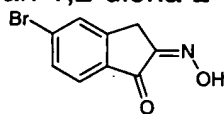
amina e isopropanol para fornecer (5-Cloro-1,6-diisopropóxi-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 405 (MH⁺)

Exemplo 383

Ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico

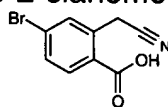


- 5 a) Preparação de 5-Bromo-indan-1,2-diona-2-oxima



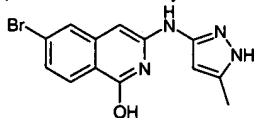
Procedimento similar como descrito no exemplo 9B foi usado, partindo de 5-Bromo-indan-1-ona e n-butilnitrito para fornecer 5-Bromo-indan-1,2-diona-2-oxima. LC-MS: m/e 240 (MH⁺)

- b) Preparação de ácido 4-Bromo-2-cianometil-benzóico



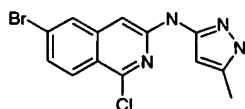
- 10 Procedimento similar como descrito no exemplo 9B foi usado, partindo de 5-Bromo-indan-1,2-diona-2-oxima e cloreto de p-toluenossulfonila para fornecer ácido 4-Bromo-2-cianometil-benzóico. LC-MS: m/e 238 (M-1)

- c) Preparação de 6-Bromo-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ol



- 15 Procedimento similar como descrito no exemplo 9B foi usado, partindo de ácido 4-Bromo-2-cianometil-benzóico, 3-amino-5-metilpirazol e ácido acético para fornecer 6-Bromo-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ol. LC-MS: m/e 319 (MH⁺)

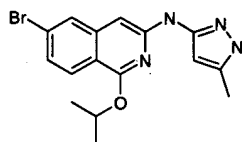
- d) Preparação de (6-Bromo-1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina
20 amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 9B foi usado,

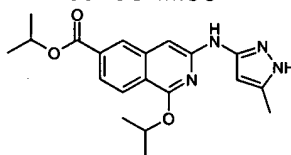
partindo de 6-Bromo-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ol e POCl_3 para fornecer (6-Bromo-1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 337 (MH^+)

- e) Preparação de (6-Bromo-1-isopropóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

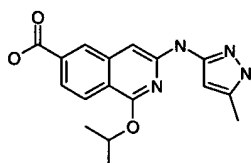


Procedimento similar como descrito no exemplo 376 foi usado, partindo de (6-Bromo-1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e isopropanol para fornecer (6-Bromo-1-isopropóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 361 (MH^+)

- f) Preparação de éster isopropílico de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico



- (6-Bromo-1-isopropóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (100 mg), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6 mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3 mg), DPPP (14 mg), Cs_2CO_3 (230 mg), em isopropanol e DMF (2:1, 60 ml) foram colocados em um aparato Parr. A mistura foi agitada sob 2,10 kg/cm^2 de CO em temperatura ambiente durante 2 horas, em seguida foi aquecida para 50°C durante 2 horas, e 90°C durante 15 horas. O catalisador foi filtrado e o filtrado foi concentrado em vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 98 mg de sólido amarelo (96% de produção). LC-MS: m/e 369 (MH^+)
- g) Preparação de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico

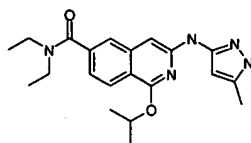


Éster isopropílico de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico (300 mg) foi dissolvido em KOH e MeOH (1:1, 10 ml), a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 ho-

ras, o MeOH foi evaporado e neutralizado com HCl concentrado (PH = 3). O sólido foi coletado para fornecer 240 mg do produto desejado (91% de produção). LC-MS: m/e 325 (M-1)

Exemplo 384

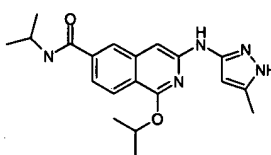
- 5 Dietilamida de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico



- Dietilamina (14 ul) e trietilamina (17 ul) em CH₂Cl₂ (5 ml) foram adicionados a ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico (33 mg), HOBt (18 mg), EDCI (25 mg) em 0°C em
10 ordem. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas e lavada com NaOH a 8%, água e salmoura, secada com sulfato de sódio anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por LC-MS preparativa para fornecer 31 mg de produto como sólido amarelo. (80% de produção). LC-MS: m/e 382 (MH⁺)

15 Exemplo 385

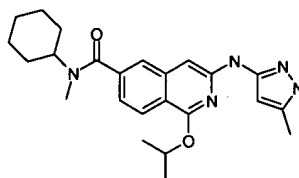
- Isopropilamida de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico



- Procedimento similar como descrito no exemplo 384 foi usado, partindo de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-
20 6-carboxílico e isopropilamina para fornecer isopropilamida de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico. LC-MS: m/e 368 (MH⁺)

Exemplo 386

- 25 Cicloexil-metil-amida de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico

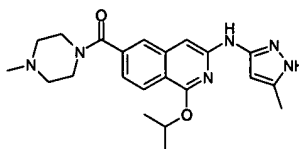


Procedimento similar como descrito no exemplo 384 foi usado, partindo de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico e Cicloexil-metil-amina para fornecer cicloexil-metil-amida de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico.

5 LC-MS: m/e 422 (MH⁺)

Exemplo 387

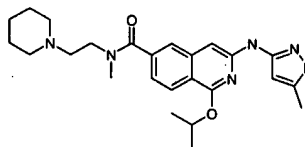
[1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona



10 Procedimento similar como descrito no exemplo 384 foi usado, partindo de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico e 1-Metil-piperazina para fornecer [1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona. LC-MS: m/e 409 (MH⁺)

Exemplo 388

15 Metil-(2-piperidin-1-il-etil)-amida de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico

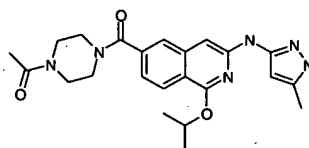


20 Procedimento similar como descrito no exemplo 384 foi usado, partindo de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico e Metil-(2-piperidin-1-il-etil)-amina para fornecer metil-(2-piperidin-1-il-etil)-amida de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico. LC-MS: m/e 451 (MH⁺)

Exemplo 389

1-{4-[1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carbonil]-

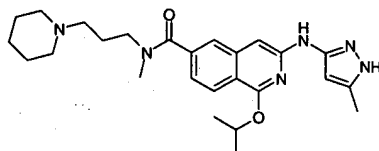
piperazin-1-il}-etanona



- Procedimento similar como descrito no exemplo 384 foi usado, partindo de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico e 1-acetilpiperazina para fornecer 1-{4-[1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona. LC-MS: m/e 437 (MH⁺)

Exemplo 390

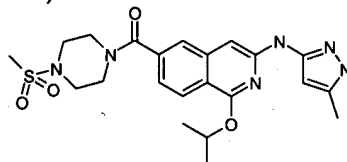
Metil-(3-piperidin-1-il-propil)-amida de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico



- Procedimento similar como descrito no exemplo 384 foi usado, partindo de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico e Metil-(3-piperidin-1-il-propil)-amina para fornecer metil-(3-piperidin-1-il-propil)-amida de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico. LC-MS: m/e 465 (MH⁺)

Exemplo 391

[1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-metanona

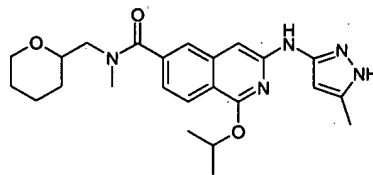


- Procedimento similar como descrito no exemplo 384 foi usado, partindo de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico e 1-Metanossulfonil-piperazina para fornecer [1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-metanona. LC-MS: m/e 473 (MH⁺)

Exemplo 392

Metil-(tetraidro-piran-2-ilmetil)-amida de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-

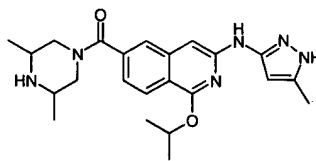
pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico



- Procedimento similar como descrito no exemplo 384 foi usado, partindo de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico e Metil-(tetraidro-piran-2-ilmetil)-amina para fornecer metil-(tetraidro-piran-2-ilmetil)-amida de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico. LC-MS: m/e 438 (MH⁺)

Exemplo 393

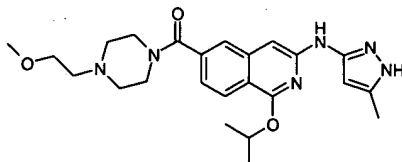
(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-[1-isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-metanona



- Procedimento similar como descrito no exemplo 384 foi usado, partindo de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico e 2,6-Dimetil-piperazina para fornecer (3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-[1-isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-metanona. LC-MS: m/e 423 (MH⁺)

Exemplo 394

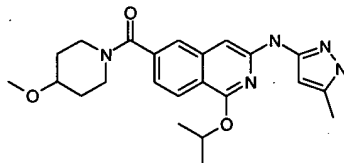
[1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-[4-(2-metóxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona



- Procedimento similar como descrito no exemplo 384 foi usado, partindo de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico e 1-(2-Metóxi-etil)-piperazina para fornecer [1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-[4-(2-metóxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona. LC-MS: m/e 453 (MH⁺)

Exemplo 395

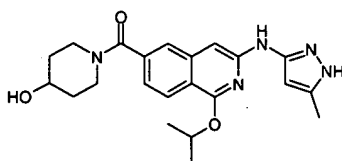
[1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-(4-metóxi-piperidin-1-il)-metanona



Procedimento similar como descrito no exemplo 384 foi usado, partindo de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico e 4-Metóxi-piperidina para fornecer [1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-(4-metóxi-piperidin-1-il)-metanona. LC-MS: m/e 424 (MH⁺)

Exemplo 396

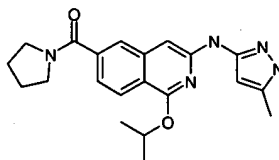
(4-Hidróxi-piperidin-1-il)-[1-isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-metanona



Procedimento similar como descrito no exemplo 384 foi usado, partindo de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico e Piperidin-4-ol para fornecer (4-Hidróxi-piperidin-1-il)-[1-isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-metanona. LC-MS: m/e 410 (MH⁺)

Exemplo 397

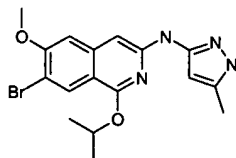
[1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-pirrolidin-1-il-metanona



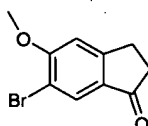
Procedimento similar como descrito no exemplo 384 foi usado, partindo de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico e Pirrolidina para fornecer [1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-pirrolidin-1-il-metanona. LC-MS: m/e 394 (MH⁺)

Exemplo 398

(7-Bromo-1-isopropóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-
amina

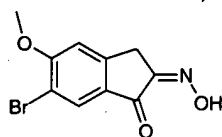


a) Preparação de 6-Bromo-5-metóxi-indan-1-ona



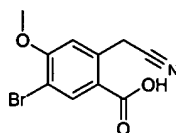
A uma mistura de 5-metóxi-1-inanona (52 g, 0,32 mol), ácido
5 acético (600 ml), e água (2 ml), foi adicionado acetato de sódio (26,32 g,
0,32 mol), seguido por adição gota a gota de bromo (51,36 g, 0,32 mol) em
ácido acético (100 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente du-
rante dois dias. O precipitado resultante foi filtrado e o filtrado foi evaporado.
Em seguida ela foi neutralizada com solução de NaOH, extraída com acetato
10 de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada com
sulfato de sódio e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (petróleo: acetato de etila = 10:1) para fornecer 20 g do
composto desejado. LC-MS: m/e 241 (MH⁺)

b) Preparação de 6-Bromo-5-metóxi-indan-1,2-diona-2-oxima



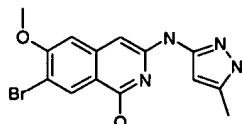
15 Procedimento similar como descrito no exemplo 9B foi usado,
partindo de 6-Bromo-5-metóxi-indan-1-ona e n-butilnitrito para fornecer 6-
Bromo-5-metóxi-indan-1,2-diona-2-oxima. LC-MS: m/e 270 (MH⁺)

c) Preparação de ácido 5-Bromo-2-cianometil-4-metóxi-benzóico



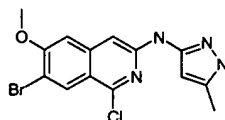
Procedimento similar como descrito no exemplo 9B foi usado,
20 partindo de 6-Bromo-5-metóxi-indan-1,2-diona-2-oxima e cloreto de p-
toluenossulfonila para fornecer ácido 5-Bromo-2-cianometil-4-metóxi-
benzóico. LC-MS: m/e 268 (M-1)

d) Preparação de 7-Bromo-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ol



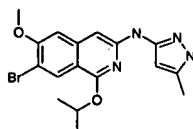
Procedimento similar como descrito no exemplo 9B foi usado, partindo de ácido 5-Bromo-2-cianometil-4-metóxi-benzóico, 3-amino-5-metilpirazol e ácido acético para fornecer 7-Bromo-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ol. LC-MS: m/e 349 (MH⁺)

e) Preparação de (7-Bromo-1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 9B foi usado, partindo de 7-Bromo-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ol e POCl₃ para fornecer (7-Bromo-1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 367 (MH⁺)

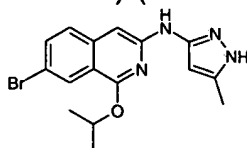
f) Preparação de (7-Bromo-1-isopropóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



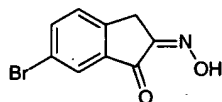
Procedimento similar como descrito no exemplo 376 foi usado, partindo de (7-Bromo-1-cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e isopropanol para fornecer (7-Bromo-1-isopropóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 391 (MH⁺)

Exemplo 399

(7-Bromo-1-isopropóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

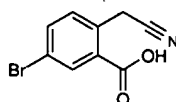


a) Preparação de 6-Bromo-indan-1,2-diona-2-oxima



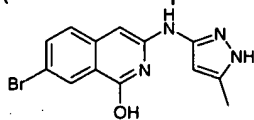
Procedimento similar como descrito no exemplo 9B foi usado, partindo de 6-Bromo-indan-1-ona e n-butilnitrito para fornecer 6-Bromo-indan-1,2-diona-2-oxima. LC-MS: m/e 240 (MH⁺)

b) Preparação de ácido 5-Bromo-2-cianometil-benzóico



5 Procedimento similar como descrito no exemplo 9B foi usado, partindo de 6-Bromo-indan-1,2-diona-2-oxima e cloreto de p-toluenossulfonila para fornecer ácido 5-Bromo-2-cianometil-benzóico. LC-MS: m/e: 238 (M-1)

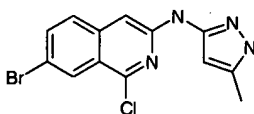
c) Preparação de 7-Bromo-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ol



10 Procedimento similar como descrito no exemplo 9B foi usado, partindo de ácido 5-Bromo-2-cianometil-benzóico, 3-amino-5-metilpirazol e ácido acético para fornecer 7-Bromo-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ol. LC-MS: m/e 319 (MH⁺)

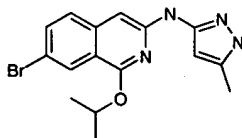
d) Preparação de (7-Bromo-1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-

15 amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 9B foi usado, partindo de 7-Bromo-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ol e POCl₃ para fornecer (7-Bromo-1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 337 (MH⁺)

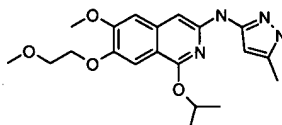
20 e) Preparação de (7-Bromo-1-isopropóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 376 foi usado, partindo de (7-Bromo-1-cloro-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e isopropanol para fornecer (7-Bromo-1-isopropóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 361 (MH⁺)

5 Exemplo 400

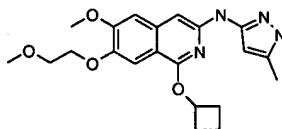
[1-Isopropóxi-6-metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



NaH (0,33 g, 8,25 mmol) foi adicionado a 2-propanol (4 ml) em um frascote de processo de microondas (5 ml), e a mistura foi agitada durante meia hora em temperatura ambiente. [1-Cloro-6-metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (0,3 g, 0,826 mmol) (exemplo 9C) foi em seguida adicionado à mistura, e aquecido em 140°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. A mistura reacional foi neutralizada com ácido acético, e enviada para LC-MS preparativa. 130 mg de 1-isopropóxi-6-metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina foram produzidos. LC-MS: m/e 387 (MH⁺).

Exemplo 401

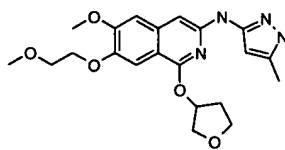
[1-Ciclobutóxi-6-metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 400 foi usado, partindo de ciclobutanol e [1-Cloro-6-metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-Ciclobutóxi-6-metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 399 (MH⁺).

25 Exemplo 402

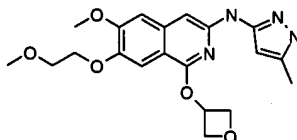
[6-Metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-1-(tetraidro-furan-3-ilóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- Procedimento similar como descrito no exemplo 400 foi usado, partindo de 3-hidróxi-tetraidrofurano e [1-Cloro-6-metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [6-Metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-1-(tetraidro-furan-3-ilóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 415 (MH⁺).

Exemplo 403

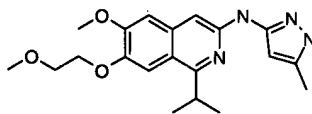
[6-Metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-1-(oxetan-3-ilóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



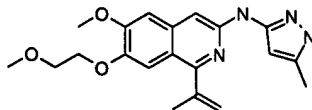
- Procedimento similar como descrito no exemplo 400 foi usado, partindo de oxetan-3-ol e [1-Cloro-6-metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [6-Metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-1-(oxetan-3-ilóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 401 (MH⁺).

Exemplo 404

- [1-Isopropil-6-metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



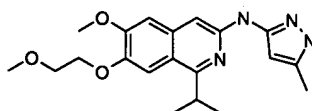
a) Preparação de [1-Isopropenil-6-metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- Uma mistura de [1-Cloro-6-metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (150 mg), pinacol éster de ácido borônico de isopropenila (70 µl), Na₂CO₃ (70 mg), Tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (10 mg), DMF (0,5 ml) e água (0,5 ml) foi aquecida em 180°C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. Após a reação ter finalizado, a mistura

reacional foi purificada por LC-MS preparativa para fornecer [1-Isopropenil-6-metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (120 mg). LC-MS: m/e 369 (MH⁺).

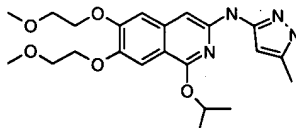
b) Preparação de [1-Isopropil-6-metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Uma mistura de [1-Isopropenil-6-metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (120 mg) e Pt/C a 10% (12 mg) foi selada em frasco de pressão elevada sob 2,81 kg/cm² de H₂ e agitada durante a noite em temperatura ambiente. Em seguida a mistura foi filtrada e a camada orgânica foi concentrada para fornecer [1-Isopropil-6-metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: 371 (MH⁺)

Exemplo 405

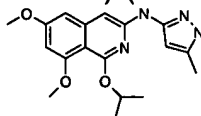
[1-Isopropóxi-6,7-bis-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 400 foi usado, partindo de álcool isopropílico e [1-Cloro-6,7-bis-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (Exemplo 9E) para fornecer [1-Isopropóxi-6,7-bis-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 431 (MH⁺).

Exemplo 406

Isopropóxi-6,8-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

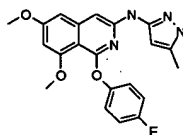


Procedimento similar como descrito no exemplo 400 foi usado, partindo de álcool isopropílico e (1-Cloro-6,8-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (exemplo 9F) para fornecer (1-Isopropóxi-6,8-

dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 343 (MH⁺).

Exemplo 407

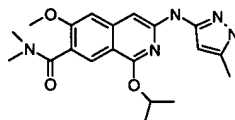
[1-(4-Fluoro-fenóxi)-6,8-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-
5 amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 400 foi usado, partindo de 4-Fluorofenol e (1-Cloro-6,8-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-(4-Fluoro-fenóxi)-6,8-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 395 (MH⁺).

10 Exemplo 408

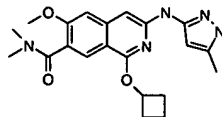
Dimetilamida de ácido 1-Isopropóxi-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carboxílico



Procedimento similar como descrito no exemplo 400 foi usado, partindo de álcool isopropílico e dimetilamida de ácido 1-Cloro-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carboxílico (exemplo 9 G) para fornecer dimetilamida de ácido 1-Isopropóxi-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carboxílico. LC-MS: m/e 384 (MH⁺).

Exemplo 409

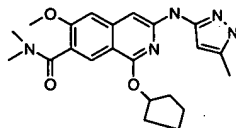
Dimetilamida de ácido 1-Ciclobutóxi-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carboxílico



Procedimento similar como descrito no exemplo 400 foi usado, partindo de ciclobutanol e dimetilamida de ácido 1-Cloro-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carboxílico para fornecer dimetilamida de ácido 1-Ciclobutóxi-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-
25 7-carboxílico, LC-MS: m/e 396 (MH⁺).

Exemplo 410

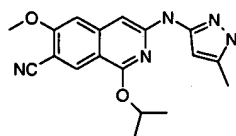
Dimetilamida de ácido 1-Ciclopentilóxi-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carboxílico



- Procedimento similar como descrito no exemplo 400 foi usado, partindo de ciclopentanol e dimetilamida de ácido 1-Cloro-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carboxílico para fornecer dimetilamida de ácido 1-Ciclopentilóxi-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carboxílico, LC-MS: m/e 410 (MH⁺).

Exemplo 411

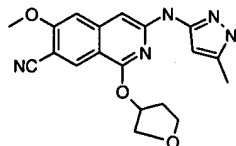
- 10 Isopropóxi-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carbonitrilo



- Procedimento similar como descrito no exemplo 400 foi usado, partindo de álcool isopropílico e 1-Cloro-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carbonitrilo (exemplo 9H) para fornecer 1-Isopropóxi-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carbonitrilo. LC-MS: m/e 338 (MH⁺).

Exemplo 412

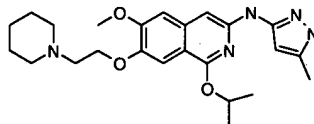
6-Metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-(tetraidro-furan-3-ilóxi)-isoquinolina-7-carbonitrilo



- 20 Procedimento similar como descrito no exemplo 400 foi usado, partindo de 3-hidróxi-tetraidrofurano e 1-Cloro-6-metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carbonitrilo para fornecer 6-Metóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-(tetraidro-furan-3-ilóxi)-isoquinolina-7-carbonitrilo. LC-MS: m/e 366 (MH⁺).

- 25 Exemplo 413

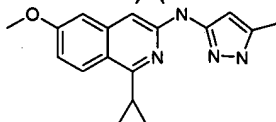
[1-Isopropóxi-6-metóxi-7-(2-piperidin-1-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 378 foi usado, partindo de 2-Piperidin-1-il-etanol e (7-Fluoro-1-isopropóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina para fornecer [1-Isopropóxi-6-metóxi-7-(2-piperidin-1-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 440 (MH⁺).

Exemplo 414

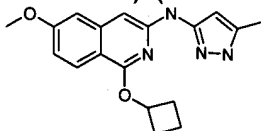
(1-Ciclopropil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



A uma mistura de (1-Cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (0,2887 g, 1 mmol), ácido borônico de ciclopila (0,1718 g, 2 mmol), PdCl₂ (0,0177 g, 10% mmol), e K₃PO₄ (0,5307 g, 2,5 mmol) sob Argônio foram adicionados Dioxano/ H₂O = 10:1 (1 ml) e P(tBu)₃ (20% mmol). A mistura foi aquecida para 130°C e agitada durante a noite. O produto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 2,5 mg de sólido. LC-MS: m/e 295 (MH⁺).

Exemplo 415

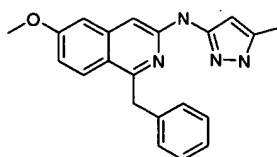
(1-Ciclobutóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 10 foi usado, partindo de (1-Cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e ciclobutanol para fornecer (1-Ciclobutóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 325 (MH⁺).

Exemplo 416

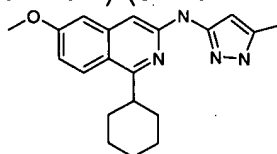
(1-Benzil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



A uma solução de (1-Cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (0,2543 g, 1 equivalente) em THF seco (2 ml) e NMP (0,2 ml) sob Argônio foi adicionado $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (acac = acetilacetato) (46,8 mg, 0,15 equivalente). A mistura foi agitada durante 10 minutos, e em seguida cloreto de Benzilmagnésio (2M em THF, 0,792 ml, 1,8 equivalente) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O produto foi purificado por HPLC para fornecer 11,5 mg de sólido. LC-MS: m/e 345 (MH^+).

Exemplo 417

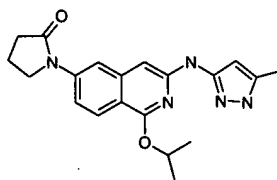
10 (1-Cicloexil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



Procedimento similar como descrito no exemplo 416 foi usado, partindo de (1-Cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e brometo de cicloexilmagnésio para fornecer (1-Cicloexil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 337 (MH^+).

15 Exemplo 418

1-[1-Isopropóxi-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-pirrolidin-2-ona

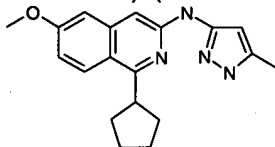


A uma mistura de (6-bromo-1-isopropóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (0,1882 g, 0,5 mmol, 1 equivalente), 1H-prrolidin-2-ona (1,2 equivalente), Xantphos (15% equivalente), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10% equivalente), Cs_2CO_3 (1,5 equivalente) sob Argônio foi adicionado dioxano seco (1,5 ml). A mistura foi aquecida em 125°C durante a noite. O produto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 5,0 mg de sólido. LC-MS: m/e

366 (MH⁺).

Exemplo 419

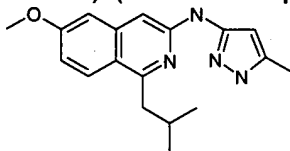
(1-Ciclopentil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- 5 Procedimento similar como descrito no exemplo 416 foi usado, partindo de (1-Cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e brometo de ciclopentil-magnésio para fornecer (1-Ciclopentil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 323 (MH⁺).

Exemplo 420

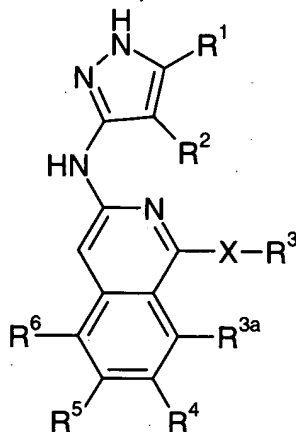
(1-Isobutil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



- 10 Procedimento similar como descrito no exemplo 416 foi usado, partindo de (1-Cloro-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina e brometo de isobutil-magnésio para fornecer (1-Isobutil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina. LC-MS: m/e 311 (MH⁺).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula I,



fórmula I,

em que

- 5 R¹ é hidrogênio, alquila ou cicloalquila;
 R² é hidrogênio ou alquila, preferivelmente hidrogênio;
 R³ é a) alquila não substituída,
 b) alquila que é substituída uma ou duas vezes com -C(O)O-alquila, heteroarila, fenila, heterociclila ou cicloalquila,
 10 c) alquila em que um ou vários grupos -CH₂- são substituídos por oxigênio,
 d) arila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com halogênio, alquila, alquila halogenada, alcóxi halogenado, ciano, -C(O)-alquila, -NH-C(O)-alquila, -C(O)OH, -C(O)O-alquila, alcóxi não substituído ou
 15 alcóxi substituído por heterociclila ou -NR₂,
 e) heteroarila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes com alquila,
 f) cicloalquila, ou
 g) heterociclila;
 20 R^{3a} é hidrogênio, alquila ou alcóxi;
 R⁴ é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio, ciano, -C(O)NR₂, -(CH₂)_n-Y-R⁷ ou -Z-R⁸;
 R⁵ é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio, ciano, -C(O)NR₂, -(CH₂)_n-Y-R⁷ ou -Z-R⁸;

- R^6 é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio ou ciano;
ou alternativamente
 R^5 e R^6 podem formar juntamente com os átomos de carbono aos quais eles são ligados um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros;
- 5 X é uma ligação simples, -NR-, -O-, -S-, -C(O)- ou -C(O)NR-; e
Y é -O-, -NR-, -S-, -S(O)₂NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)O- ou -C(O)NR-;
Z é -C(O)-, -O-, uma ligação simples ou alquilenos;
 R^7 é cicloalquila; ou alquila que é opcionalmente substituída uma ou várias vezes por alcóxi, hidróxi, alquilsulfonila, heterociclila ou -NR₂;
- 10 R^8 é heterociclila;
R é hidrogênio ou alquila;
n é 0, 1, 2 ou 3;
e todos os sais farmacologicamente aceitáveis destes.
- 15 R^3 é 2. Compostos de acordo com a reivindicação 1, em que alquila não substituída, cicloalquila ou heterociclila.
3. Compostos de acordo com a reivindicação 1, em que
 R^3 é alquila não substituída, cicloalquila ou heterociclila; e
X é uma ligação simples ou -O-.
- 20 R^3 é 4. Compostos de acordo com a reivindicação 1, em que alquila não substituída ou cicloalquila; e
X é uma ligação simples ou -O-.
- R^3 é 5. Compostos de acordo com a reivindicação 1, em que alquila não substituída.
- 25 R^3 é 6. Compostos de acordo com a reivindicação 1 em que, alquila não substituída; e
X é uma ligação simples ou -O-.
- R^3 é 7. Compostos de acordo com a reivindicação 1, em que alquila não substituída; e
X é uma ligação simples.
- 30 R^3 é 8. Compostos de acordo com a reivindicação 1, em que alquila não substituída; e
X é -O-.

9. Compostos de acordo com a reivindicação 1 selecionados do grupo consistindo em:

- (1-Isopropil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (5-Ciclopropil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-isopropil-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-amina
- 5 [1-Isopropil-6-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-Isopropil-6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (3-Metóxi-propil)-amida de ácido 1-Isopropil-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico;
- 10 1-{4-[1-Isopropil-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona;
- (1-Isopropil-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1-Isopropil-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1-Etil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 15 (8-Isopropil-2,3-diidro-1,4-dioxa-7-aza-fenantren-6-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina ;
- (1-Isopropil-6-morfolin-4-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-Isopropil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 20 [1-Isopropil-6-metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1-Isobutil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-fenil-isoquinolin-3-il)-amina;
- [1-(4-Fluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 25 4-[3-(5-Metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo;
- [1-(4-Metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-[1-(4-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-amina;
- (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-*p*-tolil-isoquinolin-3-il)-amina;
- [1-(4-Cloro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 30 [1-(3-Cloro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-(3-Fluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 3-[3-(5-Metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo;

- [1-(3-Metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-[1-(3-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-amina;
 (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-*m*-tolil-isoquinolin-3-il)-amina;
 1-{3-[3-(5-Metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona;
 5 1-{4-[3-(5-Metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona;
 [1-(2-Fluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2-Metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2,4-Difluoro-fenil)-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 10 (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-naftalen-2-il-isoquinolin-3-il)-amina;
 [1-(4-*terc*-Butil-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2,4-Difluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3,4-Difluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3,4-Dimetóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 15 *N*-{4-[3-(5-Metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-acetamida;
 (6-Metóxi-1-fenil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Fluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 4-[6-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo;
 [1-(4-Etóxi-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 20 [6-Metóxi-1-(4-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 (6-Metóxi-1-*p*-tolil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Cloro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3-Cloro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 25 [1-(3-Fluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 3-[6-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo;
 [6-Metóxi-1-(3-metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [6-Metóxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 30 (6-Metóxi-1-*m*-tolil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 1-{3-[6-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona;
 1-{4-[6-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona;

- [1-(2-Fluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [6-Metóxi-1-(2-metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (6-Metóxi-1-naftalen-2-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-*terc*-Butil-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 5 [1-(2,4-Difluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3,4-Difluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3,4-Dimetóxi-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
N-{4-[6-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-
 10 acetamida;
 [1-(2-Fluoro-fenil)-5-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [5-Metóxi-1-(3-metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 3-[5-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo;
 (5-Metóxi-1-fenil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 15 [1-(2-Fluoro-fenil)-7-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [7-Metóxi-1-(3-metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 3-[7-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo;
 (7-Metóxi-1-fenil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2,4-Difluoro-fenil)-5-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 20 [1-(2,4-Difluoro-fenil)-7-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2-Fluoro-fenil)-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 [6,7-Dimetóxi-1-(3-metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 25 (6,7-Dimetóxi-1-fenil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2-Fluoro-fenil)-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 [5,6-Dimetóxi-1-(3-metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 30 (5,6-Dimetóxi-1-fenil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (1-Fenil-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2-Metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

- (1*H*-Pirazol-3-il)-[1-(4-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-amina;
 [1-(3-Fluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 Éster etílico de ácido 3-[3-(1*H*-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzóico;
 [1-(4-Fluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 5 [1-(3-Metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 Ácido 4-[3-(1*H*-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzóico;
 [1-(2-Fluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3,4-Difluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2,4-Difluoro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 10 (1*H*-Pirazol-3-il)-[1-(3-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-amina;
 (1-Naftalen-2-il-isoquinolin-3-il)-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 3-[3-(1*H*-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo;
 (1*H*-Pirazol-3-il)-(1-*p*-tolil-isoquinolin-3-il)-amina;
 (1*H*-Pirazol-3-il)-(1-*m*-tolil-isoquinolin-3-il)-amina;
 15 [1-(4-*terc*-Butil-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 1-{4-[3-(1*H*-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona;
 1-{3-[3-(1*H*-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona;
 [1-(4-Cloro-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3,4-Dimetóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 20 [1-(4-Etóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 4-[3-(1*H*-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo;
N-{4-[3-(1*H*-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-acetamida;
 (6-Metóxi-1-fenil-isoquinolin-3-il)-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Fluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 25 1-{3-[6-Metóxi-3-(1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona;
 1-{4-[6-Metóxi-3-(1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-etanona;
 [1-(2-Fluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 [6-Metóxi-1-(3-metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 [6-Metóxi-1-(4-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 30 [1-(4-Cloro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 3-[6-Metóxi-3-(1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo;
 [6-Metóxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;

- [1-(2,4-Difluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3,4-Difluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3,5-Difluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [6-Metóxi-1-(2-metóxi-fenil)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 5 (6-Metóxi-1-*p*-tolil-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3-Fluoro-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (6-Metóxi-1-naftalen-2-il-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Etóxi-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (6-Metóxi-1-*m*-tolil-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 10 [1-(3,4-Dimetóxi-fenil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
N-{4-[6-Metóxi-3-(1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-acetamida;
 (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-[6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-1-fenil-isoquinolin-3-il]-
 amina;
 [1-(3-Metóxi-fenil)-6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-
 15 3-il)-amina;
 [1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-
 morfolin-4-il-metanona;
 (3-Metóxi-propil)-amida de ácido 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-
 ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico;
 20 [1-(2,4-Difluoro-fenil)-6-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-
 il)-amina;
 3-[5,6-Dimetóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo;
 3-[6,7-Dimetóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-benzonitrilo;
 {6-Metóxi-1-[3-(2-morfolin-4-il-etóxi)-fenil]-isoquinolin-3-il}-(5-metil-1 *H*-pirazol-
 25 3-il)-amina;
 {5-Metóxi-1-[3-(2-morfolin-4-il-etóxi)-fenil]-isoquinolin-3-il}-(5-metil-1 *H*-pirazol-
 3-il)-amina;
 [1-(4-Fluoro-fenóxi)-6-isopropóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 30 {1-[3-(2-Dimetilamino-etóxi)-fenil]-isoquinolin-3-il}-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 (6-Metóxi-1-piridin-4-il-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

- (6-Metóxi-1-piridin-3-il-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [6-Metóxi-1-(1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-[1-(4-metil-tiofen-3-il)-isoquinolin-3-il]-amina;
 (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-amina;
 5 (1-Benzo[*b*]tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-piridin-3-il-isoquinolin-3-il)-amina;
 (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-piridin-4-il-isoquinolin-3-il)-amina;
 (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-[1-(1 *H*-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-amina;
 (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-[1-(1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-amina;
 10 [6-Metóxi-1-(1 *H*-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [6-Metóxi-1-(4-metil-tiofen-3-il)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 (6-Metóxi-1-tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (1-Benzo[*b*]tiofen-3-il-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 15 amina;
N-{4-[6-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il-amino)-isoquinolin-1-il]-fenil}-
 acetamida;
 (6-Metóxi-1-piridin-3-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (6-Metóxi-1-piridin-4-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 20 [6-Metóxi-1-(1 *H*-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [6-Metóxi-1-(1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 [5-Metóxi-1-(1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 25 (5-Metóxi-1-piridin-3-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (5-Metóxi-1-tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [7-Metóxi-1-(1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 (7-Metóxi-1-piridin-3-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 30 (7-Metóxi-1-tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (1-Benzo[*b*]tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (1 *H*-Pirazol-3-il)-(1-tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-amina;

- (1*H*-Pirazol-3-il)-[1-(1*H*-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-amina;
 [1-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 (1*H*-Pirazol-3-il)-(1-piridin-3-il-isoquinolin-3-il)-amina;
 (1*H*-Pirazol-3-il)-(1-piridin-4-il-isoquinolin-3-il)-amina;
 5 (6-Metóxi-1-tiofen-3-il-isoquinolin-3-il)-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 [6-Metóxi-1-(4-metil-tiofen-3-il)-isoquinolin-3-il]-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 (1-Benzo[*b*]tiofen-3-il-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 (6-Metóxi-1-piperidin-1-ilmetil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 1-[6-Metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilmetil]-piperidin-2-
 10 ona;
 3-[6-Metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilmetil]-oxazolidin-
 2-ona;
 (6-Metóxi-1-pirazol-1-ilmetil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 (1-Benzil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 15 (1-Ciclopropil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 (1-Cicloexil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 (1-Ciclopentil-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
 N^1 -Benzil- N^3 -(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina;
 N^3 -(5-Metil-1*H*-pirazol-3-il)- N^1 -((*R*)-1-fenil-etil)-isoquinolina-1,3-diamina;
 20 4-[6-Metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilamino]-
 benzonitrilo;
 4-[3-(5-Metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilamino]-benzonitrilo;
 N^1 -(4-Bromo-fenil)-6-metóxi- N^3 -(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-
 diamina;
 25 N^1 -(4-Cloro-fenil)-6-metóxi- N^3 -(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-
 diamina;
 N^1 -(4-Fluoro-fenil)-6-metóxi- N^3 -(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-
 diamina;
 4-[6,7-Dimetóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilamino]-
 30 benzonitrilo;
 4-[5,6-Dimetóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilamino]-
 benzonitrilo;

- N^1 -(4-Butóxi-fenil)- N^3 -(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina;
 N^1 -(4-Butóxi-fenil)-6-metóxi- N^3 -(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina;
 N^1 -(4-Butóxi-fenil)-6-metóxi- N^3 -(1 *H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina;
5 N^1 -(3,4-Dimetóxi-fenil)- N^3 -(1 *H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina;
 N^1 -(3,5-Dimetóxi-fenil)- N^3 -(1 *H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina;
 N^1 -(3-Etil-fenil)- N^3 -(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina;
 N^1 -(3-Etil-fenil)-6-metóxi- N^3 -(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina;
 N^1 -(3-Cloro-fenil)- N^3 -(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina;
10 N^1 -(3-Cloro-fenil)-6-metóxi- N^3 -(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina;
 N^1 -(3-Etil-fenil)-6-metóxi- N^3 -(1 *H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina;
4-[5-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilamino]-benzonitrilo;
15 4-[7-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilamino]-benzonitrilo;
 N^3 -(5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)- N^1 -fenil-isoquinolina-1,3-diamina;
 N^1 -(4-Butóxi-fenil)- N^3 -(1 *H*-pirazol-3-il)-isoquinolina-1,3-diamina;
 N^3 -(5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)- N^1 -piridin-4-il-isoquinolina-1,3-diamina;
20 6-Metóxi- N^3 -(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)- N^1 -piridin-4-il-isoquinolina-1,3-diamina;
 N^3 -(1 *H*-Pirazol-3-il)- N^1 -piridin-4-il-isoquinolina-1,3-diamina;
6-Metóxi- N^3 -(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)- N^1 -piridin-2-il-isoquinolina-1,3-diamina;
 N^3 -(1 *H*-Pirazol-3-il)- N^1 -piridin-2-il-isoquinolina-1,3-diamina;
 N^3 -(5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)- N^1 -piridin-3-il-isoquinolina-1,3-diamina;
25 6-Metóxi- N^3 -(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)- N^1 -piridin-3-il-isoquinolina-1,3-diamina;
(1-Benzilóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
{1-[2-(2-Etóxi-etóxi)-etóxi]-isoquinolin-3-il}-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
(5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-[1-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-amina;
(5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-[1-(2-piperidin-1-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-amina;
30 (1-Benzilóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
[6-Metóxi-1-(2-piperidin-1-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

- {1-[2-(2-Etóxi-etóxi)-etóxi]-6-metóxi-isoquinolin-3-il}-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [6-Metóxi-1-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 5 [1-(4-Metóxi-fenóxi)-5-metil-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1,6,7-trimetóxi-isoquinolin-3-il)-amina;
- (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1,5,6-trimetóxi-isoquinolin-3-il)-amina;
- (1-Benzilóxi-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- {1-[2-(2-Etóxi-etóxi)-etóxi]-isoquinolin-3-il}-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 10 (1-Benzilóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1-Ciclopropilmetóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1-Metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1-Isobutóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 15 (1-Isopropóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1,6-Dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1-Isobutóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1-Isopropóxi-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1-Isopropóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 20 (1-Isopropóxi-5-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1,5-Dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1-Isopropóxi-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1,7-Dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1-Metóxi-5-metil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 25 (1-Isopropóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1-Etóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1-Isopropóxi-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1-Metóxi-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1-Isobutóxi-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 30 (1-Isobutóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1-Isopropóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (5-Ciclopropil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-etóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-amina;

- (5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-(1-isopropóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-amina;
- [1-Isopropóxi-6-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
- 5 [1-Isopropóxi-6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1-Isopropóxi-5-metil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-Isopropóxi-7-metóxi-6-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
- 10 [1-Isopropóxi-7-metóxi-6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-Isopropóxi-7-metóxi-6-(tetraidro-piran-4-ilóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
- (3-Metóxi-propil)-amida de ácido 1-Isopropóxi-7-metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico;
- 15 [1-Isopropóxi-7-metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-morfolin-4-il-metanona;
- Dimetilamida de ácido 1-Isopropóxi-7-metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico;
- 20 (8-Isopropóxi-2,3-diidro-1,4-dioxa-7-aza-fenantren-6-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina ;
- [1,6-Dietóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1,6-Diisopropóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
- 25 [1-Isopropóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-6-(tetraidro-furan-3-ilóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
- 3-[1-Isopropóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ilóxi]-propano-1,2-diol;
- [1-Isopropóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-morfolin-4-il-metanona;
- 30 Dimetilamida de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico;

- (3-Metóxi-propil)-amida de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico;
- (3-Dimetilamino-propil)-metil-amida de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico;
- 5 [1-Isopropóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-piperidin-1-il-metanona;
- [1-Isopropóxi-6-(4-metil-piperazin-1-il)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1-Isopropóxi-6-morfolin-4-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
- 10 (1-Isopropóxi-6-piperidin-1-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1-Isopropóxi-6-pirrolidin-1-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-Isopropóxi-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
- Amida de ácido (S)-1-[1-Isopropóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-ilmetil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 (1-Isopropóxi-6-metóxi-5-metil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
- (7-Fluoro-1-isopropóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
- 20 (5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-(7-fluoro-1-isopropóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-amina;
- [1-Isopropóxi-6-metóxi-7-(2-morfolin-4-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
- (7-Fluoro-1-isopropóxi-6-morfolin-4-il-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
- 25 1-[7-Fluoro-1-isopropóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-pirrolidin-2-ona;
- (5-Cloro-1-isopropóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
- 30 (5-Cloro-1,6-diisopropóxi-7-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
- (6-Bromo-1-isopropóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;

- Dietilamida de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico;
- Isopropilamida de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico;
- 5 Cicloexil-metil-amida de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico;
[1-Isopropóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona;
- Metil-(2-piperidin-1-il-etil)-amida de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico;
- 10 1-{4-[1-Isopropóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona;
- Metil-(3-piperidin-1-il-propil)-amida de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico;
- 15 [1-Isopropóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-metanona;
- Metil-(tetraidro-piran-2-ilmetil)-amida de ácido 1-Isopropóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-6-carboxílico;
- (3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-[1-isopropóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-metanona;
- 20 [1-Isopropóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-[4-(2-metóxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona;
- [1-Isopropóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-(4-metóxi-piperidin-1-il)-metanona;
- 25 (4-Hidróxi-piperidin-1-il)-[1-isopropóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-metanona;
- [1-Isopropóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-pirrolidin-1-il-metanona;
- (7-Bromo-1-isopropóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
- 30 (7-Bromo-1-isopropóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-Isopropóxi-6-metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1*H*-pirazol-

- 3-il)-amina;
- [1-Isopropóxi-6,7-bis-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (1-Isopropóxi-6,8-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 5 Dimetilamida de ácido 1-Isopropóxi-6-metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carboxílico;
- 1-Isopropóxi-6-metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carbonitrilo;
- [1-Isopropóxi-6-metóxi-7-(2-piperidin-1-il-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 10 1-[1-Isopropóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-pirrolidin-2-ona;
- [1-(4-Metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-amina;
- 15 [1-(4-Fluoro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-*p*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina;
- 4-[3-(5-Metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo;
- [1-(4-Cloro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-*m*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina;
- 20 [1-(3-Fluoro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-(3-Cloro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-(3-Metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-*o*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina;
- [1-(2-Fluoro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 25 [1-(2-Cloro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-(2-Metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 3-[3-(5-Metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo;
- (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-[1-(3-trifluorometil-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-amina;
- [6-Metóxi-1-(4-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (6-Metóxi-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 30 [1-(4-Fluoro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (6-Metóxi-1-*p*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

- 4-[6-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo;
 [1-(4-Cloro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (6-Metóxi-1-*m*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3-Fluoro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 5 [1-(3-Cloro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [6-Metóxi-1-(3-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (6-Metóxi-1-*o*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2-Fluoro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2-Cloro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 10 [1-(4-Metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
N-{4-[6-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-
 acetamida;
N-{4-[3-(5-Metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida;
N-{4-[5-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-
 15 acetamida;
N-{4-[7-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-
 acetamida;
 [5-Metóxi-1-(4-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (5-Metóxi-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 20 [1-(4-Fluoro-fenóxi)-5-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (5-Metóxi-1-*p*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 4-[5-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo;
 [1-(4-Cloro-fenóxi)-5-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [7-Metóxi-1-(4-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 25 (7-Metóxi-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Fluoro-fenóxi)-7-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
N-{4-[6-Metóxi-3-(1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida;
 4-[7-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo;
 [1-(4-Cloro-fenóxi)-7-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 30 (5-Metil-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Fluoro-fenóxi)-5-metil-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(5-metil-1-*p*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina;

- [1-(4-Cloro-fenóxi)-5-metil-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (6,7-Dimetóxi-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Fluoro-fenóxi)-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 5 *N*-{4-[3-(1 *H*-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida;
N-{4-[6,7-Dimetóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida;
 (5,6-Dimetóxi-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Fluoro-fenóxi)-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
- 10 amina;
 4-[5,6-Dimetóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo;
 [1-(4-Cloro-fenóxi)-5,6-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 15 *N*-{4-[5,6-Dimetóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-fenil}-acetamida;
 (1 *H*-Pirazol-3-il)-(1-*m*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina;
 (1 *H*-Pirazol-3-il)-(1-*p*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina;
 (1 *H*-Pirazol-3-il)-(1-*o*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-amina;
- 20 [1-(3-Metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2-Metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2-Fluoro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3-Fluoro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 3-[3-(1 *H*-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo;
- 25 4-[3-(1 *H*-Pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilóxi]-benzonitrilo;
 [1-(4-Cloro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3-Cloro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2-Cloro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (1-Fenóxi-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 30 [1-(4-Fluoro-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (6-Metóxi-1-fenóxi-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Fluoro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

- [1-(3-Fluoro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(2-Fluoro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (6-Metóxi-1-*p*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (6-Metóxi-1-*m*-tolilóxi-isoquinolin-3-il)-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 5 [6-Metóxi-1-(4-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [6-Metóxi-1-(3-metóxi-fenóxi)-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Cloro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(3-Cloro-fenóxi)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [1-(4-Fluoro-fenóxi)-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-6-il]-morfolin-
 10 4-il-metanona;
 [1-(4-Fluoro-fenóxi)-6,8-dimetóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 (1-Cicloexilóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (1-Cicloexilóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 15 (1-Ciclopentilóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (1-Ciclobutóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 (1-Ciclobutóxi-6,7-dimetóxi-isoquinolin-3-il)-(5-ciclopropil-1 *H*-pirazol-3-il)-
 amina;
 [1-Ciclobutóxi-6-metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-
 20 pirazol-3-il)-amina;
 Dimetilamida de ácido 1-Ciclobutóxi-6-metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carboxílico;
 Dimetilamida de ácido 1-Ciclopentilóxi-6-metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-7-carboxílico;
 25 (1-Ciclobutóxi-6-metóxi-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 {6,7-Dimetóxi-1-[(*R*)-(tetraidro-furan-3-il)óxi]-isoquinolin-3-il}-(5-metil-1 *H*-
 pirazol-3-il)-amina;
 {6,7-Dimetóxi-1-[(*S*)-(tetraidro-furan-3-il)óxi]-isoquinolin-3-il}-(5-metil-1 *H*-
 pirazol-3-il)-amina;
 30 [6,7-Dimetóxi-1-(tetraidro-furan-3-ilóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
 [6-Metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-1-(tetraidro-furan-3-ilóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-

- metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [6-Metóxi-7-(2-metóxi-etóxi)-1-(oxetan-3-ilóxi)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 6-Metóxi-3-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-ilamino)-1-(tetraidro-furan-3-ilóxi)-
- 5 isoquinolina-7-carbonitrilo;
- (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-fenilsulfanil-isoquinolin-3-il)-amina;
- [1-(3-Metóxi-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [6-Metóxi-1-(3-metóxi-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 10 [1-(4-Cloro-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-(4-Cloro-fenilsulfanil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-
- 15 amina;
- [1-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-(2-Fluoro-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 20 [1-(2-Fluoro-fenilsulfanil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (6-Metóxi-1-fenilsulfanil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-*p*-tolilsulfanil-isoquinolin-3-il)-amina;
- (6-Metóxi-1-*p*-tolilsulfanil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 25 (5-Metil-1 *H*-pirazol-3-il)-(1-*m*-tolilsulfanil-isoquinolin-3-il)-amina;
- (6-Metóxi-1-*m*-tolilsulfanil-isoquinolin-3-il)-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-(3-Cloro-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-(3-Cloro-fenilsulfanil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- 30 [1-(2-Cloro-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;
- [1-(2-Cloro-fenilsulfanil)-6-metóxi-isoquinolin-3-il]-(5-metil-1 *H*-pirazol-3-il)-amina;

Éster etílico de ácido [3-(5-Metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilsulfanil]-acético;

[6-Metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-morfolin-4-il-metanona;

5 1-{4-[6-Metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona;

[6-Metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolin-1-il]-piperidin-1-il-metanona;

Ciclopropilmetil-amida de ácido 6-Metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico;

Dimetilamida de ácido 6-Metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico;

Fenilamida de ácido 6-Metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico;

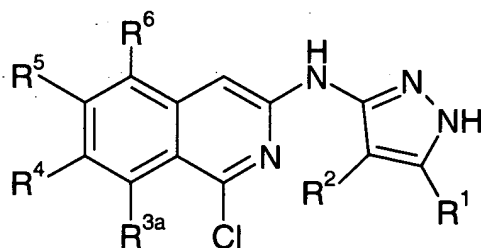
15 Cicloexilamida de ácido 6-Metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico;

Benzilamida de ácido 6-Metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico; e

20 Ciclopropilamida de ácido 6-Metóxi-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-isoquinolina-1-carboxílico.

10. Processo para a preparação dos compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, compreendendo as etapas de:

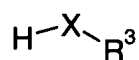
a) reagir um composto de fórmula II



fórmula II,

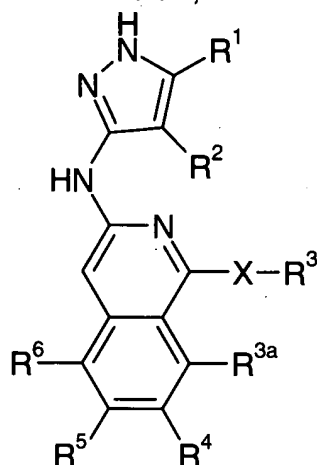
25 em que R¹, R², R^{3a}, R⁴, R⁵ e R⁶ têm a significância fornecida acima para a fórmula I na reivindicação 1;

com um composto de fórmula III,



fórmula III,

em que R^3 tem a significância fornecida acima para a fórmula I na reivindicação 1 e X é uma ligação simples, -NR-, -O- ou -S-;
para fornecer os compostos de fórmula I,



fórmula I,

em que R^1 a R^6 têm a significância fornecida acima para a fórmula I na reivindicação 1 e X é uma ligação simples, -NR-, -O- ou -S-;

b) isolar o referido composto de fórmula I da mistura reacional, e

c) se desejado, converter o referido composto em um sal ou éster

10 ter farmacologicamente aceitável.

11. Composição farmacêutica, contendo um ou mais compostos como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 9 juntamente com adjuvantes farmacologicamente aceitáveis.

15 12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11 para a inibição de crescimento de tumor.

13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11 para o tratamento de cânceres colorretais, de mama, pulmão, próstata, pancreáticos, gástricos, bexiga, ovário, melanoma, neuroblastoma, cervicais, de rim ou renais, leucemias ou linfomas.

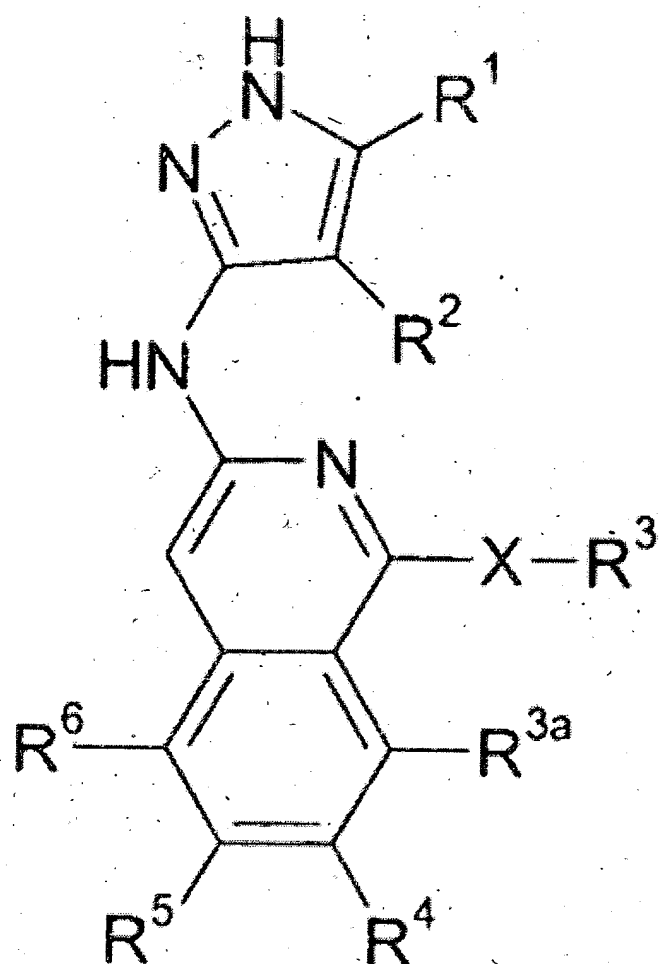
20 14. Uso de um composto em qualquer uma das reivindicações 1 a 9 para a fabricação de medicamentos correspondentes para a inibição de crescimento de tumor.

15. Uso de um composto em qualquer uma das reivindicações 1

a 9 para a fabricação de medicamentos correspondentes para o tratamento de câncer.

16. Uso de compostos de acordo com as reivindicações 1 a 9, como agentes anti-proliferativos.

PI0620012-5

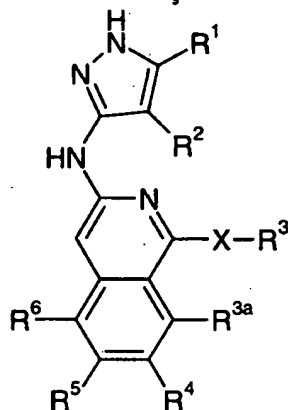


(I)

RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE AMINOPIRAZOL DE ISOQUINOLINA, SUA FABRICAÇÃO E USO COMO AGENTES FARMACÊUTICOS PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER".

5 Objetivos da presente invenção são os compostos de fórmula I



fórmula I,

seus sais farmacêuticamente aceitáveis, formas enantioméricas, diastereoisômeros e racematos, a preparação dos compostos mencionados acima, medicamentos contendo-os e sua fabricação, bem como o uso dos compostos mencionados acima no controle ou prevenção de doenças tal como câncer.

10