

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 655 026**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01) **A61K 31/472** (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) **A61K 31/4375** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) **A61K 31/4985** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **A61K 31/496** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2013 PCT/GB2013/052361**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2014 WO14037751**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2013 E 13760107 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 2892890**

(54) Título: **Compuestos farmacológicamente activos**

(30) Prioridad:

07.09.2012 GB 201216018

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

16.02.2018

(73) Titular/es:

**CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED (100.0%)
Angel Building 407 St John Street
London EC1V 4AD, GB**

(72) Inventor/es:

**HOELDER, SWEN;
BLAGG, JULIAN;
CHEUNG, KWAI-MING J.;
ATRASH, BUTRUS y
SHELDRAKE, PETER**

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 655 026 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos farmacológicamente activos

5 Introducción

La presente invención se relaciona con los compuestos que inhiben la función de punto de control del huso de las cinasas de huso monopolar 1 (Mps1 - también conocidas como TTK), ya sea directamente o indirectamente a través de la interacción con la cinasa Mps1 en sí. En particular, la presente invención se relaciona con los compuestos para 10 usar como agentes terapéuticos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades proliferativas, tal como el cáncer. La presente invención se relaciona, además, con los procesos para la preparación de estos compuestos, y con las 15 composiciones farmacéuticas que las comprenden.

15 Antecedentes de la invención

El cáncer es provocado por la proliferación celular incontrolada y no regulada. Precisamente lo que provoca que una 20 célula se vuelva maligna y prolifere de una manera incontrolada y no regulada ha sido el foco de una investigación intensa durante las recientes décadas. Esta investigación ha llevado a dirigirse a los mecanismos de vigilancia, como los responsables de regular el ciclo celular, con agentes anticancerígenos. Por ejemplo, la solicitud de patente 25 publicada WO 2009/103966 (CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED) se relaciona con la inhibición de la función de punto de control del huso de la cinasa (CHK1), con compuestos de biciclicilaril-aryl-amino, en el tratamiento del cáncer.

El papel principal del ciclo celular es permitir la replicación del ADN sin errores, la segregación cromosómica y la 30 citocinesis. Los mecanismos de vigilancia, las llamadas vías de punto de control, controlan el paso a través de la mitosis en varias etapas. Uno de los mejor caracterizados es el punto de control del ensamblaje del huso que evita el inicio de la anafase hasta que se alcanza la tensión y el acoplamiento apropiados en los cinetocoros (HARDWICK KG, 1998, "The spindle checkpoint", *Trends Genet* 14, 1-4). La mayoría de las proteínas involucradas en el punto de control ejercen sus 35 funciones a través de interacciones de unión a proteínas con la participación de solo un pequeño número de cinasas (MUSACCHIO A y otros, 2007, "The spindle-assembly checkpoint in space and time", *Nature Reviews, Molecular and Cell Biology*, 8, 379-393). Un complejo del punto de control mitótico (MCC) que contiene tres proteínas de punto de control (Mad2, BubR1/Mad3, Bub3) y el co-factor APC/C, CDC20, concentra a los cinetocoros y actúa como un efecto de punto de control del huso. Otras proteínas núcleo requeridas para amplificar la señal de punto de control incluyen Mad1 y las cinasas Bub1, Mps1 (también conocidas como TTK) y Aurora-B (MUSACCHIO, mencionadas anteriormente).

Uno de los primeros componentes de la señal del punto de control del ensamblaje del huso, identificado por un tamizado genético en la levadura en gemación, fue denominado Mps1 (huso monopolar 1) para los husos monopolares producidos por las células mutantes Mps1 (WEISS E, 1996, "The *Saccharomyces cerevisiae* spindle pole body 40 duplication gene MPS1 is part of a mitotic checkpoint", *J Cell Biol* 132, 111-123), sin embargo, todavía sigue siendo uno de los componentes de punto de control menos estudiado en eucariotas superiores. Posteriormente, se mostró que el gen Mps1 codifica una cinasa de doble especificidad esencial (LAUZE y otros, 1995, "Yeast spindle pole body duplication gene MPS1 encodes an essential dual specificity protein cinasa", *EMBO J* 14, 1655-1663 y además POCH y otros, 1994, "RPK1, an essential yeast protein cinasa involved in the regulation of the onset of mitosis, shows homology 45 to mammalian dual-specificity kinases", *Mol Gen Genet* 243, 641-653) conservada a partir de levadura en humanos (MILLS y otros, 1992, "Expression of TTK, a novel human protein kinase, is associated with cell proliferation", *J Biol Chem* 267, 16000-16006). La actividad de Mps1 tiene un máximo en la transición G₂/M y se mejora con la activación del punto de control del huso con nocodazol (STUCKE y otros, 2002, "Human kinase Mps1 is required for the spindle assembly checkpoint but not for centrosome duplication", *EMBO J* 21, 1723-1732 y además LIU y otros, 2003, "Human 50 kinase Mps1 is required for mitotic arrest induced by the loss of CENP-E from kinetochores", *Mol Biol Cell* 14, 1638-1651). La autofosforilación de Mps1 a Thr676 en el lazo de activación se ha identificado y es esencial para la función de Mps1 (MATTISON y otros, 2007, "Mps1 activation loop autophosphorylation enhances kinase activity", *J Biol Chem* 282, 30553-30561).

55 Dada la importancia de Mps1 en la activación del punto de control del huso, el desarrollo de inhibidores de Mps1 sería una ventaja, no solamente como una herramienta para investigar más sus funciones relacionadas con el ciclo celular, sino también como una forma del tratamiento anticáncer. Los inhibidores de primera generación de Mps1 han sido descritos. La cinreasina, causó la segregación cromosómica y la muerte en células de levadura (DORER y otros, 2005, "A small-molecule inhibitor of Mps1 blocks the spindle-checkpoint response to a lack of tension on mitotic 60 chromosomes", *Curr Biol* 15, 1070-1076) y SP600125, un inhibidor JNK (cinasa c-Jun amino-terminal), también interrumpe la función de punto de control del huso de una manera independiente de JNK a través de la inhibición de Mps1 (SCHMIDT y otros, 2005, "Ablation of the spindle assembly checkpoint by a compound targeting Mps1", *EMBO Rep* 6, 866-872). Recientemente, se identificaron tres inhibidores de moléculas pequeñas de Mps1 (KWIATOWSKI y otros, 2010, "Small-molecule kinase inhibitors provide insight into Mps1 cell cycle function", *Nat Chem Biol* 6, 359-368; HEWITT y otros, 2010, "Sustained Mps1 activity is required in mitosis to recruit O-Mad2 to the Mad1-C-Mad2 core 65 complex", *J Cell Biol* 190, 25-34; y SANTAGUIDA y otros, 2010, "Dissecting the role of MPS1 in chromosome

biorientación y el control del eje del eje mitótico a través del inhibidor de la cinasa Mps1", *J Cell Biol* 190, 73-87). La inhibición química de Mps1 indujo la salida mitótica prematura, la aneuploidía grave y la muerte de líneas celulares de cáncer humano (KWIATOWSKI, arriba). Los inhibidores de Mps1 AZ3146 y reversina, deterioraron severamente el reclutamiento de Mad1, Mad2 y CENP-E a los cinetocoros (HEWITT, y SANTAGUIDA, arriba).

5 La desregulación del punto de control mitótico se reconoce como una característica del proceso de transformación maligna. La disfunción del punto de control mitótico en los tumores proporciona una oportunidad para desarrollar una estrategia terapéutica utilizando moléculas pequeñas. Esto se basa en la propuesta de que la alteración farmacológica de un punto de control mitótico ya comprometido puede sensibilizar selectivamente a los tumores. Esta observación ha llevado a la hipótesis de que la inhibición de Mps1 puede ser de beneficio terapéutico.

10 WO 2012/013557 describe isoxazolo-quinazolinas substituidas como moduladores de las proteínas cinasa.

15 WO 2012/101032 describe derivados de pirrolo tricíclicos como moduladores de las proteínas cinasa.

15 Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como el definido en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción la cual comprende un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de estos, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en terapia.

30 En la presente descripción también se describe un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de una afección proliferativa.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de cancer. En una modalidad particular, el cáncer es un cáncer en humanos.

40 En la presente descripción también se describe un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en la producción de un efecto inhibidor de la cinasa Mps1.

45 En la presente descripción también se describe el uso de un compuesto definido en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, en la elaboración de un medicamento para su uso en el tratamiento de una afección proliferativa.

50 En la presente descripción también se describe el uso de un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, en la elaboración de un medicamento para su uso en el tratamiento del cáncer. Adecuadamente, el medicamento es para usar en el tratamiento de cánceres en humanos.

En la presente descripción se describe, además, el uso de un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, en la elaboración de un medicamento para su uso en la producción de un efecto inhibidor de la cinasa Mps1.

55 En la presente descripción se describe, además, un método para inhibir la cinasa Mps1 *in vitro* o *in vivo*, dicho método comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

60 En la presente descripción se describe, además, un método para inhibir proliferación celular *in vitro* o *in vivo*, dicho método que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

65 En la presente descripción se describe, además, un método para tratar un trastorno proliferativo en un paciente que necesita de este tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica como se definió en la presente.

En la presente descripción se describe, además, un método para tratar el cáncer en un paciente que necesita de este tratamiento, dicho método que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un

compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica como se definió en la presente.

5 La presente invención proporciona además un método para sintetizar un compuesto, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, como se definió en la presente.

En la presente descripción se describe, además, un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, obtenible mediante, u obtenido mediante, o directamente obtenido mediante un método de síntesis como se definió en la presente.

10 10 En la presente descripción se describen además nuevos compuestos intermedios como se definió en la presente que son adecuados para su uso en cualquiera de los métodos de síntesis como se definió en la presente descripción.

15 Las características preferidas, adecuadas y opcionales de cualquier aspecto particular de la presente invención son también características preferidas, adecuadas y opcionales de cualquier otro aspecto.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

20 20 A menos que se indique de cualquier otra manera, los siguientes términos que se usan en la descripción y en las reivindicaciones tienen los siguientes significados que se exponen más abajo:

25 25 Debe tenerse en cuenta que las referencias a "tratar" o "tratamiento" incluyen la profilaxis y el alivio de los síntomas establecidos de una afección. "Tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o afección por lo tanto incluye: (1) prevenir o atrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un humano que puede estar aquejado con o predispuesto al estado, trastorno o afección pero que aún no experimenta o manifiesta síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección, (2) inhibir el estado, trastorno o afección, es *decir*, detener, reducir o atrasar el desarrollo de la enfermedad o una recaída de ésta (en caso de tratamiento de mantenimiento) o al 30 30 menos un síntoma clínico o subclínico de ésta, o (3) aliviar o atenuar la enfermedad, es *decir*, provocar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

35 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará en dependencia del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, etc., del mamífero a tratar.

40 40 En esta descripción, el término "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena lineal y ramificada. Las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas para la versión de cadena lineal solamente y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como "isopropilo" son específicas solo para la versión de cadena ramificada. Por ejemplo, "(1-6C)alquilo" incluye (1-4C)alquilo, (1-3C)alquilo, propilo, isopropilo y *t*-butilo. Una convención similar se aplica a otros radicales, por ejemplo "fenil(1-6C)alquilo" incluye fenil(1-4C)alquilo, bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo.

45 45 El término "grupo (m-nC)" o "(m-nC)" usado solo o como prefijo, se refiere a cualquier grupo que tiene m a n átomos de carbono.

50 50 "(3-8C)cicloalquilo" significa un anillo hidrocarburo que contienen de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o biciclo[2.2.2]octano, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[1.1.1]pentano y biciclo[2.2.1]heptilo.

55 55 El término "(1-8C)heteroalquilo" se refiere a una cadena de alquilo que comprende 1-8 átomos de carbono que adicionalmente comprende uno, dos o tres heteroátomos presentes dentro de la cadena de alquilo que se seleccionan del grupo que consiste en N, O o S.

55 El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

60 60 El término "fluoroalquilo" se usa en la presente para referirse a un grupo alquilo en el cual uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de flúor. Ejemplos de grupos fluoroalquilo incluyen -CHF₂, -CH₂CF₃, o grupos perfluoroalquilo tales como -CF₃ o -CF₂CF₃.

65 65 El término "fluoroalcoxi" se usa en la presente para referirse a un grupo alcoxi en el cual uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de flúor. Ejemplos de grupos fluoroalcoxi incluyen -CHF₂, -CH₂CF₃, o grupos perfluoroalcoxi tales como -CF₃ o -CF₂CF₃.

65 El término "heterociclico", "heterocíclico" o "heterociclo" significa un sistema(s) anular heterocíclico fusionado,

- puenteado, espiro bicíclico o monocíclico parcialmente saturado o no aromático saturado. Los anillos heterocíclicos monocíclicos contienen de aproximadamente 3 a 12 (adecuadamente de 3 a 7) átomos en el anillo, con de 1 a 5 (adecuadamente 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo. Los heterociclos bicíclicos contienen de 7 a 17 átomos miembros, adecuadamente de 7 a 12 átomos miembros, en el anillo. Los anillos heterocíclicos bicíclicos pueden ser sistemas de anillos fusionados, espiro o puenteados. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen éteres cíclicos tales como oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, dioxanilo, y éteres cíclicos sustituidos. Los heterociclos que contienen nitrógeno incluyen, por ejemplo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrotriazinilo, tetrahidropirazolilo, y similares. Los heterociclos típicos que contienen azufre incluyen tetrahidrotienilo, dihidro-1,3-ditol, tetrahidro-2H-tiopirano e hexahidrotiopina. Otros heterociclos incluyen dihidro-oxatiolilo, tetrahidro-oxazolilo, tetrahidro-oxadiazolilo, tetrahidrodioxazolilo, tetrahidro-oxatiazolilo, hexahidrotiazinilo, tetrahidro-oxazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirimidinilo, dioxolinilo, octahidrobenzofuranilo, octahidrobencimidazolilo, y octahidrobenzotiazolilo. Para los heterociclos que contienen azufre, también se incluyen los heterociclos de azufre oxidados que contienen grupos SO o SO₂. Los ejemplos incluyen las formas sulfóxido y sulfona del tetrahidrotienilo y tiomorfolinilo tales como tetrahidrotieno 1,1-dióxido y tiomorfolinil 1,1-dióxido. Un valor adecuado para un grupo heterociclico que tiene 1 o 2 sustituyentes oxo (= O) o tioxo (= S) es, por ejemplo, 2-oxopirrolidinilo, 2-tioxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-tioxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo. Grupos heterociclico particulares son heterociclos de 3 a 7 miembros monocíclicos saturados que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotienil 1,1-dióxido, tiomorfolinilo, tiomorfolinil 1,1-dióxido, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo o homopiperazinilo. Como apreciaría un experto en la técnica, cualquier heterociclo puede enlazarse a otro grupo a través de cualquier átomo adecuado, tal como a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Sin embargo, la referencia en la presente a piperidino o morfolino se refiere a un anillo piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo que está enlazado a través del nitrógeno del anillo.
- 5 Por "sistemas anulares puenteados" se entiende los sistemas anulares en los cuales dos anillos comparten más de dos átomos, ver por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ta Edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992. Ejemplos de sistemas anulares heterociclicos puenteados incluyen, aza-biciclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano, aza-biciclo[2.2.2]octano, aza-biciclo[3.2.1]octano y quinuclidina.
- 10 25 Por "sistemas anulares espiro bicíclicos" se entiende que los dos sistemas anulares comparten un átomo de carbono espiro común, es decir, el anillo heterocíclico está enlazado a un anillo heterocíclico o carbocíclico adicional a través de un solo átomo de carbono espiro común. Ejemplos de sistemas anulares espiro incluyen 6-azaespiro[3.4]octano, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano, 2-azaespiro[3.3]heptanos, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanos, 7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonano, 6-oxa-2-azaespiro[3.4]octano, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano y 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonano.
- 15 30 35 "Heterocicil(m-nC)alquilo" significa un grupo heterociclico unido covalentemente a un grupo (m-nC)alquileno, ambos definidos en la presente descripción.
- 40 El término "heteroarilo" o "heteroaromático" significa un anillo mono-, bi-, o policíclico aromático que incorpora uno o más (por ejemplo, 1-4, particularmente 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son los grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros anulares, y más generalmente de cinco a diez miembros anulares. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo bicíclico de 9 o 10 miembros, por ejemplo, una estructura bicíclica formada a partir de anillos de cinco y seis miembros fusionados o dos anillos de seis miembros fusionados. Cada anillo puede contener hasta aproximadamente cuatro heteroátomos típicamente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente el anillo heteroarilo contendrá hasta 3 heteroátomos, más usualmente hasta 2, por ejemplo, un solo heteroátomo. En una modalidad, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o prácticamente no básicos como en el caso de un indol o pirrol nitrógeno. Generalmente el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, que incluye cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será menor que cinco.
- 45 Ejemplos de heteroarilo incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, purinilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, pteridinilo, naftiridinilo, carbazolilo, fenazinilo, bencisoquinolinilo, piridopirazinilo, tieno[2,3-b]furano, 2H-furo[3,2-b]piranilo, 5H-pirido[2,3-d]o-oxazinilo, 1H-pirazolo[4,3-d]oxazolilo, 4H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, pirazino[2,3-d]piridazinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo. "Heteroarilo" también cubre los sistemas anulares parcialmente bicíclicos o policíclicos en donde al menos un anillo es un anillo aromático y uno o más del otro anillo (s) es un anillo no aromático, saturado o parcialmente saturado, siempre que al menos un anillo contenga uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo parcialmente aromáticos incluyen por ejemplo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, dihidrobenztienilo, dihidrobenzfuranilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,2-dioxo-1,3-dihidro-2-benzotienilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuranilo, indolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazinilo y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo.
- 50 55 60 65 Los ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen, pero sin limitarse a, los grupos pirrolilo, furanilo, tienilo,

imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

5 Los ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen, pero sin limitarse a piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y triazinilo.

Un grupo heteroarilo bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo seleccionado de:

- 10 a) un anillo benceno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- b) un anillo piridina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- c) un anillo pirimidina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- d) un anillo pirrol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- e) un anillo pirazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- f) un anillo pirazina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- 15 g) un anillo imidazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- h) un anillo oxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- i) un anillo isoxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- j) un anillo tiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- k) un anillo isotiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- 20 l) un anillo tiofeno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- m) un anillo furano fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- n) un anillo ciclohexilo fusionado a un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo; y
- 25 o) un anillo ciclopentilo fusionado a un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a los grupos benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, indolinilo, isoindolinilo, purinilo (por ejemplo, adeninilo, guaninilo), indazolilo, benzodioxolilo, pirrolopiridina, y pirazolopiridinilo.

30 Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos de seis miembros fusionados incluyen, pero no se limitan a los grupos quinolinilo, isoquinolinilo, cromanilo, tiocromanilo, cromenilo, isocromenilo, cromanilo, isocromanilo, benzodioxanilo, quinolizinilo, benzoxazinilo, benzodiazinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

35 "Heteroaryl(m-nC)alquilo" significa un grupo heteroarilo unido covalentemente a un grupo (m-nC)alquileno, ambos definidos en la presente. Ejemplos de grupos heteroaralquilo incluyen piridin-3-ilmetilo, 3-(benzofuran-2-il)propilo, y similares.

40 El término "arilo" significa un anillo aromático cíclico o policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono. El término arilo incluye especies monovalentes y especies divalentes. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, naftilo y similares. En una modalidad particular, un arilo es fenilo.

45 El término "aryl(m-nC)alquilo" significa un grupo arilo unido covalentemente a un grupo (m-nC)alquileno, ambos definidos en la presente descripción. Ejemplos de grupos aril-(m-nC)alquilo incluyen bencilo, feniletilo, y similares.

50 Esta descripción también hace uso de varios términos compuestos para describir grupos que comprenden más de una funcionalidad. Tales términos serán entendidos por una persona experta en la técnica. Por ejemplo heterocicil(m-nC)alquilo comprende (m-nC)alquil sustituido por heterociclico.

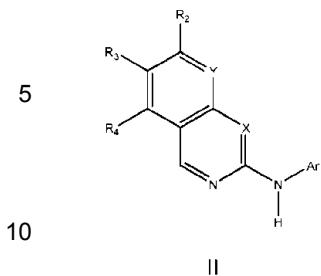
55 El término "opcionalmente sustituido" se refiere a grupos, estructuras, o moléculas que están sustituidas y aquellas que no son sustituidas.

60 Cuando se eligen sustituyentes opcionales de "uno o más" grupos, debe entenderse que esta definición incluye todos los sustituyentes que se eligen de uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se eligen entre dos o más de los grupos especificados.

65 La frase "compuesto de la invención" significa los compuestos que se describen en la presente descripción, tanto genéricamente como específicamente.

Compuestos de la invención

65 En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula II mostrados más abajo:



15 en donde:

X es CH o N;
Y es N o C-H;

R₂ se selecciona de (1-6C)alquilo, (1-8C)heteroalquilo, arilo, aril(1-2C)alquilo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un heteroaril(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, un heterociclico de 3 a 6 miembros, un heterociclico(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil(1-2C)alquilo, NR₁₁R₁₂, C(O)R₁₃, C(O)OR₁₃, OC(O)R₁₃, N(R₁₄)OR₁₃, N(R₁₄)C(O)OR₁₃, C(O)N(R₁₄)R₁₃, S(O)_xR₁₃ (donde x es 0, 1 o 2), SO₂N(R₁₄)R₁₃, o N(R₁₄)SO₂R₁₃;

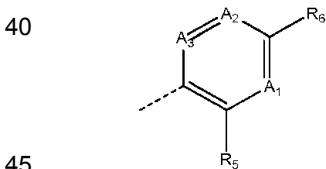
20 y en donde R₂ es opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, S(O)_xCH₃(donde x es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, arilo, aril(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroaril(1-2C)alquilo, heterociclico, heterociclico(1-2C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, o (3-8C)cicloalquil(1-2C)alquilo,

25 y en donde cualquier fracción (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclico, o (3-8C)cicloalquilo presente dentro de un grupo sustituyente en R₂ es además opcionalmente sustituido por flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, NR_cR_d, OR_c, C(O)R_c, C(O)OR_c, OC(O)R_c, N(R_d)OR_c, C(O)N(R_d)R_c, N(R_d)C(O)R_c, S(O)_yR_c (donde y es 0, 1 o 2), SO₂N(R_d)R_c, o N(R_d)SO₂R_c, en donde R_c y R_d son cada uno independientemente seleccionados de H o (1-4C)alquilo;

30 R₃ es hidrógeno, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, halo, CF₃, CN y (1-4C)alcoxi;

35 R₄ es hidrógeno, flúor, cloro o CF₃;

Ar tiene la fórmula:



en donde:

(i) todos los A₁, A₂ y A₃ son CH;

50 (ii) uno de A₁, A₂ y A₃ es N y los otros son CH; o

(iii) dos de A₁, A₂ y A₃ son N y el otro es CH;

R₅ es hidrógeno, ciano, (1-3C)alquilo, (1-3C)fluoroalquilo, (1-3C)alcoxi, (1-3C)fluoroalcoxi, halo, (1-3C)alcanoilo, C(O)NR₁₅R₁₆ o S(O)₂NR₁₅R₁₆, y en donde R₁₅ y R₁₆ son cada uno independientemente seleccionados de H o (1-3C)alquilo, y en donde cualquier fracción alquilo o alcoxi presente dentro de un grupo sustituyente R₅ está opcionalmente sustituida además por hidroxi o metoxi;

55 R₆ es halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, ureido, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, o R₆ es un grupo de la fórmula:

60 -L¹-L²-R₁₇

en donde

L¹ está ausente o es un grupo de enlace de la fórmula -[CR₁₈R₁₉]_n- en la cual n es un entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R₁₈ y R₁₉ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

- 5 L^2 está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R₂₀), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR₂₀), C(O)N(R₂₀), N(R₂₀)C(O), N(R₂₀)C(O)N(R₂₁), S(O)₂N(R₂₀), o N(R₂₁)SO₂, en donde R₂₀ y R₂₁ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y
- 10 R₁₇ es (1-6C)alquilo, arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-4C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-4C)alquilo, heterociclico, heterociclico-(1-4C)alquilo,
- 15 y en donde R₁₇ es además opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, nitro, hidroxi, NR₂₂R₂₃, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-3C)alquilo, (1-5C)alcanoilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclico, heterociclico-(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-2C)alquilo, CONR₂₂R₂₃, y SO₂NR₂₂R₂₃; en donde R₂₂ y R₂₃ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo; o R₂₂ y R₂₃ pueden estar enlazados de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;
- 20 15 y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una fracción alquilo, cicloalquilo, heterociclico o heteroarilo entonces dicha fracción es además opcionalmente sustituida por hidroxi, flúor, cloro, ciano, CF₃, OCF₃, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, SO₂(1-2C)alquilo o NR_eR_f(donde R_e y R_f son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-3C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo);
- 25 20 o R₁₇ es un grupo que tiene la fórmula:
 $-L^3-L^4-R_{24}$
- en donde
- 25 25 L³ está ausente o es un grupo de enlace de la fórmula $-[CR_{25}R_{26}]_n-$ en la cual n es un entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R₂₅ y R₂₆ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;
- 30 25 L⁴ está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R₂₇), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR₂₇), C(O)N(R₂₇), N(R₂₇)C(O), N(R₂₇)C(O)N(R₂₈), S(O)₂N(R₂₇), o N(R₂₈)SO₂, en donde R₂₇ y R₂₈ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y
- 30 30 R₂₄ es (1-6C)alquilo, arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-4C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-4C)alquilo, heterociclico, heterociclico-(1-4C)alquilo;
- 35 35 R₁₂ se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo, arilo, aril-(1-2C)alquilo, heterociclico, heterociclico-(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-2C)alquilo, y en donde R₁₂ es además opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, flúor, cloro, ciano, CF₃, OCF₃ (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi;
- 40 35 R₁₃ se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo, arilo, aril-(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-2C)alquilo, y en donde R₁₃ es además opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, flúor, cloro, ciano, CF₃, OCF₃ (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi;
- 40 40 R₁₁ y R₁₄ son independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo, y en donde R₁₁ y R₁₄ son opcionalmente además sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, flúor, cloro, ciano, CF₃, OCF₃, (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi;
- 45 45 sujeto a la condición de que:
- 45 45 X puede solamente ser N cuando Y es N;
 cuando X y Y son ambos N, R₃ es H o flúor y R₂ no es un grupo NR₁₁R₁₂; y el compuesto no es 2-(4-piperazin-1-ilanilino)pirido[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida;
 o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 50 45 En una modalidad, R₃ es H o flúor cuando X y Y son ambos N, o cuando X es CH y Y es N.
- 50 50 En una modalidad, R₃ es H cuando X y Y son ambos N.
- 55 55 En una modalidad, R₃ es H cuando X y Y son ambos N, o cuando X es CH y Y es N.
- 55 55 En una modalidad, R₂ no es NR₁₁R₁₂ cuando X y Y son ambos N.
- 60 60 Los compuestos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, los compuestos de la fórmula I o II, o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde, a menos que se indique de cualquier otra manera, cada uno de X, Y, R₂, R₃, R₄, Ar, A₁, A₂, A₃, R₅, R₆, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, L¹, L², L³, y L⁴ tiene cualquiera de los significados definidos en la presente anteriormente o en cualquiera de los párrafos (1) a (54) de aquí en lo adelante:-
- 65 65 (1) X es CH;
 (2) X y Y son ambos N;

- (3) Y es N;
 (4) Y es CH;
 (5) X y Y son ambos CH;
 (6) X es CH y Y es N;

5

(7) R_2 se selecciona de (1-6C)alquilo, fenilo, fenil(1-2C)alquilo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un heteroaril(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, un heterociclico de 3 a 6 miembros, un heterocicil(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil(1-2C)alquilo, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)R_{13}$, $C(O)OR_{13}$, $OC(O)R_{13}$, $N(R_{14})OR_{13}$, $N(R_{14})C(O)OR_{13}$, $C(O)N(R_{14})R_{13}$, $S(O)_xR_{13}$ (donde x es 0, 1 o 2), $SO_2N(R_{14})R_{13}$, o $N(R_{14})SO_2R_{13}$;

10

y en donde R_2 es opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, $S(O)_xCH_3$ (donde x es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, fenilo, fenil(1-2C)alquilo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un heteroaril(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, un heterociclico de 3 a 6 miembros, un heterocicil(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, (3-8C)cicloalquilo, o (3-8C)cicloalquil(1-2C)alquilo,

15

y en donde cualquier fracción (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, fenilo, heteroarilo, heterociclico, o (3-8C)cicloalquilo presente dentro de un grupo sustituyente en R_2 es además opcionalmente sustituido por flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, NR_cR_d , OR_c , $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $N(R_d)OR_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_yR_c$ (donde y es 0, 1 o 2), $SO_2N(R_d)R_c$, o $N(R_d)SO_2R_c$, en donde R_c y R_d son cada uno independientemente seleccionados de H o (1-4C)alquilo;

20

(8) R_2 se selecciona de (1-6C)alquilo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un heterociclico de 3 a 6 miembros, un heterocicil(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, (3-8C)cicloalquilo, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)R_{13}$, $C(O)OR_{13}$, $OC(O)R_{13}$, $N(R_{14})OR_{13}$, $N(R_{14})C(O)OR_{13}$, $C(O)N(R_{14})R_{13}$, $S(O)_xR_{13}$ (donde x es 0, 1 o 2), $SO_2N(R_{14})R_{13}$, o $N(R_{14})SO_2R_{13}$;

25

y en donde R_2 es opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, $S(O)_xCH_3$ (donde x es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, un heterociclico de 3 a 6 miembros, un heterocicil(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, (3-6C)cicloalquilo, o (3-8C)cicloalquil(1-2C)alquilo,

30

y en donde cualquier fracción (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi heteroarilo, heterociclico, o (3-8C)cicloalquil presente dentro de un grupo sustituyente en R_2 es además opcionalmente sustituido por flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, NR_cR_d , OR_c , $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $N(R_d)OR_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_yR_c$ (donde y es 0, 1 o 2), $SO_2N(R_d)R_c$, o $N(R_d)SO_2R_c$, en donde R_c y R_d son cada uno independientemente seleccionados de H o (1-4C)alquilo;

35

(9) R_2 se selecciona de (1-6C)alquilo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un heterociclico de 3 a 6 miembros, un heterocicil(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, (3-8C)cicloalquilo, $NR_{11}R_{12}$, $N(R_{14})C(O)OR_{13}$, $C(O)N(R_{14})R_{13}$, $S(O)_xR_{13}$ (donde x es 0, 1 o 2), $SO_2N(R_{14})R_{13}$, o $N(R_{14})SO_2R_{13}$;

40

y en donde R_2 es opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, $S(O)_xCH_3$ (donde x es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, heteroarilo de 5 o 6 miembros, un heterociclico de 3 a 6 miembros, un heterocicil(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, (3-6C)cicloalquilo, o (3-8C)cicloalquil(1-2C)alquilo,

45

y en donde cualquier fracción (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, heteroarilo, heterociclico, o (3-8C)cicloalquilo presente dentro de un grupo sustituyente en R_2 es además opcionalmente sustituido por flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, NR_cR_d , OR_c , $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $N(R_d)OR_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_yR_c$ (donde y es 0, 1 o 2), $SO_2N(R_d)R_c$, o $N(R_d)SO_2R_c$, en donde R_c y R_d son cada uno independientemente seleccionados de H o (1-4C)alquilo;

50

(10) R_2 se selecciona de (1-6C)alquilo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un heterociclico de 3 a 6 miembros, un heterocicil(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, (3-8C)cicloalquilo, $NR_{11}R_{12}$, $N(R_{14})C(O)OR_{13}$, $C(O)N(R_{14})R_{13}$, $S(O)_xR_{13}$ (donde x es 0, 1 o 2), $SO_2N(R_{14})R_{13}$, o $N(R_{14})SO_2R_{13}$;

55

y en donde R_2 es opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, $S(O)_xCH_3$ (donde x es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, heteroarilo de 5 o 6 miembros, un heterociclico de 3 a 6 miembros, un heterocicil(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, (3-6C)cicloalquilo, o (3-8C)cicloalquil(1-2C)alquilo,

60

y en donde cualquier fracción (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, heteroarilo, heterociclico, o (3-8C)cicloalquilo presente dentro de un grupo sustituyente en R_2 es además opcionalmente sustituido por flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, NR_cR_d , OR_c , $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $N(R_d)OR_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_yR_c$ (donde y es 0, 1 o 2), $SO_2N(R_d)R_c$, o $N(R_d)SO_2R_c$, en donde R_c y R_d son cada uno independientemente seleccionados de H o (1-4C)alquilo;

65

5

(11) R_2 se selecciona de un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un heteroaril(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, un heterociclico de 3 a 6 miembros, un heterociclico(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil(1-2C)alquilo, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)R_{13}$, $C(O)OR_{13}$, $OC(O)R_{13}$, $N(R_{14})OR_{13}$, $N(R_{14})C(O)OR_{13}$, $C(O)N(R_{14})R_{13}$, $S(O)_xR_{13}$ (donde x es 0, 1 o 2), $SO_2N(R_{14})R_{13}$, o $N(R_{14})SO_2R_{13}$;

10

y en donde R_2 es opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, $S(O)_xCH_3$ (donde x es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, fenilo, fenil(1-2C)alquilo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un heteroaril(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, un heterociclico de 3 a 6 miembros, un heterociclico(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, (3-8C)cicloalquilo, o (3-8C)cicloalquil(1-2C)alquilo,

15

y en donde cualquier fracción (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, fenilo, heteroarilo, heterociclico, o (3-8C)cicloalquilo presente dentro de un grupo sustituyente en R_2 es además opcionalmente sustituido por flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, NR_cR_d , OR_c , $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $N(R_d)OR_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_yR_c$ (donde y es 0, 1 o 2), $SO_2N(R_d)R_c$, o $N(R_d)SO_2R_c$, en donde R_c y R_d son cada uno independientemente seleccionados de H o (1-4C)alquilo;

20

(12) R_2 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros el cual es opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, $S(O)_xCH_3$ (donde x es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, un heterociclico de 3 a 6 miembros, un heterociclico(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, (3-6C)cicloalquilo, o (3-8C)cicloalquil(1-2C)alquilo,

25

y en donde cualquier fracción (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi heteroarilo, heterociclico, o (3-8C)cicloalquilo presente dentro de un grupo sustituyente en R_2 es además opcionalmente sustituido por flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, NR_cR_d , OR_c , $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $N(R_d)OR_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_yR_c$ (donde y es 0, 1 o 2), $SO_2N(R_d)R_c$, o $N(R_d)SO_2R_c$, en donde R_c y R_d son cada uno independientemente seleccionados de H o (1-4C)alquilo;

30

o R_2 es $C(O)N(R_{14})R_{13}$, en donde R_{13} es (1-6C)alquilo y R_{14} es hidrógeno ;

35

(13) R_2 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, el cual es opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxi, amino, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, y en donde cualquier fracción (1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxi presente dentro de un grupo sustituyente en R_2 es además opcionalmente sustituido por flúor, cloro, ciano, hidroxi, amino, OR_c , en donde R_c es (1-4C)alquilo; o R_2 es $C(O)N(R_{14})R_{13}$, en donde R_{13} es (1-4C)alquilo y R_{14} es hidrógeno;

40

(14) R_2 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, el cual es opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados de (1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxi,

45

y en donde un (1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxi es además opcionalmente sustituido por flúor, cloro, ciano, hidroxi, amino, OR_c , en donde R_c es (1-4C)alquilo;

50

o R_2 es $C(O)N(R_{14})R_{13}$, en donde R_{13} es metilo y R_{14} es hidrógeno;

55

(15) R_2 es un heteroarilo de 5 miembros, el cual es opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados de (1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxi, y en donde un (1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxi es además opcionalmente sustituido por flúor, cloro, ciano, hidroxi, amino, OR_c , en donde R_c es (1-4C)alquilo;

55

(16) R_2 es un pirazolilo, el cual es opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados de (1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxi, y en donde un (1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxi es además opcionalmente sustituido por flúor, cloro, ciano, hidroxi, amino, OR_c , en donde R_c es (1-4C)alquilo;

(17) R_3 es hidrógeno, flúor, (1-2C)alquilo, o (3-6C)cicloalquilo;

55

(18) R_3 es hidrógeno;

(19) R_3 es (1-2C)alquilo

(20) R_3 es flúor;

(21) R_4 es hidrógeno, flúor, cloro o CF_3 ;

60

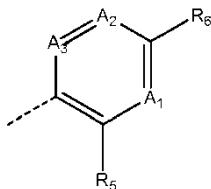
(22) (23) R_4 es hidrógeno;

(24)

(25) Ar tiene la fórmula:

65

5

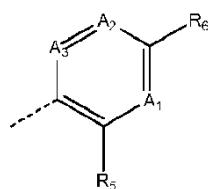


en donde:

- 10 (i) todos los A₁, A₂ y A₃ son CH; o
 (ii) A₃ es CH y uno de A₁ o A₂ es N y el otro es CH;
 y R₅ y R₆ cada uno tiene cualquiera de las definiciones expuestas en la presente descripción;

15 (26) Ar tiene la fórmula:

20

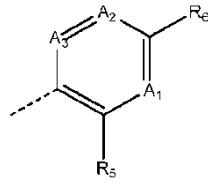


25 en donde:

- (i) todos los A₁, A₂ y A₃ son CH; o
 (ii) A₂ y A₃ son ambos CH y A₁ es N;
 y R₅ y R₆ cada uno tiene cualquiera de las definiciones expuestas en la presente descripción;

30 (27) Ar tiene la fórmula:

35



40 en donde:

- todos los A₁, A₂ y A₃ son CH;
 y R₅ y R₆ cada uno tiene cualquiera de las definiciones expuestas en la presente descripción;

45 (28) R₅ es hidrógeno, ciano, (1-3C)alquilo, (1-3C)fluoroalquilo, (1-3C)alcoxi, (1-3C)fluoroalcoxi, y halo, y en donde cualquier fracción alquilo o alcoxi presente dentro de un grupo sustituyente R₅ está opcionalmente sustituida además por hidroxi o metoxi;50 (29) R₅ es hidrógeno, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, (1-3C)fluoroalcoxi y halo, y en donde cualquier fracción alquilo o alcoxi presente dentro de un grupo sustituyente R₅ está opcionalmente sustituida además por metoxi;(30) R₅ es (1-2C)alquilo, CF₃, (1-2C)alcoxi, -OCF₃, -OCF₂ o Cl;(31) R₅ es OCH₃, OCH₂CH₃ o Cl;55 (32) R₅ es OCH₃;(33) R₅ es Cl;60 (34) R₆ es halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, o R₆ es un grupo de la fórmula:-L¹-L²-R₁₇

en donde

65

- 5 L¹ está ausente o es un grupo de enlace de la fórmula $-[CR_{18}R_{19}]_n-$ en la cual n es un entero seleccionado de 1 o 2, y R₁₈ y R₁₉ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o metilo;
- 10 L² está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R₂₀), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR₂₀), C(O)N(R₂₀), N(R₂₀)C(O), N(R₂₀)C(O)N(R₂₁), S(O)₂N(R₂₀), o N(R₂₀)SO₂, en donde R₂₀ y R₂₁ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y
- 15 R₁₇ es (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo, o heterociclico, y en donde R₁₇ es además opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, nitro, hidroxi, NR₂₂R₂₃, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-3C)alquilo, (1-5C)alcanoilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclico de 3 a 6 miembros, heterociclico-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, CONR₂₂R₂₃, y SO₂NR₂₂R₂₃; en donde R₂₂ y R₂₃ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo; o R₂₂ y R₂₃ pueden estar enlazados de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros; y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una fracción alquilo, cicloalquilo, heterociclico o heteroarilo entonces dicha fracción es además opcionalmente sustituida por hidroxi, flúor, cloro, ciano, CF₃, OCF₃, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, SO₂(1-2C)alquilo o NR_eR_f (donde R_e y R_f son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-3C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, o (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo);
- 20 o R₁₇ es un grupo que tiene la fórmula:
- 25 -L³-L⁴-R₂₄
- 30 L³ está ausente o es un grupo de enlace de la fórmula $-[CR_{25}R_{26}]_n-$ en la cual n es un entero seleccionado de 1 o 2, y R₂₅ y R₂₆ son cada uno hidrógeno;
- 35 L⁴ está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R₂₇), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R₂₇), N(R₂₇)C(O), S(O)₂N(R₂₇) o N(R₂₈)SO₂, en donde R₂₇ y R₂₈ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y R₂₄ es (1-6C)alquilo, fenilo, fenil-(1-2C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-4C)alquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, heterociclico de 4 a 6 miembros, heterociclico-(1-2C)alquilo de 4 a 6 miembros;
- 40 (35) R₆ es halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, o R₆ es un grupo de la fórmula:
- 45 -L¹-L²-R₁₇
- 50 en donde
- 55 L¹ está ausente o es un grupo de enlace de la fórmula $-[CR_{18}R_{19}]_n-$ en la cual n es un entero seleccionado de 1 o 2, y R₁₃ y R₁₉ son ambos hidrógeno;
- 60 L² está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R₂₀), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR₂₀), C(O)N(R₂₀), N(R₂₀)C(O), N(R₂₀)C(O)N(R₂₁), S(O)₂N(R₂₀), o N(R₂₀)SO₂, en donde R₂₀ y R₂₁ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y
- 65 R₁₇ es (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros, o heterociclico de 3 a 6 miembros, y en donde R₁₇ es además opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, hidroxi, NR₂₂R₂₃, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclico de 3 a 6 miembros, heterociclico-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, CONR₂₂R₂₃, y SO₂NR₂₂R₂₃; en donde R₂₂ y R₂₃ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo; o R₂₂ y R₂₃ pueden estar enlazados de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros; y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una fracción alquilo, cicloalquilo, heterociclico o heteroarilo entonces dicha fracción es además opcionalmente sustituida por hidroxi, flúor, cloro, ciano, CF₃, OCF₃, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, SO₂(1-2C)alquilo o NR_eR_f (donde R_e y R_f son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo);
- 70 o R₁₇ es un grupo que tiene la fórmula:
- 75 -L³-L⁴-R₂₄
- 80 L³ está ausente o es -CH₂-;
- 85 L⁴ está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R₂₇), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R₂₇), N(R₂₇)C(O), S(O)₂N(R₂₇) o N(R₂₈)SO₂, en donde R₂₇ y R₂₈ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y R₂₄ es (1-6C)alquilo;
- 90 (36) R₆ es un grupo de la fórmula:
- 95 -L¹-L²-R₁₇

en donde

L^1 está ausente o es un grupo de enlace de la fórmula $-[CR_{18}R_{19}]_n-$ en la cual n es un entero seleccionado de 1 o 2, y R_{18} y R_{19} son ambos hidrógeno;

5 L^2 está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R₂₀), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR₂₀), C(O)N(R₂₀), N(R₂₀)C(O), N(R₂₀)C(O)N(R₂₁), S(O)₂N(R₂₀), o N(R₂₀)SO₂, en donde R₂₀ y R₂₁ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

R_{17} es (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros, o heterociclico de 3 a 6 miembros,

10 y en donde R₁₇ es además opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, hidroxi, NR₂₂R₂₃, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-5C)cicloalquilo, heterociclico de 3 a 6 miembros, heterociclico-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, CONR₂₂R₂₃, y SO₂NR₂₂R₂₃; en donde R₂₂ y R₂₃ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo; o R₂₂ y R₂₃ pueden estar enlazados de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

15 y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una fracción alquilo, cicloalquilo, heterociclico o heteroarilo entonces dicha fracción es además opcionalmente sustituida por hidroxi, flúor, cloro, ciano, CF₃, OCF₃, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, SO₂(1-2C)alquilo o NR_eR_f (donde R_e y R_f son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo);

20 o R₁₇ es un grupo que tiene la fórmula:

$-L^3-L^4-R_{24}$

25 L^3 está ausente;

L^4 está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R₂₇), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R₂₇), N(R₂₇)C(O), S(O)₂N(R₂₇) o N(R₂₈)SO₂, en donde R₂₇ y R₂₈ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y R₂₄ es (1-4C)alquilo;

30 (37) R₆ es halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, o R₆ es un grupo de la fórmula:

$-L^1-L^2-R_{17}$

35 en donde

L^1 está ausente o es un grupo de enlace de la fórmula $-[CR_{18}R_{19}]_n-$ en la cual n es un entero seleccionado de 1 o 2, y R₁₈ y R₁₉ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o metilo;

40 L^2 está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R₂₀), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR₂₀), C(O)N(R₂₀), N(R₂₀)C(O), N(R₂₀)C(O)N(R₂₁), S(O)₂N(R₂₀), o N(R₂₀)SO₂, en donde R₂₀ y R₂₁ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

R₁₇ es (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo, o heterociclico,

45 y en donde R₁₇ es además opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, nitro, hidroxi, NR₂₂R₂₃, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-3C)alquilo, (1-5C)alcanoilo, (1-5C)cicloalquilo, heterociclico de 3 a 6 miembros, heterociclico-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, CONR₂₂R₂₃, y SO₂NR₂₂R₂₃; en donde R₂₂ y R₂₃ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo; o R₂₂ y R₂₃ pueden estar enlazados de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

50 y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una fracción alquilo, cicloalquilo, heterociclico o heteroarilo entonces dicha fracción es además opcionalmente sustituida por hidroxi, flúor, cloro, ciano, CF₃, OCF₃, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, SO₂(1-2C)alquilo o NR_eR_f (donde R_e y R_f son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-3C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo);

55 (38) R₆ es halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, o R₆ es un grupo de la fórmula:

$-L^1-L^2-R_{17}$

en donde

60 L^1 está ausente o es un grupo de enlace de la fórmula $-[CR_{18}R_{19}]_n-$ en la cual n es un entero seleccionado de 1 o 2, y R₁₈ y R₁₉ son ambos hidrógeno;

L^2 está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R₂₀), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR₂₀), C(O)N(R₂₀), N(R₂₀)C(O), N(R₂₀)C(O)N(R₂₁), S(O)₂N(R₂₀), o N(R₂₀)SO₂, en donde R₂₀ y R₂₁ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

65 R₁₇ es (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros, o heterociclico de 3 a 6 miembros,

5 y en donde R_{17} es además opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, hidroxi, $NR_{22}R_{23}$, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclico de 3 a 6 miembros, heterociclico-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, $CONR_{22}R_{23}$, y $SO_2NR_{22}R_{23}$; en donde R_{22} y R_{23} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo; o R_{22} y R_{23} pueden estar enlazados de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros; y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una fracción alquilo, cicloalquilo, heterociclico o heteroarilo entonces dicha fracción es además opcionalmente sustituida por hidroxi, flúor, cloro, ciano, CF_3 , OCF_3 , (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, $SO_2(1-2C)alquilo$ o NR_eR_f (donde R_e y R_f son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo);

10 (39) R_6 es un grupo de la fórmula:

15 $-L^1-L^2-R_{17}$

en donde

15 L^1 está ausente o es un grupo de enlace de la fórmula $-[CR_{18}R_{19}]_n-$ en la cual n es un entero seleccionado de 1 o 2, y R_{18} y R_{19} son ambos hidrógeno;

20 L^2 está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO_2 , $N(R_{20})$, C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR_{20}), C(O) $N(R_{20})$, $N(R_{20})C(O)$, $N(R_{20})C(O)N(R_{21})$, $S(O)_2N(R_{20})$, o $N(R_{20})SO_2$, en donde R_{20} y R_{21} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

25 R_{17} es (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros, o heterociclico de 3 a 6 miembros,

30 y en donde R_{17} es además opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, hidroxi, $NR_{22}R_{23}$, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclico de 3 a 6 miembros, heterociclico-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, $CONR_{22}R_{23}$, y $SO_2NR_{22}R_{23}$; en donde R_{22} y R_{23} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo; o R_{22} y R_{23} pueden estar enlazados de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

35 y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una fracción alquilo, cicloalquilo, heterociclico o heteroarilo entonces dicha fracción es además opcionalmente sustituida por hidroxi, flúor, cloro, ciano, CF_3 , OCF_3 , (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, $SO_2(1-2C)alquilo$ o NR_eR_f (donde R_e y R_f son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo);

35 (40) R_6 es un grupo de la fórmula:

40 $-L^1-L^2-R_{17}$

en donde

40 L^1 está ausente o es un grupo de enlace de la fórmula $-[CR_{18}R_{19}]_n-$ en la cual n es un entero seleccionado de 1 o 2, y R_{18} y R_{19} son ambos hidrógeno;

45 L^2 está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO_2 , $N(R_{20})$, C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR_{20}), C(O) $N(R_{20})$, $N(R_{20})C(O)$, $N(R_{20})C(O)N(R_{21})$, $S(O)_2N(R_{20})$, o $N(R_{20})SO_2$, en donde R_{20} y R_{21} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

50 R_{17} es (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros, o heterociclico de 3 a 6 miembros,

55 y en donde R_{17} es además opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, hidroxi, $NR_{22}R_{23}$, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclico de 3 a 6 miembros, heterociclico-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, $CONR_{22}R_{23}$, y $SO_2NR_{22}R_{23}$; en donde R_{22} y R_{23} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo; o R_{22} y R_{23} pueden estar enlazados de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

60 y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una fracción alquilo, cicloalquilo, heterociclico o heteroarilo entonces dicha fracción es además opcionalmente sustituida por hidroxi, flúor, cloro, ciano, CF_3 , OCF_3 , (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, $SO_2(1-2C)alquilo$ o NR_eR_f (donde R_e y R_f son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo);

60 (41) R_6 es un grupo de la fórmula:

65 $-L^1-L^2-R_{17}$

en donde

65 L^1 está ausente;

65 L^2 está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO_2 , $N(R_{20})$, C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR_{20}), C(O) $N(R_{20})$, $N(R_{20})C(O)$, $S(O)_2N(R_{20})$, o $N(R_{20})SO_2$, en donde R_{20} se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y R_{17} es (1-6C)alquilo, arilo, (3-

6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros, o heterociclico de 3 a 6 miembros,
y en donde R_{17} es además opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, hidroxi, $NR_{22}R_{23}$, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclico de 3 a 6 miembros, heterociclico-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, $CONR_{22}R_{23}$, y $SO_2NR_{22}R_{23}$; en donde R_{22} y R_{23} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-4C)alquilo;
y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una fracción alquilo, cicloalquilo, heterociclico o heteroarilo entonces dicha fracción es además opcionalmente sustituida por hidroxi, flúor, cloro, ciano, CF_3 , OCF_3 , (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, $SO_2(1-2C)alquilo$ o NR_eR_f (donde R_e y R_f son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo);

(42) R_6 es un grupo de la fórmula:

15 $-L^1-L^2-R_{17}$

en donde
 L^1 está ausente;
 L^2 está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO_2 , $N(R_{20})$, C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR_{20}), C(O) $N(R_{20})$, $N(R_{20})C(O)$, $S(O)_2N(R_{20})$, o $N(R_{20})SO_2$, en donde R_{20} se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y R_{17} es (1-6C)alquilo, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros, o heterociclico de 3 a 6 miembros,
y en donde R_{17} es además opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, hidroxi, $NR_{22}R_{23}$, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-4C)alquilsulfonilo, heterociclico de 3 a 6 miembros, heterociclico-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, $CONR_{22}R_{23}$, y $SO_2NR_{22}R_{23}$; en donde R_{22} y R_{23} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;
y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una fracción alquilo, cicloalquilo, heterociclico o heteroarilo entonces dicha fracción es además opcionalmente sustituida por hidroxi, flúor, cloro, ciano, CF_3 , OCF_3 , (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, $SO_2(1-2C)alquilo$ o NR_eR_f (donde R_e y R_f son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o metilo);

(43) R_6 es un grupo de la fórmula:

35 $-L^1-L^2-R_{17}$

en donde
 L^1 está ausente;
 L^2 está ausente, C(O) o $S(O)_2N(R_{20})$, en donde R_{20} se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y
40 R_{17} es:
(i) (1-6C)alquilo cuando L^2 es $S(O)_2N(R_{20})$,
(ii) heteroarilo de 5 o 6 miembros cuando L^2 está ausente, o
(iii) heterociclico enlazado a nitrógeno de 3 a 6 miembros cuando L^2 es C(O);
y en donde R_{17} es además opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, hidroxi, $NR_{22}R_{23}$, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-4C)alquilsulfonilo, heterociclico de 3 a 6 miembros, heterociclico-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, $CONR_{22}R_{23}$, y $SO_2NR_{22}R_{23}$; en donde R_{22} y R_{23} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;
y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una fracción alquilo, cicloalquilo, heterociclico o heteroarilo entonces dicha fracción es además opcionalmente sustituida por hidroxi, flúor, cloro, ciano, CF_3 , OCF_3 , (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, $SO_2(1-2C)alquilo$ o NR_eR_f (donde R_e y R_f son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o metilo);

(44) R_{12} se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo, fenilo, heterociclico de 3 a 6 miembros, heterociclico-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, y en donde R_{12} y R_{13} son opcionalmente además sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, flúor, cloro, ciano, CF_3 , OCF_3 , (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi;

(45) R_{12} se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo, heterociclico de 3 a 6 miembros, heterociclico-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, y en donde R_{12} y R_{13} son opcionalmente además sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, flúor, cloro, ciano, CF_3 , OCF_3 , metilo o metoxi;

(46) R_{12} se selecciona de hidrógeno o (1-6C)alquilo;

65 (47) R_{13} se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, y en donde R_{12} y R_{13} son opcionalmente además

sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, flúor, cloro, ciano, CF_3 , OCF_3 , (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi;

5 (48) R_{13} se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo, y en donde R_{12} y R_{13} son opcionalmente además sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, flúor, cloro, ciano, CF_3 , OCF_3 , metilo o metoxi;

(49) R_{13} se selecciona de hidrógeno o (1-6C)alquilo;

10 (50) R_{11} y R_{14} son independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo;

(51) R_{11} y R_{14} se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo;

15 (52) R_{11} y R_{14} se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(53) R_{11} y R_{14} son independientemente seleccionados de hidrógeno o metilo;

(54) R_{11} y R_{14} son hidrógeno.

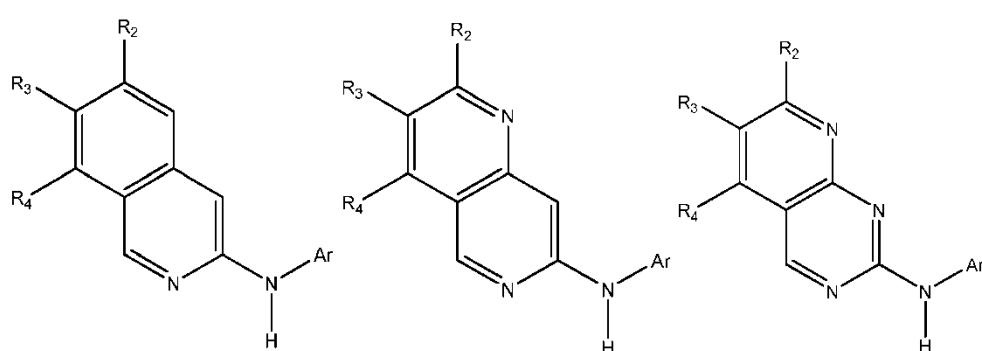
20 En una modalidad, X y Y son ambos CH o X y Y son ambos N.

En una modalidad, X y Y son ambos CH.

25 En una modalidad, X y Y son ambos N.

En una modalidad adicional, X es CH y Y es N.

30 Como se declaró anteriormente, en los compuestos de la fórmula II, X puede solamente ser N cuando Y es N. En consecuencia, los compuestos de la fórmula II pueden tener una de las estructuras IIa, IIb o IIc mostradas más abajo:



45 IIa IIb IIc

50 En una modalidad, el compuesto de la invención es un compuesto de la fórmula IIa anterior, en donde R_2 , R_3 , R_4 y Ar cada uno tiene cualquiera de las definiciones expuestas en la presente.

En una modalidad, el compuesto de la invención es un compuesto de la fórmula IIb, en donde R_2 , R_3 , R_4 y Ar cada uno tiene cualquiera de las definiciones expuestas en la presente.

55 En una modalidad, el compuesto de la invención es un compuesto de la fórmula IIc, en donde R_2 , R_3 , R_4 y Ar cada uno tiene cualquiera de las definiciones expuestas en la presente.

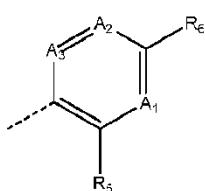
Adecuadamente, los compuestos de la fórmula II tienen la fórmula estructural IIa o IIc, especialmente la fórmula estructural IIa.

60 Adecuadamente, R_2 es como se definió en cualquiera de los párrafos (7) a (16) anteriores.

Adecuadamente, R_3 es como se definió en cualquiera de los párrafos (17) a (20) anteriores.

65 Adecuadamente, R_4 es como se definió en cualquiera de los párrafos (21) y (23) anteriores.

- 5 Adecuadamente, Ar es como se definió en cualquiera de los párrafos (25) a (27) anteriores.
- 5 Adecuadamente, R₅ es como se definió en cualquiera de los párrafos (28) a (33) anteriores.
- 5 Adecuadamente, R₆ es como se definió en cualquiera de los párrafos (34) a (43) anteriores.
- 10 Adecuadamente, R₁₂ es como se definió en cualquiera de los párrafos (44) a (46) anteriores.
- 10 Adecuadamente, R₁₃ es como se definió en cualquiera de los párrafos (47) a (49) anteriores.
- 15 Adecuadamente, R₁₁ y R₁₄ son como se definieron en cualquiera de los párrafos (50) a (54) anteriores.
- En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la fórmula II, IIa, IIb o IIc como se definió en la presente descripción en donde R₃ es H y R₂, R₄, y Ar cada uno tiene cualquiera de las definiciones expuestas en la presente.
- En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la fórmula II, IIa, IIb o IIc como se definió en la presente descripción en donde R₄ es H y R₂, R₃, y Ar cada uno tiene cualquiera de las definiciones expuestas en la presente.
- 20 En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la fórmula II, IIa, IIb o IIc como se definió en la presente descripción en donde R₃ y R₄ son H, y R₂ y Ar cada uno tiene cualquiera de las definiciones expuestas en la presente.
- 25 En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la fórmula II, IIa, IIb o IIc como se definió en la presente descripción en donde A₃ es CH y R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, A₁ y A₂ cada uno tiene cualquiera de las definiciones expuestas en la presente.
- 30 En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la fórmula II, IIa, IIb o IIc como se definió en la presente descripción en donde A₃ es CH; R₃ y R₄ son ambos H; y R₂, R₅, R₆, A₁ y A₂ cada uno tiene cualquiera de las definiciones expuestas en la presente.
- 35 A₃ es CH;
- 35 R₃ y R₄ son ambos H;
- 35 R₂ es como se definió en cualquiera de los párrafos (7) a (16) anteriores;
- 35 R₅ es como se definió en cualquiera de los párrafos (28) a (33) anteriores;
- 35 R₆ es como se definió en cualquiera de los párrafos (34) a (43) anteriores;
- 35 ambos de A₁ y A₂ son CH o uno de A₁ y A₂ es CH y el otro es N.
- 40 En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la fórmula II, IIa, IIb o IIc como se definió en la presente descripción en donde
- 45 A₃ es CH;
- 45 R₃ y R₄ son ambos H;
- 45 R₂ es como se definió en cualquiera de los párrafos (10) a (16) anteriores;
- 45 R₅ es como se definió en cualquiera de los párrafos (30) a (33) anteriores;
- 45 R₆ es como se definió en cualquiera de los párrafos (36) a (43) anteriores;
- 45 ambos de A₁ y A₂ son CH o uno de A₁ y A₂ es CH y el otro es N.
- 50 En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la fórmula II, IIa, IIb o IIc como se definió en la presente descripción en donde Ar es como se definió en cualquiera de los párrafos (26) o (27) anteriores, y R₂, R₃, y R₄ cada uno tiene cualquiera de las definiciones expuestas en la presente.
- 55 En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la fórmula II, IIa, IIb o IIc como se definió en la presente en la cual Ar tiene la fórmula:



en donde:

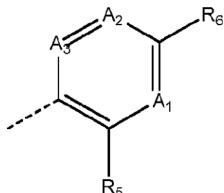
- (i) todos los A₁, A₂ y A₃ son CH; o
- (ii) A₂ y A₃ son ambos CH y A₁ es N;

R₅ es metoxi o cloro; y

5 R₂, R₃, R₄ y R₆ cada uno tiene cualquiera de las definiciones expuestas en la presente.

En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la fórmula II, IIa, IIb o IIc como se definió en la presente descripción anteriormente en la cual Ar tiene la fórmula:

10



15

en donde:

- (i) todos los A₁, A₂ y A₃ son CH; o
- (ii) A₂ y A₃ son ambos CH y A₁ es N;

R₅ es metoxi o cloro;

R₃ y R₄ son ambos hidrógeno; y

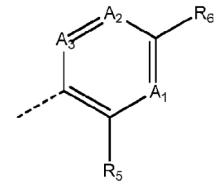
R₂ es como se definió en cualquiera de los párrafos (7) a (16) anteriores; y

25

R₆ es como se definió en cualquiera de los párrafos (34) a (43) anteriores.

En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la fórmula IIa, IIb o IIc como se definió en la presente descripción anteriormente en la cual Ar tiene la fórmula:

30



35

40 en donde:

todos los A₁, A₂ y A₃ son CH; o

R₅ es metoxi o etoxi;

R₃ y R₄ son ambos hidrógeno; y

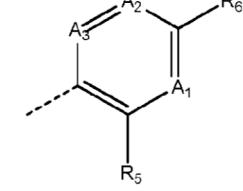
R₂ es como se definió en cualquiera de los párrafos (12) a (16) anteriores; y

45

R₆ es como se definió en cualquiera de los párrafos (34) a (43) anteriores.

En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la fórmula IIa, IIb o IIc como se definió en la presente descripción anteriormente en la cual Ar tiene la fórmula:

50



55

en donde:

60 todos los A₁, A₂ y A₃ son CH; o

R₅ es metoxi o etoxi;

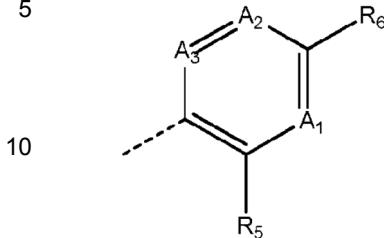
R₃ y R₄ son ambos hidrógeno; y

R₂ es como se definió en cualquiera de los párrafos (12) a (16) anteriores; y

65 R₆ es como se definió en cualquiera de los párrafos (40) a (43) anteriores.

En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la fórmula IIa, IIb o IIc como se definió en la presente descripción anteriormente en la cual Ar tiene la fórmula:

5



10

15

en donde:

todos los A₁, A₂ y A₃ son CH; o

R₅ es metoxi o etoxi;

20

R₃ y R₄ son ambos hidrógeno; y

R₂ es como se definió en el párrafo (16) anterior; y

R₆ es como se definió en el párrafo (43) anterior.

25

Los compuestos particulares de la presente invención incluyen cualquiera de los compuestos exemplificados en la presente solicitud, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de estos, y, en particular, cualquiera de los siguientes:

30

(3-metoxi-4-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;
N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;

35

N-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;

N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;

N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;

N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;

40

6-ciclopropil-N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)isoquinolin-3-amina; N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(pirimidin-5-il)isoquinolin-3-amina;

N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(piridin-3-il)isoquinolin-3-amina;

N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2-amina;

N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;

N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;

45

N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(2,4-dimetiltiazol-5-il)isoquinolin-3-amina;

terc-butil (5-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)piridin-2-il)(metil)carbamato;

N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(6-(metilamino)piridin-3-il)isoquinolin-3-amina;

N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(6-metilpiridin-3-il)isoquinolin-3-amina;

N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-etyl-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;

50

N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(tiazol-5-il)isoquinolin-3-amina;

N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)isoquinolin-3-amina;

N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(piridin-4-il)isoquinolin-3-amina;

N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(oxazol-5-il)isoquinolin-3-amina;

6-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)isoquinolin-3-amina;

55

terc-butil 4-(4-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato;

N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;

6-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)isoquinolin-3-amina;

6-(1-(ciclopropilmetyl)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)isoquinolin-3-amina;

60

N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;

N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)isoquinolin-3-amina;

N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(5-metilpiridin-3-il)isoquinolin-3-amina;

(5-(3-metoxi-4-((6-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)metanol;

6-(1-(ciclobutilmetyl)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)isoquinolin-3-amina;

65

1-(4-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;

N-(2-metoxi-4-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-6-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;

(4-(3-metoxi-4-((6-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol;

N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;

(4-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol;

1-(4-(3-((2-metoxi-4-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

1-(4-(3-((4-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

5 N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;

1-(4-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol;

N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;

6-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)isoquinolin-3-amina;

10 3-(4-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol;

1-(4-(3-((2-metoxi-4-(2-metil-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-imidazol-5-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

1-(4-(3-((2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

1-(4-(3-((2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

15 1-((4-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)ciclobutanol;

N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;

1-(4-(2-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

1-(4-(3-((2-cloro-4-morfolinofenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

1-(4-(3-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

20 1-(4-(3-((2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

(4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;

1-(4-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

1-(4-(3-((2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxibenzonitrilo;

25 1-(4-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-3-fluoro-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

(S)-1-(4-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol;

(R)-1-(4-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol;

1-(4-(3-((2-metoxi-4-(5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

30 1-(4-(3-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

1-(4-(3-((4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

1-(4-(3-((4-fluoro-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

terc-butil 3-(4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato;

35 1-(4-(3-((2-metoxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

1-(4-(3-((6-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

1-(4-(3-((5-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-3-metoxipiridin-2-il)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

1-(4-(3-((2-cloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

40 1-(4-(3-((2-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxi-N,N-di metilbenzamida;

4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-N-(2-hidroxietil)-3-metoxibenzamida;

4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxi-N-(2-metoxietil)benzam ide;

1-(4-(3-((2-metoxi-4-(2-(metoximetil)-1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

45 1-(4-(3-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

(1,1-dioxidotiomorfolino)(4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)metanona;

N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,6-naftiridin-7-amina;

1-(4-(7-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)-1,6-naftiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

50 1-(4-(7-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)-1,6-naftiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

(4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;

4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

3-(4-((3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilbutan-2-ol;

1-(5-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)-2-metil-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

55 1-(4-(3-((2-metoxi-4-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

(4-((6-(1-(2-hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;

(3-metoxi-4-((6-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;

60 60 1-(4-(3-((2-metoxi-4-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

(3-metoxi-4-((6-(1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;

(3-metoxi-4-((6-(1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;

65 1-(4-(3-((3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;

(4-((6-(1-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;

1-4-(7-((2-etoxy-4-(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)fenyl)amino)-1,6-naftiridin-2-yl)-1H-pirazol-1-yl)-2-methylpropan-2-ol; (4-((2-(1-(2-hidroxi-2-methylpropyl)-1H-pirazol-4-yl)-1,6-naftiridin-7-yl)amino)-3-methoxyphenyl)(3-methoxazetidin-1-yl)metanona; 1-4-(7-((2-methoxy-4-(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)fenyl)amino)-1,6-naftiridin-2-yl)-1H-pirazol-1-yl)-2-methylpropan-2-ol; 1-((4-(7-((4-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-5-yl)-2-methoxyphenyl)amino)-1,6-naftiridin-2-yl)-1H-pirazol-1-yl)methyl)ciclobutanol; 5 (3-(difluoromethoxy)-4-((6-(1-(2-hidroxy-2-methylpropyl)-1H-pirazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)amino)fenyl)(3-methoxazetidin-1-yl)metanona; (3-ethoxy-4-((6-(1-(2-hidroxy-2-methylpropyl)-1H-pirazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)amino)fenyl)(3-methoxazetidin-1-yl)metanona; (3,3-difluoroazetidin-1-yl)(4-((6-(1-(2-hidroxy-2-methylpropyl)-1H-pirazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)amino)-3-methoxyphenyl)metanona; 10 1-4-((6-(1-(2-hidroxy-2-methylpropyl)-1H-pirazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)amino)-3-methoxybenzoyl)piperidina-4-carbonitrilo; (4-((6-(1-(2-hidroxy-2-methylpropyl)-1H-pirazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)amino)-3-methoxyphenyl)(6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2- il)metanona; 1-4-(3-((2-chloro-4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenyl)amino)isoquinolin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)-2-methylpropan-2-ol; (4-((6-(1-(2-hidroxy-3-methoxypropyl)-1H-pirazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)amino)-3-methoxyphenyl)(3-methoxazetidin-1-yl)metanona; 15 (4-((6-(1-(2,3-dimethoxypropyl)-1H-pirazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)amino)-3-methoxyphenyl)(3-methoxazetidin-1-yl)metanona; 4-((6-(1-(2-hidroxy-2-methylpropyl)-1H-pirazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)amino)-3-methoxy-N,N-dimethylbenzenesulfonamida; (4-((6-(1-(2,3-dihydroxypropyl)-1H-pirazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)amino)-3-methoxyphenyl)(3-methoxazetidin-1-yl)metanona; 20 (4-((6-(1-(4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)amino)-3-methoxyphenyl)(3-methoxazetidin-1- il)metanona; (4-((6-(1-(2-hydroxycyclopentyl)-1H-pirazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)amino)-3-methoxyphenyl)(3-methoxazetidin-1-yl)metanona; 5-4-((6-(1-(2-hidroxy-2-methylpropyl)-1H-pirazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)amino)-3-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-carbonitrilo; 25 (4-((6-(1-(2-hidroxicyclohexyl)-1H-pirazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)amino)-3-methoxyphenyl)(3-methoxazetidin-1-yl)metanona; (4-((6-(1-(2-hidroxy-2-methylpropyl)-1H-pirazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)amino)-3-methoxyphenyl)(3-(methoximethyl)azetidin-1- il)metanona; (4-((6-(1-(1-hydroxycyclobutyl)methyl)-1H-pirazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)amino)-3-methoxyphenyl)(3-methoxazetidin-1-yl)metanona; 30 1-((4-(3-((2-ethoxy-4-(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)fenyl)amino)isoquinolin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)methyl)ciclobutanol; 7-((2-methoxy-4-(1-methyl-1H-pirazol-4-yl)fenyl)amino)-N,N-dimethyl-1,6-naftiridina-2-carboxamido; 7-((2-methoxy-4-(1-methyl-1H-pirazol-4-yl)fenyl)amino)-N-methyl-1,6-naftiridina-2-carboxamido; 3-((4-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-5-yl)-2-methoxyphenyl)amino)-N,N-dimethylisoquinolino-6-carboxamido; 3-((4-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-5-yl)-2-methoxyphenyl)amino)-N-methylisoquinolino-6-carboxamido; o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Los distintos grupos funcionales y sustituyentes que forman los compuestos de la presente invención se escogen típicamente de manera que el peso molecular del compuesto no exceda 1000. Más usualmente, el peso molecular del compuesto será menor que 750, por ejemplo, menor que 700, o menor que 650, o menor que 600, o menor que 550. 35 Con mayor preferencia, el peso molecular es menor que 525 y, por ejemplo, es 500 o menor.

Las características adecuadas o preferidas de cualquier compuesto de la presente invención también pueden ser características adecuadas de cualquier otro aspecto.

40 Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, fórmico, cítrico o maleico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

50 Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular, pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan 'isómeros'. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes espejo entre sí se denominan 'diastereómeros' y aquellos que son imágenes espejo no superponibles entre sí se denominan 'enantiómeros'. Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, un par de enantiómeros es posible. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su 55 centro asimétrico y se describe por las reglas de secuenciación R- y S- de Cahn y Prelog, o por la manera en la cual la molécula rota el plano de luz polarizada y se designa como dextrógiros o levógiros (es decir, como (+) o (-)-isómeros respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de este. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina una 'mezcla racémica'.

60 Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; dichos compuestos pueden producirse por lo tanto como estereoisómeros individuales (R)- o (S)- o como mezclas de estos. A menos que se indique de cualquier otra forma, la descripción o mención de un compuesto particular en la descripción y reivindicaciones pretende incluir los enantiómeros individuales y mezclas, racémico o de cualquier otra forma, de este. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase la discusión en Capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ta edición J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 2001), por ejemplo, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o por resolución de

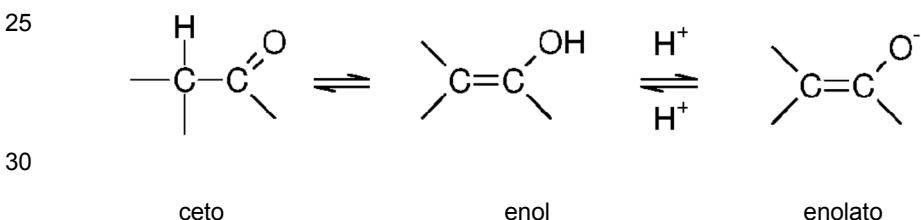
una forma racémica. Algunos de los compuestos de la invención pueden tener centros geométricos isoméricos (isómeros E- y Z-). Debe entenderse que la presente invención abarca todos los isómeros ópticos, diastereoisómeros y geométricos y mezclas de estos que poseen actividad inhibidora de Mps1 cinasa.

- 5 La presente invención abarca además los compuestos de la invención como se definió en la presente descripción que comprenden uno o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede ser cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , $^2\text{H(D)}$, y $^3\text{H(T)}$; C puede ser cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C , y ^{14}C ; y O puede ser cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

10 También debe entenderse que ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas solvatadas, así como no solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca todas las formas solvatadas que poseen actividad inhibidora de Mps1 cinasa.

15 También debe entenderse que ciertos compuestos de la invención pueden exhibir polimorfismo, y que la invención abarca todas las formas que poseen actividad inhibidora de Mps1 cinasa.

20 Los compuestos de la invención pueden existir en varias formas tautoméricas diferentes y las referencias a los compuestos de la invención incluyen todas estas formas. Para evitar dudas, donde un compuesto puede existir en una de las varias formas tautoméricas, y específicamente sólo uno se muestra o describe, todas las otras, sin embargo, son abarcadas por los compuestos de la invención. Los ejemplos de formas tautoméricas incluyen las formas ceto-, enol-, y enolato, como por ejemplo en los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado más abajo), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enotiol, y nitro/aci-nitro.



35 Los compuestos de la invención que contienen una función amina pueden formar además N-óxidos. Una referencia en la presente a un compuesto de la fórmula II que contiene una función amina incluye además el N-óxido. Cuando un compuesto contiene varias funciones aminas, uno o más que un átomo de nitrógeno puede ser oxidado para formar un N-óxido. Los ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los N-óxidos pueden formarse por tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico), ver por ejemplo 40 Advanced Organic Chemistry, de Jerry March, 4ta Edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, los N-óxidos pueden obtenerse mediante el procedimiento de L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) en el que el compuesto de amina reacciona con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte tal como diclorometano.

45 Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de un profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para liberar un compuesto de la invención. Un profármaco puede usarse para alterar las propiedades físicas y/o las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la invención. Se puede formar un profármaco cuando el compuesto de la invención contiene un grupo o sustituyente adecuado al que se puede unir un grupo que modifica la propiedad. Ejemplos de profármacos incluyen derivados de éster escindibles *in vivo* que pueden formarse en un grupo carboxi o un grupo hidroxi en un compuesto de la invención y derivados de amida escindibles *in-vivo* que pueden formarse en un grupo carboxi o un grupo amino en un compuesto de la invención.

50

En consecuencia, la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula II como se definió en la presente descripción anteriormente cuando estén disponibles por síntesis orgánica y cuando estén disponibles dentro del cuerpo humano o animal por medio de la escisión de un profármaco del mismo. En consecuencia, la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula II que se producen por medio de la síntesis orgánica y además los compuestos que se producen en el cuerpo humano o animal por medio del metabolismo de un compuesto precursor, es decir, un compuesto de la fórmula II puede ser un compuesto producido sintéticamente o un compuesto producido metabólicamente.

60 Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de fórmula II es uno que se basa en un criterio médico razonable como adecuado para la administración al cuerpo humano o animal sin actividades farmacológicas indeseables y sin una toxicidad indebida.

65 Varias formas de profármaco han sido descritas, por ejemplo, en los siguientes documentos: -

- a) Methods in Enzymology, Vol. 42, págs. 309-396, editado por K. Widder, *y otros* (Academic Press, 1985);
 b) Design of Pro-drugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
 c) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Pro-drugs", de H. Bundgaard págs. 113-191 (1991);
 5 d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
 e) H. Bundgaard, *y otros*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);
 f) N. Kakeya, *y otros*, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);
 g) T. Higuchi y V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volumen 14; y
 10 h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.
- 10 Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la fórmula II que posee un grupo carboxílico, por ejemplo, un éster escindible *in vivo* de este. Un éster escindible *in vivo* de un compuesto de la fórmula II que contiene un grupo carboxílico, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el ácido original. Ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para los carboxílicos incluyen C₁-alquil ésteres tales como metilo, etilo y *terc*-butilo, ésteres de C₁-alcoximetilo tales como ésteres de metoxicmetilo, ésteres de C₁-alcanoiloximetilo tales como ésteres de pivaloiloxyimetilo, ésteres de 3-ftalidilo, ésteres de C₃-cicloalquilcarboniloxi-C₁-alquilo tales como ésteres de ciclopentilcarboniloximetilo y 1-ciclohexilcarboniloxietilo, ésteres de 2-oxo-1,3-dioxolenilmetilo tales como ésteres de 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilo y ésteres de C₁-alcoxcarboniloxi-C₁-alquilo tales como ésteres de metoxicarboniloximetilo y 1-metoxicarboniloxietilo.
- 20 Un profármaco farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula II que tiene un grupo hidroxílico, por ejemplo, un éster escindible *in vivo* o éter de este. Un éster escindible *in vivo* o éter de un compuesto de la fórmula II que contiene un grupo hidroxílico, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable o éter que es escindible en el cuerpo animal o humano para producir el compuesto hidroxílico original. Grupos formadores de éster farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxílico incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluyendo ésteres cílicos fosforamídicos). Otros grupos formadores de éster farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxílico incluyen grupos C₁-10alcanoilo tales como acetilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo sustituido y grupos fenilacetilo, grupos C₁-10alcoxcarbonilo tales como los grupos etoxicarbonilo, N,N-(C₁-6)carbamooilo, 2-dialquilaminoacetilo y 2-carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes en el anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, N-alquilaminometilo, N,N-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-(C₁-4alquil)piperazin-1-ilmetilo. Los grupos formadores de éter farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxílico incluyen grupos a-aciloxialquilo tales como grupos acetoximetilo y pivaloiloxyimetilo.
- 25 Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la fórmula II que tiene un grupo carboxílico, por ejemplo, una amida escindible *in vivo* de este, por ejemplo una amida formada con una amina tal como amoniaco, una C₁-4alquilamina tal como metilamina, una (C₁-4alquilamina tal como dimetilamina, N-ethyl-N-metilamina o dietilamina, una C₁-4alcox-C₂-4alquilamina tal como 2-metoxietilamina, una fenil-C₁-4alquilamina tal como bencilamina y aminoácidos tales como glicina o un éster de este.
- 30 Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la fórmula II que tiene un grupo amino, por ejemplo, un derivado de amida escindible *in vivo* de este. Las amidas farmacéuticamente aceptables adecuadas de un grupo amino incluyen, por ejemplo una amida formada con grupos C₁-10alcanoilo tal como un acetilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo sustituido y grupos fenilacetilo. Ejemplos de sustituyentes en el anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, N-alquilaminometilo, N,N-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-(C₁-4alquil)piperazin-1-ilmetilo.
- 35 Los efectos *in vivo* de un compuesto de la fórmula II pueden ser ejercidos en parte por uno o más metabolitos que se forman dentro del cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de la fórmula II. Como se indicó anteriormente, los efectos *in vivo* de un compuesto de la fórmula II también se pueden ejercer por medio del metabolismo de un compuesto precursor (un profármaco).
- 40 Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la fórmula II que tiene un grupo amino, por ejemplo, un derivado de amida escindible *in vivo* de este. Las amidas farmacéuticamente aceptables adecuadas de un grupo amino incluyen, por ejemplo una amida formada con grupos C₁-10alcanoilo tal como un acetilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo sustituido y grupos fenilacetilo. Ejemplos de sustituyentes en el anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, N-alquilaminometilo, N,N-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-(C₁-4alquil)piperazin-1-ilmetilo.
- 45 Se apreciará además que los compuestos de fórmula II también pueden estar enlazados covalentemente (en cualquier posición adecuada) a otros grupos tales como, por ejemplo, restos solubilizantes (por ejemplo, polímeros de PEG), restos que les permiten unirse a un soporte sólido (tal como, por ejemplo, restos que contienen biotina) y ligandos de dirección (tales como anticuerpos o fragmentos de anticuerpos).
- 50 Síntesis
- 55 En la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación y en los métodos sintéticos referenciados que se usan para preparar los materiales de partida, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluida la elección del solvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento, pueden ser seleccionados por una persona experta en la técnica.
- 60 Una persona con experiencia en la técnica de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas.

Los materiales de partida necesarios pueden obtenerse mediante procedimientos estándar de química orgánica. La preparación de tales materiales de partida se describe en conjunto con las siguientes variantes de proceso representativas y dentro de los Ejemplos adjuntos. Alternativamente, los materiales de partida necesarios se pueden obtener por procedimientos análogos a los ilustrados que están dentro de las habilidades ordinarias de un químico orgánico.

Se apreciará que, durante la síntesis de los compuestos de la invención en los procesos definidos a continuación, o durante la síntesis de ciertos materiales de partida, puede ser deseable proteger ciertos grupos de sustituyentes para evitar su reacción indeseada. El químico experto apreciará cuando se requiera tal protección, y cómo tales grupos protectores pueden ser puestos en su lugar, y después eliminados.

Para los ejemplos de grupos protectores ver uno de los muchos textos generales sobre el tema, por ejemplo, 'Protective Groups in Organic Synthesis' de Theodora Green (publicado por: John Wiley & Sons). Los grupos protectores pueden eliminarse mediante cualquier método conveniente descrito en la literatura o conocido por el químico experto, según corresponda para la eliminación del grupo protector en cuestión, dichos métodos se seleccionan para efectuar la eliminación del grupo protector con la mínima perturbación de los grupos en otros lugares la molécula.

Por lo tanto, si los reactivos incluyen, por ejemplo, grupos tales como amino, carboxi o hidroxi, puede ser deseable proteger al grupo en algunas de las reacciones mencionadas en este documento.

A modo de ejemplo, un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo alcoxcarbonilo, por ejemplo, un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmethoxicarbonilo, por ejemplo, benciloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo, benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanoilo o alcoxcarbonilo o un grupo aroilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente, un grupo acilo tal como un grupo *terc*-butoxicarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmethoxicarbonilo, tal como un grupo benciloxicarbonilo, puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio-sobre-carbono, o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede eliminarse por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxi es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo, benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo, bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores necesariamente variarán con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanoilo o aroilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, litio, hidróxido de sodio o amoníaco. Alternativamente, se puede eliminar un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o etilo que puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *t*-butilo que puede eliminarse, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o, por ejemplo, un grupo bencilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

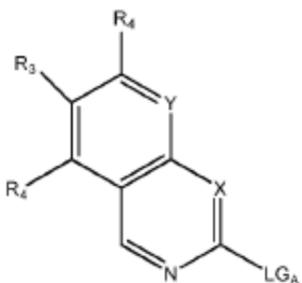
50 Las resinas también se pueden usar como grupo protector.

En un aspecto particular, la presente invención proporciona un método para sintetizar un compuesto de la fórmula II, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, el método comprende:

55 a) reaccionar un compuesto de la fórmula A:

60

65



Fórmula A

15

en donde X, Y, R₂, R₃ y R₄ cada uno tiene cualquiera de los significados definidos en la presente anteriormente, y LG_A es un grupo de salida adecuado; con un compuesto de la fórmula B:

20

H₂N-Ar

Fórmula B

25

en donde Ar es como se definió en la presente; y

b) opcionalmente después de esto, si fuera necesario:

- eliminar cualquier grupo protector presente;
- convertir el compuesto de la fórmula II en otro compuesto de la fórmula II; y/o
- formar un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

30

LG_A puede ser cualquier grupo de salida adecuado. Adecuadamente LG_A es un halógeno o cualquier otro grupo de salida adecuado (por ejemplo, trifluorometilsulfonato etc.). Adecuadamente LG_A puede ser cloro, bromo o trifluorometilsulfonato.

35

Adecuadamente la reacción de acoplamiento entre el compuesto A y el compuesto B tiene lugar en presencia de un solvente adecuado. Se puede usar cualquier solvente o mezcla de solventes adecuados para esta reacción. Una persona experta en la técnica sabrá cómo seleccionar los solventes adecuados o mezclas de solventes para usar en estas reacciones. Ejemplos de solventes adecuados incluyen DMA, 1,4-dioxano, DMF y tolueno.

40

Una persona experta en la técnica podrá seleccionar las condiciones de reacción apropiadas para usar con el fin de facilitar esta reacción. Adecuadamente, la reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras y en presencia de una atmósfera inerte, tal como argón o nitrógeno. La reacción también puede llevarse a cabo a una temperatura elevada, tal como, por ejemplo, dentro del rango de 40 a 160 ° C o, más adecuadamente, de 120 a 160 ° C (dependiendo del solvente utilizado), durante un período de tiempo adecuado de, por ejemplo, 2 horas a 7 días, o más adecuadamente de 2 a 10 horas, ya sea térmicamente o bajo irradiación de microondas.

45

Adecuadamente la reacción de acoplamiento entre el compuesto A y el compuesto B tiene lugar en presencia de un catalizador, adecuadamente un catalizador derivado de paladio, tal como Pd o Pd₂(dba)₃ o mediante el uso de un catalizador ácido, tal como trifluoroácido acético.

50

Adecuadamente la reacción de acoplamiento entre el compuesto A y el compuesto B tiene lugar en presencia de un compuesto de organofósforo, adecuadamente un compuesto de organofósforo que sirve como un ligando adecuado para el catalizador. El compuesto de organofósforo puede ser adecuadamente un derivado de fosfina, tal como Xantphos.

55

Adecuadamente, la reacción de acoplamiento entre el compuesto A y el compuesto B tiene lugar en presencia de una base, por ejemplo, un carbonato metálico, tal como carbonato de cesio, o hidruro metálico, tal como hidruro de sodio.

El compuesto de la fórmula A puede prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, y adecuadamente por los procesos descritos en la presente descripción con referencia a los ejemplos.

60

El compuesto de la fórmula B puede prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, y adecuadamente por los procesos descritos en la presente descripción con referencia a los ejemplos.

65

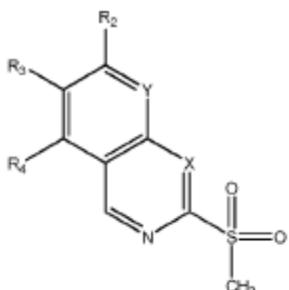
Además de los procesos anteriores, si está presente un grupo protector adecuado, se pueden emplear condiciones de desprotección adicionales. Los grupos protectores adecuados incluyen terc-butoxicarbonato y dimetilacetal. Las

condiciones típicas comprenden un ácido adecuado en un solvente adecuado tal como ácido trifluoroacético en DCM o THF.

5 El compuesto racémico de la fórmula 1 se puede separar usando una cromatografía de separación quiral adecuada para proporcionar los enantiómeros deseados.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para sintetizar un compuesto de la fórmula II, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de estos, el método comprende:

10 a) reaccionar un compuesto de la fórmula C:



25 Fórmula C

en donde X, Y, R₂, R₃ y R₄ cada uno tiene cualquiera de los significados definidos en la presente anteriormente; con un compuesto de la fórmula B como se definió en la presente descripción anteriormente, o un compuesto de la fórmula D:

30 HC(O)HN-Ar

Fórmula D

35 en donde Ar es como se definió en la presente; y

b) opcionalmente después de esto, si fuera necesario:

- i) eliminar cualquier grupo protector presente;
- ii) convertir el compuesto de la fórmula II en otro compuesto de la fórmula II; y/o
- iii) formar un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

40 Adecuadamente, la reacción de acoplamiento entre el compuesto C y el compuesto B o D tiene lugar en presencia de un solvente adecuado. Se puede usar cualquier solvente o mezcla de solventes adecuados para esta reacción. Una persona experta en la técnica sabrá cómo seleccionar los solventes adecuados o mezclas de solventes para usar en estas reacciones. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen THF y TFE (1,2,3-trifluoroetanol).

45 Una persona experta en la técnica podrá seleccionar las condiciones de reacción apropiadas para usar con el fin de facilitar esta reacción. Adecuadamente, la reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras y en presencia de una atmósfera inerte, tal como argón o nitrógeno. La reacción puede llevarse a cabo además a temperatura elevada, tal como, por ejemplo, dentro del intervalo de 30 a 170 °C o, más adecuadamente 30 a 50 °C para los compuestos de la fórmula D y 120 a 170 50 °C para los compuestos de la fórmula B (dependiendo del solvente utilizado), por un periodo 50 de tiempo adecuado de, por ejemplo, 2 horas a 7 días, o más adecuadamente 2 a 10 horas ya sea térmicamente o bajo irradiación con microondas.

55 Adecuadamente la reacción de acoplamiento entre el compuesto C y los compuestos B o D tiene lugar en presencia de un catalizador, adecuadamente un catalizador derivado de paladio, tal como Pd o Pd₂(dba)₃ o mediante el uso de un catalizador ácido, tal como ácido trifluoroacético.

60 Adecuadamente la reacción de acoplamiento entre el compuesto C y los compuestos B o D tiene lugar en presencia de un compuesto organofósforo, adecuadamente un compuesto organofósforo que sirve como un ligando al catalizador. El compuesto de organofósforo puede ser adecuadamente un derivado de fosfina, tal como Xantphos.

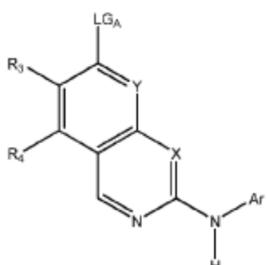
65 Adecuadamente la reacción de acoplamiento entre el compuesto C y los compuestos B o D tiene lugar en presencia de una base, por ejemplo, un carbonato de metal, tal como carbonato de cesio, o hidruros de metal, tal como hidruro de sodio.

65 El compuesto de la fórmula C puede prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, y adecuadamente mediante procesos descritos en la presente con referencia a los ejemplos.

El compuesto de la fórmula D puede prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, y adecuadamente mediante procesos descritos en la presente con referencia a los ejemplos.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para sintetizar un compuesto de la fórmula II, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de estos, el método comprende:

a) reaccionar un compuesto de la fórmula E:



25 Fórmula E

en donde X, Y, Ar, R₃ y R₄ cada uno tiene cualquiera de los significados definidos en la presente anteriormente, y LG_A es un grupo de salida adecuado como se definió en la presente descripción anteriormente; con un compuesto de la fórmula F:

30 H₂N-R₂

25 Fórmula F

o R₂BX₂ en donde R₂ es como se definió en la presente y BX₂ representa ácidos borónicos (por ejemplo, B(OH)₂), 35 tetrafluoroboratos (por ejemplo, BF₃⁻), o pinacol ésteres; y

b) opcionalmente después de esto, si fuera necesario:

- i) eliminar cualquier grupo protector presente;
- ii) convertir el compuesto de la fórmula II en otro compuesto de la fórmula II; y/o
- iii) formar un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

40 Como se describió anteriormente, LG_A puede ser cualquier grupo de salida adecuado. Adecuadamente LG_A es un halógeno o cualquier otro grupo de salida adecuado (por ejemplo, trifluorometilsulfonato etc.). Adecuadamente, LG_A es cloro, bromo o trifluorometilsulfonato.

45 Adecuadamente la reacción de acoplamiento entre el compuesto E y el compuesto F tiene lugar en presencia de un solvente adecuado. Se puede usar cualquier solvente o mezcla de solventes adecuados para esta reacción. Una persona experta en la técnica sabrá cómo seleccionar los solventes adecuados o mezclas de solventes para usar en estas reacciones. Ejemplos de solventes adecuados incluyen DMA, 1,4-dioxano, tolueno, DMF, tBuOH, o H₂O.

50 Una persona experta en la técnica podrá seleccionar las condiciones de reacción apropiadas para usar con el fin de facilitar esta reacción. Adecuadamente, la reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras y en presencia de una atmósfera inerte, tal como argón o nitrógeno. La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas elevadas, tal como, por ejemplo, dentro del intervalo de temperatura ambiente hasta 160 °C o, más adecuadamente 60 a 140 °C (dependiendo del solvente utilizado), por un periodo de tiempo adecuado de, por ejemplo, 2 horas a 7 días, o más adecuadamente 2 a 55 10 horas ya sea térmicamente o bajo irradiación con microondas.

Adecuadamente la reacción de acoplamiento entre el compuesto E y el compuesto F tiene lugar en presencia de un catalizador, adecuadamente un catalizador derivado de paladio, tal como Pd o Pd₂(dba)₃ o mediante el uso de un catalizador ácido, tal como ácido trifluoroacético.

60 Adecuadamente la reacción de acoplamiento entre el compuesto E y el compuesto F tiene lugar en presencia de un compuesto organofósforo, adecuadamente un compuesto organofósforo que sirve como un ligando adecuado al catalizador. El compuesto de organofósforo puede ser adecuadamente un derivado de fosfina, tal como Xantphos.

65 Adecuadamente la reacción de acoplamiento entre el compuesto E y el compuesto F tiene lugar en presencia de una base, por ejemplo, un carbonato de metal, tal como carbonato de cesio, o hidruros de metal, tal como hidruro de sodio.

El compuesto de la fórmula E puede prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, adecuadamente mediante procesos descritos en la presente con referencia a los ejemplos.

5 El compuesto de la fórmula F puede prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, y adecuadamente mediante procesos descritos en la presente con referencia a los ejemplos.

El compuesto resultante de la fórmula II de los procesos definidos anteriormente pueden aislarse y purificarse usando técnicas bien conocidas en la técnica.

10 Los procesos definidos en la presente pueden comprender además la etapa de someter el compuesto de la fórmula II a un intercambio de sales, particularmente en situaciones donde el compuesto de la fórmula II se forma como una mezcla de diferentes formas de sales. El intercambio de sales adecuadamente comprende immobilizar el compuesto de la fórmula II sobre una resina o soporte sólido adecuado, y eluir los compuestos con un ácido apropiado para producir una sola sal del compuesto de la fórmula II.

15 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula II obtenible mediante cualquiera de los procesos definidos en la presente.

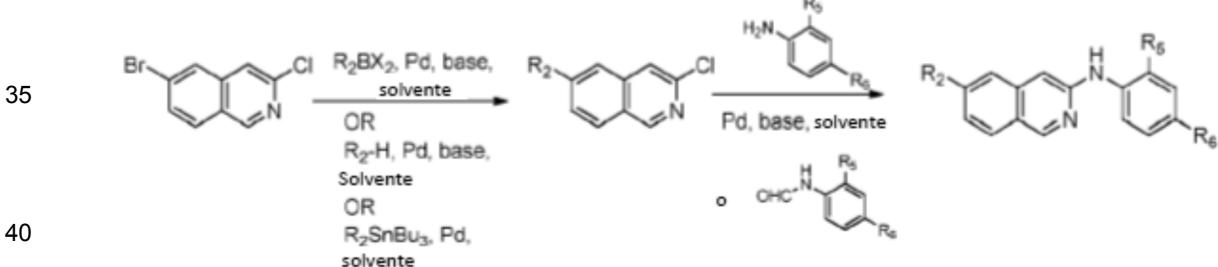
20 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula II obtenido mediante cualquiera de los procesos definidos en la presente.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula II directamente obtenido mediante cualquiera de los procesos definidos en la presente.

25 A modo de ejemplo, se muestran más abajo en los Esquemas 1 a 5 esquemas de síntesis particulares mediante los cuales ciertos compuestos de la invención pueden prepararse:

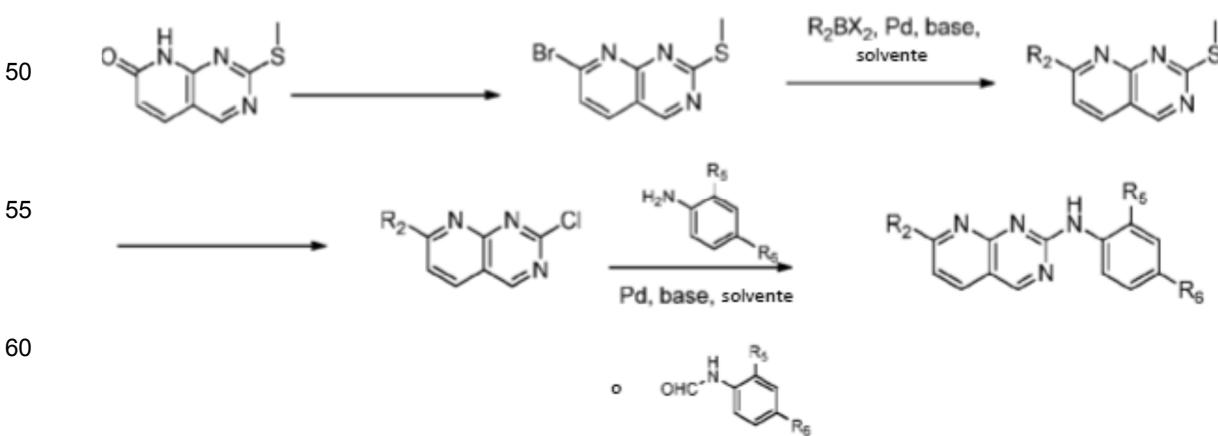
Esquema 1

30

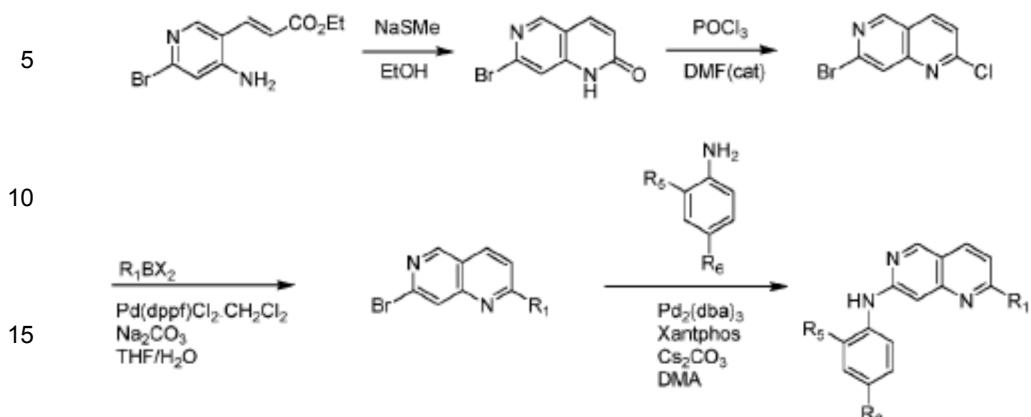


Esquema 2

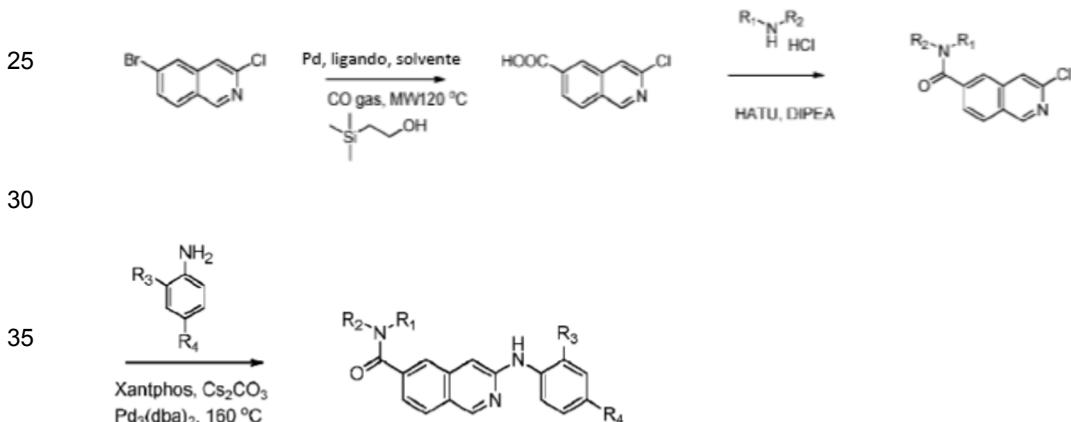
45



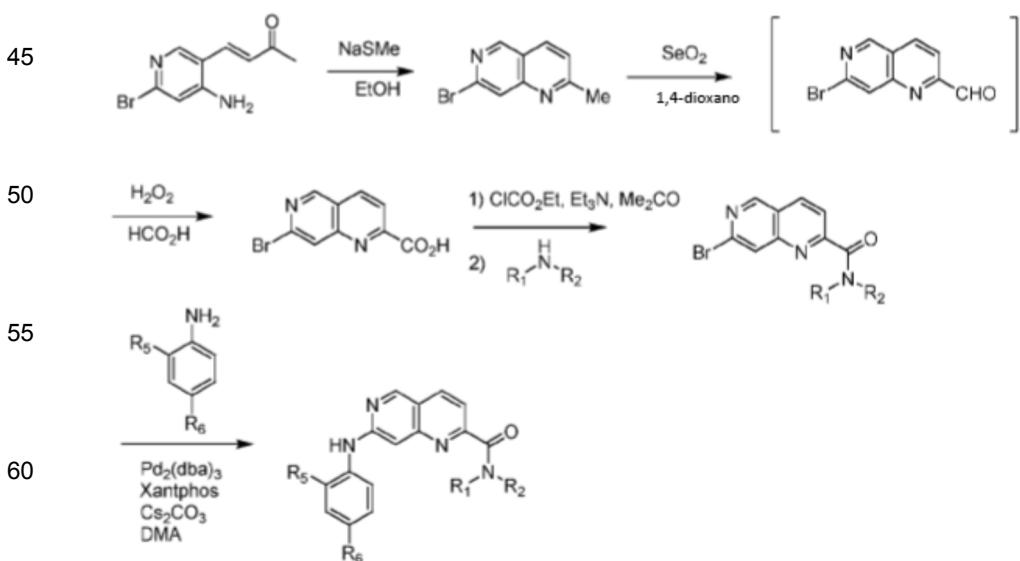
Esquema 3



Esquema 4

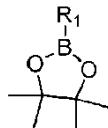


Esquema 5



En los Esquemas 1 a 5, R₁ y/o R₂, cuando están presentes, son adecuadamente arilo o heteroarilo, pero también pueden ser alquilo o alquenilo. BX2 representa ácidos borónicos (B(OH)₂), tetrafluoroboratos (por ejemplo, BF₃⁻), o pinacol ésteres, es decir

5



10

Actividad biológica

Los siguientes ensayos biológicos se pueden usar para medir los efectos farmacológicos de los compuestos de la 15 presente invención.

Medición de la inhibición de cinasa Mps1

La reacción enzimática (volumen total 10 μ l) se llevó a cabo en placas negras de bajo volumen de 384 pocillos que 20 contienen MPS1 de longitud completa (12.5 nM o 3 nM), péptido fluorescente marcado [conocido como H236, que tiene la secuencia: 5FAM-DHTGFLTEYVATR-CONH₂] (5 μ M), ATP(10 μ M), DMSO (1% v/v) o el compuesto de prueba (en el intervalo de 0.25nM-100 μ M en 1% DMSO) y amortiguador de ensayo (50mM HEPES (pH 7.0), 0.02% NaN₃, 0.01% BSA, 0.1mM Ortovandato, 10 μ M MgCl₂, 1 μ M DTT, inhibidor de proteasa Roche). La reacción se llevó a cabo durante 60 25 min a temperatura ambiente y se detuvo mediante la adición de amortiguador (10 μ l) que contenía EDTA 20 mM, Brij-35 al 0.05% (v/v) en solución salina tamponada con HEPES 0.1 M (ácido libre, Sigma, Reino Unido). La placa fue leída en un lector Caliper EZ II (Caliper Life Sciences).

El lector proporciona un paquete de Software ('Reviewer') que convierte las alturas de los picos en % de conversión 30 midiendo tanto el pico del producto como el del sustrato y también permite la selección del pocillo de control, que representa 0% y 100% de inhibición, respectivamente. El % de inhibición de los compuestos se calcula con relación a los medios de los pocillos de control seleccionados. Los IC₅₀ se determinan mediante la prueba de los compuestos en intervalo de concentraciones de 0.25 nM -100 μ M. Los % de inhibición a cada concentración luego se ajustan a un ajuste logístico de 4 parámetros:

35
$$y = (a + ((b-a)/(1 + ((c/x^d))))$$

donde a= asim min, b= asim máx, c= IC₅₀ y d = coeficiente de Hill

En general, actividad poseída por los compuestos de la fórmula II, puede demostrarse en el ensayo de inhibición por un 40 valor IC₅₀ de menos que 15 μ M. Adecuadamente, los compuestos tienen un valor IC₅₀ de menos que 10 μ M, adecuadamente de menos que 1 μ M, adecuadamente de menos que 0.1 μ M, y adecuadamente de menos que 0.01 μ M (es decir, de menos que 10nM).

Las actividades de los compuestos de la invención en el ensayo anterior se muestran en la sección de ejemplos adjunta.

45

Composiciones Farmacéuticas

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un 50 compuesto de la invención como se definió en la presente descripción anteriormente, o un solvente o sal farmacéuticamente aceptable de este, en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, como tabletas, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes y elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, como una solución acuosa u oleosa estéril para la dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intramuscular o como un supositorio para la dosificación rectal).

60 Las composiciones de la invención pueden obtenerse por procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales bien conocido en la técnica. Así, las composiciones para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes o conservantes.

Una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para uso en terapia de enfermedad proliferativa es una 65 cantidad suficiente para aliviar sintomáticamente en un animal de sangre caliente, particularmente un ser humano los

síntomas de infección, para retrasar la progresión de la infección, o para reducir el riesgo de empeorar en pacientes con síntomas de infección.

5 La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma de dosificación variará necesariamente dependiendo del huésped tratado y la ruta particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a humanos generalmente contendrá, por ejemplo, de 0.5 mg a 0.5 g de agente activo (más adecuadamente de 0.5 a 100 mg, por ejemplo, de 1 a 30 mg) compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de excipientes que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total.

10 El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la fórmula II variará naturalmente según la naturaleza y la gravedad de las afecciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, de acuerdo con principios bien conocidos de medicina.

15 Al usar un compuesto de la invención para fines terapéuticos o profilácticos, generalmente se administrará de modo que se reciba una dosis diaria en el intervalo, por ejemplo, de 0.1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal, dado si se requiere en dosis divididas. En general se administrarán dosis más bajas cuando se emplee la ruta parenteral. Así, por ejemplo, para la administración intravenosa o intraperitoneal, una dosis en el intervalo, por ejemplo, 0.1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal se usará generalmente. Similarmente, para la administración por inhalación, una dosis en el intervalo, por ejemplo, 0.05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal se usará. La administración oral también puede ser adecuada, particularmente en forma de tabletas. Típicamente, las formas de dosificación unitaria contendrán aproximadamente 0.5 mg a 0.5 g de un compuesto de esta invención.

Aplicaciones y usos terapéuticos

25 En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Formula I, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica como se definió en la presente para su uso en terapia.

30 Los compuestos de la invención son capaces de inhibir la actividad de la cinasa Mps1. Así, en la presente descripción se describe un método para inhibir la actividad de la cinasa Mps1 en una célula, el método comprende administrar a dicha célula el compuesto de la fórmula II como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

35 En la presente descripción se describe, además, un método para inhibir la cinasa Mps1 *in vitro* o *in vivo*, dicho método comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, como se definió en la presente.

40 En la presente descripción se describe, además, un método para inhibir la actividad de la cinasa Mps1 en un sujeto animal o humano que necesita tal inhibición, el método que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula II como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

45 En la presente descripción se describe, además, un compuesto de la fórmula II como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la actividad de la cinasa Mps1.

50 En la presente descripción se describe, además, el uso de un compuesto de la fórmula II como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, en la elaboración de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la actividad de la cinasa Mps1.

55 En la presente descripción se describe, además, un método para tratar un trastorno proliferativo en un sujeto animal o humano, el método que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula II como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

60 En la presente descripción se describe, además, un compuesto de la fórmula II como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo.

65 El término "trastorno proliferativo" se usan indistintamente en la presente descripción y pertenecen a una proliferación celular no deseada o incontrolada de células excesivas o anormales que no se desea, tal como, crecimiento neoplásico o hiperplástico, *in vitro* o *in vivo*. Ejemplos de trastornos proliferativos incluyen, pero no se limitan a, proliferación celular

5 premaligna y maligna, que incluye, pero no se limita a, neoplasmas y tumores malignos, cánceres, leucemias, psoriasis, enfermedades óseas, trastornos fibroproliferativos (por ejemplo, de tejidos conjuntivos) y aterosclerosis. Cualquier tipo de célula puede ser tratada, incluyendo, pero sin limitarse a, pulmón, colon, mama, ovario, páncreas, hígado, cerebro y piel.

10 Los efectos antiproliferativos de los compuestos de la presente invención tienen particular aplicación en el tratamiento de cánceres humanos en virtud de sus propiedades inhibitorias de la cinasa Mps1.

15 El efecto anticancerígeno puede surgir a través de uno o más mecanismos, que incluyen, pero no se limitan a, la regulación de la proliferación celular, la inhibición de la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos), la inhibición de la metástasis (la diseminación de un tumor desde su origen), la inhibición de la invasión (la diseminación de las células tumorales a las estructuras normales vecinas), o la promoción de la apoptosis (muerte celular programada).

20 15 Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica como se definió en la presente para su uso en el tratamiento del cáncer.

25 En la presente descripción se describe, además, el uso de un compuesto, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, como se definió en la presente en la elaboración de un medicamento para su uso en el tratamiento del cáncer.

30 25 En la presente descripción se describe, además, un método para tratar el cáncer en un paciente que necesita de este tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica como se definió en la presente.

35 En la presente descripción se describe, además, un método de tratamiento del cuerpo animal o humano, el método comprende administrar a un sujeto que necesita el tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activo, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica.

Rutas de administración

40 35 Los compuestos de la invención o la composición farmacéutica que comprende el compuesto activo puede administrarse a un sujeto mediante cualquier ruta conveniente de administración, ya sea sistémica/ periféricamente o tópicamente (es decir, un sitio de la acción deseada).

45 40 Las rutas de administración incluyen, pero no se limitan a, oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (que incluye, por ejemplo, un parche, emplasto, etc.); transmucosa (que incluye, por ejemplo, un parche, emplasto, etc.); intranasal (por ejemplo, por pulverización nasal); ocular (por ejemplo, gotas para los ojos); pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, a través de un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal (por ejemplo, por supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, por pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, que incluye subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal; mediante implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

Terapias de combinación

50 50 El tratamiento antiproliferativo definido de aquí en lo adelante puede aplicarse como una sola terapia o puede involucrar, además del compuesto de la invención, quimioterapia, radioterapia o cirugía convencional. La quimioterapia contra el cáncer puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

55 55 (i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de éstos, como se usa en oncología médica, tales como los agentes alquilantes (por ejemplo, cis-platino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalano, clorambucilo, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracil y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, e hidroxiurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de poloquinasa); e inhibidores de topoisomeroasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan y camptotecina);

60 65 (ii) agentes citostáticos tales como antioestrógenos (por ejemplo, tamoxifen, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas LHRH o agonistas LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progestogenas (por ejemplo,

- acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5a-reductasa tales como finasteride;
- 5 (iii) agentes antiinvasión [por ejemplo inhibidores de la familia de la cinasa c-Src como 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; solicitud de patente internacional WO 01/94341), *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 6658-6661) y bosutinib (SKI-606), e inhibidores de la metaloproteína como marimastat, inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno uroquinasa o anticuerpos contra la heparanasa];
- 10 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento y anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbitux, C225] y cualquier factor de crecimiento o anticuerpos del receptor del factor de crecimiento divulgados por Stern y otros *Critical reviews in oncology/haematology*, 2005, Vol. 54, pp11-29); tales inhibidores incluyen además inhibidores de tirosina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa de la familia EGFR tales como *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), *N*-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de tirosina cinasa erbB2 tal como lapatinib);
- 15 inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de la familia del factor de crecimiento de la insulina; inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas tal como imatinib y/o nilotinib (AMN107); inhibidores de serina/treonina cinasas (por ejemplo, inhibidores de señalización Ras/Raf tal como inhibidores de la farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777) y Isonafarnib (SCH66336)), inhibidores de señalización celular a través de MEK y / o AKT quinasas, inhibidores de c-kit, inhibidores de abl quinasa, 20 inhibidores de PI3 quinasas, inhibidores de PI3 quinasas, inhibidores de CSF-1R quinasa, inhibidores de receptor de IGF (factor de crecimiento similar a insulina); inhibidores de aurora cinasa (por ejemplo, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de cinasa dependientes de ciclina, tales como CDK2 y/o inhibidores de CDK4;
- 25 (v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento vascular endotelial, [por ejemplo, el anticuerpo del factor de crecimiento celular anti-vascular endotelial bevacizumab (Avastin™) y por ejemplo, un inhibidor de la tirosina cinasa del receptor VEGF tal como vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) y 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en WO 00/47212), los compuestos tal como los descritos en las solicitudes internacionales de patente WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y los compuestos que trabajan por otros mecanismos (por ejemplo, llinomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha\beta 3$ y angioestatina)];
- 30 (vi) agentes de daño vascular tal como Combretastatin A4 y los compuestos descritos en las solicitudes internacionales de patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- 35 40 (vii) un antagonista del receptor de endotelina, por ejemplo, zibotentan (ZD4054) o atrasentan;
- 45 (viii) terapias antisentido, por ejemplo, las que se dirigen a los objetivos enumerados anteriormente, tal como ISIS 2503, un anti-ras antisentido;
- 50 (ix) aproximaciones a la terapia de genes, incluyendo, por ejemplo, aproximaciones para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, aproximaciones de GDEPT (terapia génica dirigida enzima-profármaco) tales como aquellas que usan citosina deaminasa, timidina cinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y aproximaciones para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tales como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y
- 55 (x) aproximaciones de immunoterapia, incluyendo, por ejemplo, aproximaciones *ex-vivo* e *in-vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tal como la transfección con citoquinas como la interleuquina 2, interleuquina 4 o factor de estimulación de colonias de granulocitos-macrófagos, aproximaciones para disminuir la anergia de células T, aproximaciones para usar células inmunitarias transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citoquinas, aproximaciones para usar líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas y aproximaciones para usar anticuerpos antiidiotípicos.
- 60 Tal tratamiento conjunto puede lograrse mediante dosificación simultánea, separada o secuencial de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado.
- 65 Así, se describe en la presente una combinación adecuada para su uso en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo, un cáncer que involucra un tumor sólido) que comprende un compuesto de la invención como se definió en la presente descripción anteriormente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y otro agente antitumoral.

En la presente descripción se describe, además, una combinación adecuada para su uso en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo, un cáncer que involucra un tumor sólido) que comprende un compuesto de la invención como se definió en la presente descripción anteriormente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y cualquiera de los agentes antitumorales enumerados en (i) - (ix) anteriormente.

En la presente descripción se describe, además, un compuesto de la invención o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con un agente antitumoral seleccionado de uno enumerado en (i) - (ix) anteriormente en la presente.

En la presente descripción, donde se usa el término "combinación" debe entenderse que se refiere a una administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención "combinación" se refiere a una administración simultánea. En otro aspecto de la invención "combinación" se refiere a una administración separada. En un aspecto adicional de la invención "combinación" se refiere a una administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, el retraso en administrar el segundo componente no debe ser tal que pierda los efectos beneficiosos de la combinación.

En la presente descripción se describe, además, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con un agente antitumoral seleccionado de uno enumerado en (i) - (ix) anteriormente en la presente, en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

EJEMPLOS

Los solventes secos, reactivos y materiales de partida comercialmente disponibles se usaron como fueron suministrados. La cromatografía rápida en columna se llevó a cabo usando gel de sílice 60 de Merck (0.025 - 0.04 mm). La cromatografía en columna se realizó además en una unidad personal FlashMaster usando columnas de sílice Isolute Flash o un sistema de purificación Biotage SP1 usando cartuchos de sílice Merck o Biotage Flash. TLC preparativa se realizó sobre placas Analtech o Merck. La cromatografía de intercambio iónico se realizó usando columnas ácidas Isolute Flash SCX-II, columnas Isolute Si-carbonato o columnas Isolute Flash NH₂.

Cuando se usó un método de HPLC preparativa, aplican las siguientes condiciones:

Grad15mins20mlsLipo:

Reactivos:

Los solventes de grado HPLC, ácido fórmico o modificadores de eluyentes alternativos se compraron a Sigma Aldrich (Poole, Reino Unido) a menos que se indique lo contrario.

Instrumentación:

Inyecciones estándar 450ul (con enjuague con aguja) de la muestra, a una concentración de 10mg/ml en MeOH, se realizaron en una columna fenomenex Gemini (10μm, 250 x 21.2mm, C18, fenomenex, Torrance, USA)

La separación cromatográfica a temperatura ambiente se llevó a cabo utilizando el sistema manipulador de líquidos Gilson GX-281 combinado con una bomba Gilson 322 HPLC (Gilson, Middleton, USA) durante la elución en gradiente de 15 minutos de 40:60 a 100:0 metanol:agua (ambos modificados con 0.1% ácido fórmico) a un régimen de flujo de 20 ml/min.

Los espectros UV-Vis se adquirieron a 254nm en un detector Gilson 156 UV-Vis (Gilson, Middleton, USA).

La recolección se desencadenó mediante señal UV y se recogió utilizando un sistema manipulador de líquidos Gilson GX-281 (Gilson, Middleton, USA).

Los datos brutos se procesaron utilizando el software Gilson Trilution.

Cuando se usó un método de LCMS, aplican las siguientes condiciones:

Método LCT: el análisis LC/MS se realizó además en un detector de absorbancia de longitud de ondas Waters 2487 y Módulo de Separaciones Waters Alliance 2795 acoplado a un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo Waters/Micromass LCt con fuente ESI. La separación analítica se llevó a cabo a 30°C en una columna Merck Chromolith SpeedROD (RP-18e, 50 x 4.6 mm) usando un régimen de flujo de 2 ml/min en una elución en gradiente de 4 minutos con detección a 254 nm o en una columna Purospher STAR de Merck (RP-18e, 30 x 4 mm) usando un régimen de flujo de 1.5 ml/min en una elución en gradiente de 4 minutos con detección a 254 nm. La fase móvil fue una mezcla de metanol (solvante A) y agua (solvante B) ambos que contenían ácido fórmico a 0.1%. La elución en gradiente fue

como sigue: 1:9 (A/B) a 9:1 (A/B) durante 2.25 min, 9:1 (A/B) por 0.75 min, y después la reversion a 1:9 (A/B) durante 0.3 min, finalmente 1:9 (A/B) por 0.2 min

Cuando se usó un método de LCMS/HRMS, aplican las siguientes condiciones:

5

Método ToF de Agilent: el análisis LC/MS y HRMS se realizó en un módulo HPLC Agilent 1200 series y detector de matriz de diodos acoplado a un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo 6210 con fuente dual APCI/ESI multimodo.

10 La separación analítica se llevó a cabo a 30°C en una columna Purospher STAR de Merck (RP-18e, 30 x 4 mm) usando un régimen de flujo de 1.5 ml/min en una elución en gradiente de 4 minutos con detección a 254 nm. La fase móvil era una mezcla de metanol (solvente A) y agua que contienen ácido fórmico a 0.1% (solvente B). La elución en gradiente fue como sigue: 1:9 (A/B) a 9:1 (A/B) durante 2.5 min, 9:1 (A/B) por 1 min, y después una reversión 1:9 (A/B) durante 0.3 min, finalmente 1:9 (A/B) por 0.2 min.

15 Las referencias usadas para el análisis HRMS fueron: cafeína $[M+H]^+$ 195.087652; hexakis (2,2-difluoroetoxi)fosfaceno $[M+H]^+$ 622.02896; y hexakis(1H,1H,3H-tetrafluoropentoxi)fosfaceno $[M+H]^+$ 922.009798.

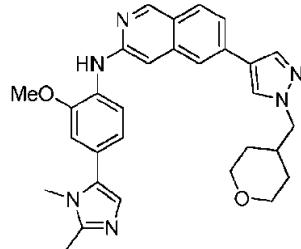
Se realizó LCMS de rutina usando el método LCT mientras que los datos HRMS se registraron usando el método ToF de Agilent.

20

Ejemplo 1:

N-(4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina

25



30

Método A

Una suspensión de 3-cloro-6-(1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-isoquinolina (Preparación 1, 10.5 mg, 0.03 mmol), 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxianilina (Preparación 74, 8.4 mg, 0.04 mmol), xantphos (11.2 mg, 0.02 mmol), Pd₂(dba)₃ (2.9 mg, 0.003 mmol), Cs₂CO₃ (83 mg, 0.26 mmol) en tolueno/DMF (3/1 ml) se agitó a 160 °C bajo irradiación con microondas por 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con solución de NaCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se purificó por una columna SCX-2 eluyendo con NH₃ 2M/MeOH y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con 0-12% MeOH en EtOAc para proporcionar el compuesto del título (4.5 mg, 28%).

45

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.96 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.48 (dt, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.41 (td, *J* = 11.8, 2.1 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 1.50 - 1.38 (m, 2H).

50

LCMS (ESI) Rt = 1.92 minutos MS m/z 509 [M+H]⁺

MPS1 IC50 (μM): 0.002

55 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el Método A (Ejemplo 1) anterior usando la cloroisoquinolina apropiada y 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxianilina (Preparación 74) a menos que se describa de cualquier otra forma. Los residuos de reacción crudos se purificaron como se señaló anteriormente o de acuerdo con uno de los siguientes métodos:

Método A: cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con entre 0-6% MeOH/EtOAc

60 Método B: cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con 0-6% MeOH/EtOAc seguido por HPLC preparativa.

Método C: cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con 0-15% MeOH/EtOAc.

Método D: HPLC preparativa seguido por, donde fuera necesario, elución a través de un cartucho SCX-2 usando NH₃ 2M/MeOH.

65 Método E: cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con 0-8% MeOH/EtOAc.

Método F: cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con 0-10% MeOH/EtOAc seguido por HPLC preparativa.

Método G: cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con entre 50-100% EtOAc en ciclohexanos.

Método H: cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con EtOAc.

5 Método I: elución a través de un cartucho SCX-2 usando 50% MeOH en cloroformo seguido por 50% cloroformo en NH₃ 7N/MeOH, seguido por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 0-10% NH₃ 7N/MeOH en EtOAc.

Método J: elución a través de un cartucho SCX-2 usando 50% MeOH en cloroformo seguido por 50% cloroformo en NH₃ 7N/MeOH, seguido por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 20% hexanos en EtOAc.

10

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
2	6-(1-(Ciclopropilmethyl)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)isoquinolin -3-amina	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.95 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.07 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.42 - 1.32 (m, 1H), 0.77 - 0.69 (m, 2H), 0.49 - 0.41 (m, 2H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.00 minutos, MS m/z 465 [M+H]⁺</p> <p>Usar 3-cloro-6-(1-(ciclopropilmethyl)-1 <i>H</i>-pirazol-4-il)isoquinolina</p> <p>(Preparación 4) y método de purificación A.</p>	0.001
3	6-(1-(2,2-Difluoroethyl)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)isoquinolin -3-amina	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.99 (s, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (dt, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.33 - 6.01 (m, 1H), 4.57 (ddd, <i>J</i> = 14.7, 13.0, 4.3 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.87 minutos, MS m/z 475 [M+H]⁺</p> <p>Usar 3-cloro-6-(1-(2,2-difluoroethyl)-1 <i>H</i>-pirazol-4-il)isoquinolina</p> <p>(Preparación 5) y método de purificación B.</p>	0.002
4	terc-Butil 4-(4-(3-((4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.94 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 2H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.00 - 2.83 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.23 minutos MS m/z 594 [M+H]⁺</p> <p>Usar terc-butil 4-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1 <i>H</i>-pirazol-1-il)piperidina-1 - carboxilato (Preparación 6) a 140 °C y método de purificación A.</p>	0.110
5	6-(1,2-Dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)- <i>N</i> -(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-isoquinolin-3-amina	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.02 (s, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.25 minutos MS m/z 439 [M+H]⁺</p>	0.005

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
		Usar 3-cloro-6-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)isoquinolina (Preparación 7) y método de purificación C.	
6	<i>N</i> -(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(oxazol-5-il)isoquinolin-3-amina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.00 (q, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.58 (dt, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.73 minutos MS m/z 412 [M+H] ⁺ Usar 5-(3-cloroisoquinolin-6-il)oxazol (Preparación 8).	0.004
7	<i>N</i> -(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(piridin-4-il)isoquinolin-3-amina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.08 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.78 - 8.70 (m, 2H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.60 (dt, <i>J</i> = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.52 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.58 minutos MS m/z 422 [M+H] ⁺ Usar 3-cloro-6-(piridin-4-il)isoquinolina (Preparación 9).	0.145
8	<i>N</i> -(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)isoquinolin-3-amina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.99 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.58 (dd, <i>J</i> = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, <i>J</i> = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 2.49 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.55 minutos MS m/z 465 [M+H] ⁺ Usar 5-(3-cloroisoquinolin-6-il)- <i>N,N</i> -dimetilpiridin-2-amina (Preparación 10) y método de purificación C.	0.108
9	<i>N</i> -(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(tiazol-5-il)isoquinolin-3-amina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.00 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.84 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (dt, <i>J</i> = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.79 - 6.73 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.95 minutos 428 [M+H] ⁺ Usar 5-(3-cloroisoquinolin-6-il)tiazol (Preparación 41).	0.004
10	<i>N</i> -(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-etil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)isoquinolin-3-amina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.94 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H),	0.007

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μ M)
	4-il)isoquinolin-3-amina 	7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.58 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.88 minutos MS m/z 439 [M+H] ⁺ Usar 3-cloro-6-(1-etyl-1H-pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 11).	
11	N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(6-metilpiridin-3-il)isoquinolin-3-amina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.04 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.91 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.50 minutos MS m/z 436 [M+H] ⁺ Usar 3-cloro-6-(6-metilpiridin-3-il)isoquinolina (Preparación 12).	0.002
12	terc-Butil (5-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)piridin-2-il)(metil)carbamato 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.03 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 2.5, 0.9 Hz, 1H), 7.95 (td, J = 8.4, 5.9 Hz, 3H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.58 (s, 9H). LCMS (ESI) Rt = 2.38 minutos, MS m/z 551 [M+H] ⁺ Usar terc-butil (5-(3-cloroisoquinolin-6-il)piridin-2-il)(metil)carbamato (Preparación 13) y método de purificación D.	0.713
13	N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(2,4-dimetiltiazol-5-il)isoquinolin-3-amina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.03 (s, 1H), 8.38 (s, amplio, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 2.20 minutos MS m/z 456 [M+H] ⁺ Usar 5-(3-cloroisoquinolin-6-il)-2,4-dimethylthiazol (Preparación 14) y método de purificación D.	0.097
14	N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.96 (t, J = 0.9 Hz, H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.82 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.62 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.87 minutos MS m/z 469 [M+H] ⁺ Usar 3-cloro-6-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 15) y método de purificación D.	0.020

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
15	<i>N</i> -(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-isopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.96 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.59 (hept, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.60 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).</p> <p>LCMS Rt = 2.02 minutos MS m/z 453 [M+H]⁺</p> <p>Usar 3-cloro-6-(1-isopropil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 16) y método de purificación D.</p>	0.003
16	<i>N</i> -(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(piridin-3-il)isoquinolin-3-amina	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.04 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.97 (dd, <i>J</i> = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.66 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.99 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 2.3, 1.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.92 (<i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.78 minutos MS m/z 422 [M+H]⁺</p> <p>Uso de 3-cloro-6-(piridin-3-il)isoquinolina (Preparación 17).</p>	0.003
17	<i>N</i> -(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(pirimidin-5-il)isoquinolin-3-amina	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.28 (s, 1H), 9.10 - 9.05 (m, 3H), 8.00 (dt, <i>J</i> = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.82 minutos MS m/z 423 [M+H]⁺</p> <p>Usar 3-cloro-6-(pirimidin-5-il)isoquinolina (Preparación 3).</p>	0.014
18	6-ciclopropil- <i>N</i> -(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)isoquinolin-3-amina	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.92 (t, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.00 - 2.05 (m, 1H), 1.04 - 1.13 (m, 2H), 0.80 - 0.88 (m, 2H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.05 minutos MS m/z 385 [M+H]⁺</p> <p>Usar 3-cloro-6-ciclopropilisoquinolina (Preparación 2).</p>	0.144
19	<i>N</i> -(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.97 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (dt, <i>J</i> = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.93 minutos MS m/z 439 [M+H]⁺</p>	0.030

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μ M)
		Usar 3-cloro-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 18).	
20	<i>N</i> -(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.98 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (dt, <i>J</i> = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.49 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 1.93 minutos MS m/z 439 [M+H] ⁺ Usar 3-cloro-6-(1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 19).	0.002
21	<i>N</i> -(2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)fenil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.93 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.82 (dt, <i>J</i> = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.83 minutos MS m/z 411 [M+H] ⁺ Usar 3-cloro-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 20) y 2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)anilina (Preparación 73) método de purificación A.	0.003
22	<i>N</i> -(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)fenil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.97 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 2H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.93 minutos MS m/z 429 [M+H] ⁺ Usar 3-cloro-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 20), 2-cloro-4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)anilina (Preparación 75) y método de purificación A.	0.004
23	<i>N</i> -(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.95 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.84 (dt, <i>J</i> = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.8 Hz, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.87 minutos MS m/z 425 [M+H] ⁺ Usar 3-cloro-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 20) y método de purificación A.	0.002

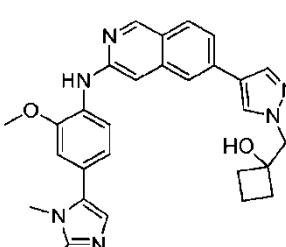
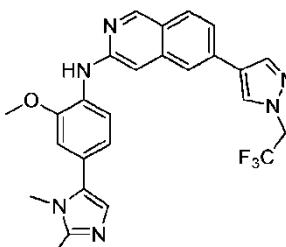
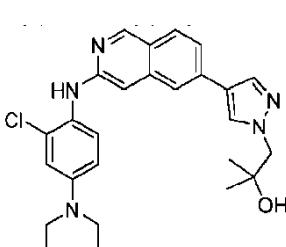
Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
24	(3-Metoxi-4-((6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.96 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.55 - 4.53 (m, amplio, 2H), 4.30 - 4.25 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.35 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.47 minutos MS m/z 444 [M+H]⁺</p> <p>Usar 3-cloro-6-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 20), (4-amino-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 92) y método de purificación A.</p>	0.002
25	(5-(3-Metoxi-4-((6-(1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanol	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.96 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.38 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.40 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.85 minutos MS m/z 485 [M+H]⁺</p> <p>Usar 3-cloro-6-(1-(2-metoxietil)-1<i>H</i>-pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 15) y 4-(1,2-dimetil-1<i>H</i>-imidazol-5-il)-2-metoxianilina (Preparación 76).</p>	0.028
26	<i>N</i> -(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(5-metilpiridin-3-il)isoquinolin-3-amina	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.03 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 8.4, 7.2 Hz, 2H), 7.82 - 7.75(m, 2H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.75 minutos MS m/z 436 [M+H]⁺</p> <p>Usar 3-cloro-6-(5-metilpiridin-3-il)isoquinolina (Preparación 38) y método de purificación E.</p>	0.010
27	<i>N</i> -(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-il)isoquinolin-3-amina	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.08 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.70 minutos MS m/z 426 [M+H]⁺</p> <p>Usar 3-cloro-6-(1-metilpiridin-3-il)isoquinolina (Preparación 40) y método de purificación E.</p>	0.004
28	6-(1-(ciclobutilmethyl)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)isoquinolin-3-amina	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.95 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.21 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.50 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 1.60, 8.50 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 1.81 Hz, 1H), 4.21 (d, <i>J</i> = 7.34 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.95 - 2.85 (m,</p>	0.003

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
		1H, 2.51 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.02 - 1.80 (m, 4H). LCMS (ESI) Rt = 2.17 minutos MS m/z 479 [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₉ H ₃₁ N ₆ O [M+H] ⁺ 479.2554, encontrado 479.2559 Rt = 2.80 minutos Usar 3-cloro-6-(1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-4-yl)isoquinolina (Preparación 21) y método de purificación A.	
29	1-(4-(3-(4-(1,2-Dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.95 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 1.60, 8.50 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 6.90 (d, J = 1.86 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.26 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 1.82 minutos MS m/z 483 [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₈ H ₃₁ N ₆ O ₂ [M+H] ⁺ 483.2503, encontrado 483.2501. Rt = 2.49 minutos Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y método de purificación E.	0.002
30	<i>N</i> -(4-(1,2-Dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.97 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 1.60, 8.50 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.00 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 1.88, 8.20 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 6.16 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 6.04 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.85 minutos MS m/z 495 [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₉ H ₃₁ N ₆ O ₂ [M+H] ⁺ 495.2503, encontrado 495.2496. Rt = 2.53 minutos Usar 3-cloro-6-(1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 23).	0.002
31	<i>N</i> -(2-Metoxi-4-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)fenil)-6-(1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.94 (s, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 1.64, 8.50 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 4.36 (t, J = 5.12 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 5.80 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (t, J = 5.12 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 5.80 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.52 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.90 minutos MS m/z 513 [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₉ H ₃₃ N ₆ O ₃ [M+H] ⁺ 513.2609, encontrado 513.2603. Rt = 2.52 minutos Usar 3-cloro-6-(1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 15) y 2-metoxi-4-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)anilina (Preparación 77).	0.002
32	(4-(3-Metoxi-4-((6-(1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-	¹ H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.87 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.47 Hz, 1H), 7.83 (s,	0.003

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μ M)
	1-(2-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-6-(1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -isoquinolín-3-il)amino)fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)metanol	<p>1H), 7.77 (d, J = 8.14 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 1.60, 8.54 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 1.80, 8.06 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.37 (t, J = 5.20 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.80 (t, J = 5.20 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.50 minutos MS m/z 485 [M+H]⁺</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₇H₂₉N₆O₃ [M+H]⁺ 485.2296, encontrado 485.2361. Rt = 2.71 minutos</p> <p>Usar 3-cloro-6-(1-(2-metoxietil)-1<i>H</i>-pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 15) y (4-(4-amino-3-metoxifenil)-1-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-il)metanol (Preparación 78) y método de purificación A.</p>	
33	<i>N</i> -(4-(1,2-Dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-(oxetan-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.97 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 1.60, 8.50 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 5.58 - 5.50 (m, 1H), 5.14 (d, J = 6.88 Hz, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.77 minutos MS m/z 467 [M+H]⁺</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₇H₂₆N₆NaO₂ [M+Na]⁺ 489.2009, encontrado 489.1996. Rt = 2.16 minutos</p> <p>Usar 3-cloro-6-(1-(oxetan-3-il)-1<i>H</i>-pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 24) y método de purificación E.</p>	0.003
34	(4-(3-((4-(1,2-Dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)metanol	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.97 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 1.58, 8.44 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.91 (dd, J = 1.90, 8.20 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.90 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.67 minutos MS m/z 455 [M+H]⁺</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₆H₂₇N₆O₂ [M+H]⁺ 455.2190, encontrado 455.2198. Rt = 2.11 minutos</p> <p>Usar 4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-il)metanol (Preparación 25) y método de purificación D.</p>	0.003
35	1-(4-(3-((2-Metoxi-4-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.98 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.75 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.60, 8.48 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 1.80, 8.16 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.00 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.52 (t, J = 5.00 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.27 (s, 6H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.87 minutos MS m/z 527 [M+H]⁺</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₃₀H₃₅N₆O₃ [M+H]⁺ 527.2765, encontrado 527.2766. Rt = 2.31 minutos</p>	0.003

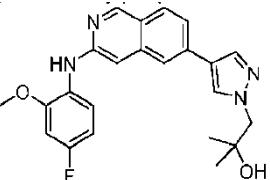
Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
		Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y 2-metoxi-4-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-imidazol-5-il)anilina (Preparación 77).	
36	1-(4-((4-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)amino)-isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.82 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 3H), 7.44 (dd, J = 1.56, 8.50 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.25 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 2.38 minutos MS m/z 499 [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₈ H ₃₁ N ₆ O ₃ [M+H] ⁺ 499.2452, encontrado 499.2527. Rt = 2.67 minutos Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y (4-(4-Amino-3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol (Preparación 78).	0.003
37	N-(4-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.98 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 1.62, 8.52 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 1.88, 8.30 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 6.46, 7.60 Hz, 2H), 4.60 (dd, J = 5.80, 6.46 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 2.76 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.73 minutos MS m/z 481 [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₈ H ₂₉ N ₆ O ₂ [M+H] ⁺ 481.2347, encontrado 481.2338. Rt = 2.36 minutos Usar 3-cloro-6-(1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 26) y método de purificación D.	0.005
38	1-(4-((4-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol racémico 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.94 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.18 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 1.64, 8.48 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 1.94, 8.18 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 2H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.30 Hz, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.70 minutos MS m/z 469 [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₇ H ₂₉ N ₆ O ₂ [M+H] ⁺ 469.2347, encontrado 469.2376. Rt = 2.26 minutos Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol racémico (Preparación 27) y método de purificación D.	0.002
39	N-(4-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.96 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 1.78, 8.20 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 2.08, 8.16 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.08 Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.64 (s, 3H),	0.006

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
		3.62 - 3.55 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.25 - 2.10 (m, 4H). LCMS (ESI) Rt = 1.87 minutos MS m/z 495 [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₉ H ₃₁ N ₆ O ₂ [M+H] ⁺ 495.2503, encontrado 495.2563. Rt = 2.41 minutos Usar 3-cloro-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-yl)-1H-pirazol-4-yl)isoquinolina (Preparación 28) y método de purificación D.	
40	6-(1-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)-1H-pirazol-4-yl)-N-(4-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-5-yl)-2-methoxifenil)isoquinolin-3-amina racémica 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) : δ 8.96 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.18 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 18.25 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.45 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 2.00, 7.90 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 2H), 4.14 (dd, J = 6.20, 8.64 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.84 (dd, J = 6.00, 8.68 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.39 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 2.22 minutos MS m/z 525 [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₃₀ H ₃₃ N ₆ O ₃ [M+H] ⁺ 525.2609, encontrado 525.2709. Rt = 2.48 minutos Usar 3-cloro-6-(1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)-1H-pirazol-4-yl)isoquinolina racémica (Preparación 29) y método de purificación D.	0.006
41	1-(4-(3-((2-Metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-yl)fenil)amino)isoquinolin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)-2-metilpropan-2-ol 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.96 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 0.82 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 1.68, 8.48 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.90 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 1.88, 8.32 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.26 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 2.28 minutos MS m/z 470 [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₆ H ₂₈ N ₇ O ₂ [M+H] ⁺ 470.2299, encontrado 470.2319. Rt = 2.60 minutos Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)-2-methylpropan-2-ol (Preparación 22) y 2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-yl)anilina (Preparación 110) y método de purificación D.	0.001
42	1-(4-(3-((2-cloro-4-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-5-yl)fenil)amino)isoquinolin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)-2-metilpropan-2-ol 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.99 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.60, 8.52 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.06 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 2.06, 8.50 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.27 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 2.15 minutos MS m/z 487 [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₇ H ₂₈ ClN ₆ O [M+H] ⁺ 487.2008, encontrado 487.2018. Rt = 2.43 minutos Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)-2-methylpropan-2-ol (Preparación 22) y 2-cloro-4-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-5-yl)anilina (Preparación 75) y	0.003

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μ M)
	método de purificación D.		
43	1-((4-(3-((4-(1,2-Dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)iso quinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metil)ciclobutanol 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.96 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.16 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 0.82 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 0.82 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.50 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 1.76 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 1.64, 8.48 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 1.90, 8.20 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 1.90 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.23 - 2.04 (m, 4H), 1.95 - 1.81 (m, 1H), 1.66 (dt, <i>J</i> = 9.08, 11.60 Hz, 1H). LCMS (ESI) Rt = 2.17 minutos MS m/z 495 [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₉ H ₃₁ N ₆ O ₂ [M+H] ⁺ 495.2503, encontrado 495.2533. Rt = 2.38 minutos Usar 1-((4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metil)ciclobutanol (Preparación 30) y método de purificación D.	0.003
44	<i>N</i> -(4-(1,2-Dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.99 (s, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.52 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 1.64, 8.52 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 1.88, 8.20 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 2.00 Hz, 1H), 4.81 (q, <i>J</i> = 8.37 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.68 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 2.23 minutos MS m/z 493 [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₆ H ₂₃ F ₃ N ₆ NaO [M+Na] ⁺ 515.1778, encontrado 515.1761. Rt = 2.46 minutos Usar 3-cloro-6-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 31) y método de purificación D.	0.004
45	1-(4-(3-(2-cloro-4-morfolinofenilamino)isoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.86 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.88 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 1.60, 8.54 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 2.80 Hz, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 2.82, 8.88 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.02 - 3.79 (m, 4H), 3.31 - 3.09 (m, 4H), 1.25 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 2.62 minutos MS m/z 478 [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₆ H ₂₉ ClN ₅ O ₂ [M+H] ⁺ 478.2004, encontrado 478.2049. Rt = 2.91 minutos Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y 2-cloro-4-morfolinoanilina (Preparación 111) y método de purificación D.	0.045
46	(4-(6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-ilamino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.93 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.34 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.34 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 1.75 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 1.60, 8.46 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 4.55 - 4.35 (m, amplio, 2H), 4.30 - 4.24 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.14 - 4.05 (s, amplio, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 1.25 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 2.60 minutos MS m/z 502 [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS m/z calcul. para	0.002

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
		C ₂₈ H ₃₂ N ₅ O ₄ [M+H] ⁺ 502.2449, encontrado 502.2457. Rt = 2.82 minutos Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y (4-amino-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-yl)metanona (Preparación 92) y método de purificación A.	
47	1-(4-(3-(4-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-yl)fenilamino)isoquinolin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)-2-metilpropan-2-ol 	¹ H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.87 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96-7.71 (m, 2H), 7.65 - 7.48 (m, 3H), 7.40 - 7.25 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.23 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 2.03 minutos MS m/z 453 [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₇ H ₂₉ N ₆ O [M+H] ⁺ 453.2397, encontrado 453.2406. Rt = 2.32 minutos Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y 4-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-5-yl)anilina (Preparación 80) y método de purificación E.	0.006
48	1-(4-(3-(2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-yl)fenilamino)isoquinolin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)-2-metilpropan-2-ol 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.95 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 0.72 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.28 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 1.62, 8.50 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.85 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 1.85, 8.22 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 6.92 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.52 (t, J = 6.98 Hz, 3H), 1.26 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 2.48 minutos MS m/z 484 [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₇ H ₃₀ N ₇ O ₂ [M+H] ⁺ 484.2383, encontrado 484.2454. Rt = 2.71 minutos Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y 2-ethoxy-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-yl)anilina (Preparación 109).	0.002
49	4-(6-(1-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-yl)isoquinolin-3-ylamino)-3-metoxi-benzonitrilo 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.98 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 1.62, 8.52 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.82, 8.40 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.13 (d, J = 1.68 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.27 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 2.83 minutos MS m/z 414 [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₄ H ₂₄ N ₅ O ₂ [M+H] ⁺ 414.1925, encontrado 414.1933. Rt = 3.01 minutos Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y N-(4-ciano-2-metoxifenil)formamida (Preparación 71) y método de purificación G.	0.011
50	1-(4-(3-(4-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-yl)-3-fluoro-2-metoxifenilamino)isoquinolin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)-2-metilpropan-2-	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.99 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 1.36, 8.50 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.68 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.68, 8.50 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.00 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H),	0.002

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μ M)
	ol	<p>7.06 - 6.94 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.26 (s, 6H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.14 minutos MS m/z 501 [M+H]⁺</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₈H₃₀FN₆O₂ [M+H]⁺ 501.2409, encontrado 501.2405. Rt = 2.33 minutos</p> <p>Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1<i>H</i>-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y 4-(1,2-dimetil-1<i>H</i>-imidazol-5-il)-3-fluoro-2-metoxianilina (Preparación 81) y método de purificación E.</p>	
51	1-(4-(3-(2-Metoxi-4-(5-(metoximetil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenilamino)isoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.93 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 3H), 7.70 (d, <i>J</i> = 1.68 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 1.60, 8.50 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.70 minutos MS m/z 513 [M+H]⁺</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₉H₃₃N₆O₃ [M+H]⁺ 513.2609, encontrado 513.2605. Rt = 2.93 minutos</p> <p>Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1<i>H</i>-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y 2-metoxi-4-(5-(metoximetil)-1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)anilina (Preparación 82) y método de purificación A.</p>	0.004
52	1-(4-(3-(2-Metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenilamino)isoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.91 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.52 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 0.82 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 1.60, 8.48 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 1.80 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.58 minutos MS m/z 469 [M+H]⁺</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₇H₂₉N₆O₂ [M+H]⁺ 469.2347, encontrado 469.2359. Rt = 2.75 minutos</p> <p>Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1<i>H</i>-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y 2-metoxi-4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)anilina (Preparación 91) y método de purificación A.</p>	0.004
53	1-(4-(3-(4-(1,5-Dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-metoxifenilamino)isoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.91 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 1.70 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 1.60, 8.46 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 1.82, 8.08 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 1.84 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.73 minutos MS m/z 483 [M+H]⁺</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₈H₃₁N₆O₂ [M+H]⁺ 483.2503, encontrado 483.2510. Rt = 2.85 minutos</p> <p>Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1<i>H</i>-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y 4-(1,5-dimetil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-2-metoxianilina (Preparación 83) y método de purificación H.</p>	0.004

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
54	1-(4-(3-(4-Fluoro-2-metoxifenilamino)isoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.89 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 0.78 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.50 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 1.78 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 1.64, 8.50 Hz, 1H), 7.04 (s, 6.84 6.78 6.67 	0.065
55	terc-Butil 3-(4-(6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-ilamino)-3-metoxifenil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina-7(8 <i>H</i>)-carboxilato	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.95 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.30 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 0.78 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.58 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 1.64 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 1.64, 8.58 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 1.86, 8.22 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 2H + 2H), 4.00 (s, 3H), 3.90 - 3.84 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.26 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₃₃ H ₃₉ N ₈ O ₄ [M+H] ⁺ 611.3089, encontrado 611.3093. Rt = 2.94 minutos Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y terc-butil 3-(4-amino-3-metoxifenil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina-7(8 <i>H</i>)-carboxilato (Preparación 84) y método de purificación A.	0.003
56	1-(4-(3-(6-(1,2-Dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxipiridin-3-ilamino)isoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.95 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.06 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 0.78 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.52 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 1.70 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 1.60, 8.48 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.04 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.27 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₇ H ₃₀ N ₇ O ₂ [M+H] ⁺ 484.2455, encontrado 484.2460. Rt = 2.45 minutos Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y 6-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxipiridin-3-amino (Preparación 119) y método de purificación A.	0.003
57	1-(4-(3-((5-(1,2-Dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-3-metoxipiridin-2-il)amino)isoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.95 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 1.84 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 1.34 Hz, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 1.64, 8.44 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 1.84 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.26 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₇ H ₃₀ N ₇ O ₂ [M+H] ⁺ 484.2455, encontrado 484.2440. Rt = 1.98 minutos Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y 5-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-3-metoxipiridin-2-amino (Preparación 120).	0.003
58	1-(4-(3-((2-cloro-4-(pirimidin-5-	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.22 (s, 1H), 8.99 (s,	0.005

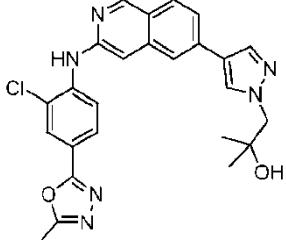
Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
	1-(4-(3-(2-chloro-4-(2-metilpropan-2-ol)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-6-il)amino)-2-metilpropan-2-ol 	1H, 8.97 (s, 2H), 8.09 (d, $J = 8.50$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 0.78$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.64$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 1.74$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.15$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 1.59, 8.53$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 2.20, 8.50$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 1.27 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para $C_{26}H_{24}N_6O$ [M+H] ⁺ 471.1695, encontrado 471.1695. Rt = 3.01 minutos Usar 1-(4-(3-chloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y 2-chloro-4-(pirimidina-5-il)anilina y método de purificación A.	
59	1-(4-(3-(2-chloro-4-(2-metilpropan-2-ol)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-6-il)amino)-2-metilpropan-2-ol 	¹ H NMR (500 MHz, acetona-d ₆): δ 9.10 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 8.74$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 2.14, 8.80$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 1.66, 8.58$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.21 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para $C_{23}H_{24}ClN_4O_3S$ [M+H] ⁺ 471.1252, encontrado 471.1296. Rt = 2.78 minutos Usar 1-(4-(3-chloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y 2-chloro-4-(metilsulfonil)anilina y método de purificación G.	0.004
60	4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxi-N,N-dimetilbenzamida 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.93 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 0.78$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.02$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.48 (dd, $J = 1.60, 8.50$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (t, $J = 0.90$ Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.13 (s, 6H), 1.25 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para $C_{26}H_{30}N_5O_3$ [M+H] ⁺ 460.2343, encontrado 460.2351. Rt = 2.67 minutos Usar -(4-(3-chloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y 4-amino-3-metoxi-N,N-dimetilbenzamida y método de purificación A.	0.002
61	4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-N-(2-hidroxietil)-3-metoxibenzamida 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.90 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 0.78$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.32$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 0.76$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.54$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 1.38$ Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (dd, $J = 1.92, 8.42$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 0.99$ Hz, 1H), 6.84 (t, $J = 5.68$ Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.90 - 3.86 (m, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 1.26 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para $C_{26}H_{30}N_5O_4$ [M+H] ⁺ 476.2292, encontrado 476.2302. Rt = 2.57 minutos Usar 1-(4-(3-chloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y 4-amino-N-(2-hidroxietil)-3-metoxibenzamida (Preparación 93) y método de purificación A.	0.002
62	4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxi-N-(2-metoxietil)benzamida	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.91 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 0.74$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.70$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.14$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 2.00, 8.34$ Hz, 1H), 7.27	0.003

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
		(s, 1H), 6.58 (t, $J = 5.68$ Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 1.26 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para $C_{27}H_{32}N_5O_4 [M+H]^+$ 490.2449, encontrado 490.2446. Rt = 2.74 minutos Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y 4-amino-N-(2-hidroxietil)-3-metoxibenzoamida (Preparación 94) y método de purificación A.	
63	1-(4-(3-((2-Metoxi-4-(2-(metoximetil)-1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)amino)-isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.96 (s, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.48 (dd, $J = 1.62$, 8.46 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (dd, $J = 1.86$, 8.20 Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 1.86$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 1.26 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para $C_{29}H_{33}N_6O_3 [M+H]^+$ 513.2722, encontrado 513.2724. Rt = 2.38 minutos Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y 2-metoxi-4-(2-(metoximetil)-1-metil-1H-imidazol-5-il)anilina (Preparación 85) y método de purificación A.	0.001
64	1-(4-(3-((2-Metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)amino)-isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.96 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 0.74$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.49 (dd, $J = 1.58$, 8.50 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 1.88$ Hz, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 1.25 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para $C_{26}H_{27}N_7NaO_2 [M+Na]^+$ 492.2118, encontrado 492.2117. Rt = 2.80 minutos Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y 2-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)anilina (Preparación 86) y método de purificación A.	0.001
65	(1,1-Dioxidotiomorfolino)(4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)metanona 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.95 (s, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 1.60$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.58$, 8.56 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.20 - 3.05 (m, 4H), 1.26 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para $C_{28}H_{32}N_5O_5S [M+H]^+$ 550.2119, encontrado 550.2118. Rt = 2.50 minutos Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y (4-amino-3-metoxifenil)(1,1-dioxidotiomorfolino)metanona (Preparación 95) y método de purificación A.	0.002
66	4-((6-(1-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.96 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 0.78$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.12$ Hz, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 2H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.50 (dd, $J = 1.64$, 8.48 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.85 - 3.70 (m, 4H), 2.60 - 2.45 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.27 (s, 6H).	0.002

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μ M)
		HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₉ H ₃₅ N ₆ O ₃ [M+H] ⁺ 515.2765, encontrado 515.2758. Rt = 2.16 minutos Usar -(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y (4-amino-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (Preparación 96).	
67	4-((6-(1-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.98 (s, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 2.64 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.08 - 2.95 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.17 - 1.98 (m, 4H), 1.83 - 1.54 (m, 2H), 1.26 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₃₀ H ₃₇ N ₆ O ₃ [M+H] ⁺ 529.2922, encontrado 529.2921. Rt = 2.35 minutos Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y 4-amino-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (Preparación 97) y método de purificación D.	0.005
68	3-(4-(3-((4-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilbutan-2-ol racémico 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.97 (s, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.90 - 7.86 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 1.64, 8.42 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 1.88, 8.18 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 1.90 Hz, 1H), 4.25 (q, <i>J</i> = 6.98 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.65 (d, <i>J</i> = 6.98 Hz, 3H), 1.26 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₉ H ₃₃ N ₆ O ₂ [M+H] ⁺ 497.2660, encontrado 497.2651. Rt = 2.45 minutos Usar 3-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilbutan-2-ol racémico (Preparación 32) y método de purificación D.	0.006
69	1-(5-(4-((6-(1-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)-2-metil-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.96 (s, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 0.80 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.58 Hz, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 1.62, 8.46 Hz, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 0.88 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 1.84, 8.20 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 1.80 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.25 (s, 6H), 1.06 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₃₁ H ₃₇ N ₆ O ₃ [M+H] ⁺ 541.2922, encontrado 541.3029. Rt = 2.41 minutos Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y 1-(5-(4-amino-3-metoxifenil)-2-metil-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 87) y método de purificación E.	0.002
70	1-(4-(3-((2-Metoxi-4-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.97 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.28 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 0.76 Hz, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 1.62, 8.50 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.84 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 1.84, 8.34 Hz, 1H), 4.20 -	0.002

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (µM)
		4.17 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 2.91 - 2.84 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.25 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₉ H ₃₃ N ₈ O ₂ [M+H] ⁺ 525.2721, encontrado 525.2723. Rt = 2.48 minutos Usar 1-(4-(3-chloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y 2-metoxi-4-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)anilina (Preparación 88) y método de purificación D.	
71	(4-((6-(1-(2-Hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.96 (s, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.87 - 7.82 (m, 2H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 1.60, 8.50 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 1.80, 8.28 Hz, 1H), 4.54 - 4.35 (m, 2H), 4.35 - 4.24 (m, 3H), 4.17 - 4.07 (m, 2H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.58 (qd, J = 6.20, 7.40 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.40 Hz, 3H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₈ H ₃₂ N ₅ O ₄ [M+H] ⁺ 502.2449, encontrado 502.2499. Rt = 2.87 minutos Usar 1-(4-(3-chloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol racémico (Preparación 33) y 4-amino-3-metoxifenil(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 92) y método de purificación B.	0.004
72	(3-Metoxi-4-((6-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.96 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 1.60, 8.52 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.82 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 1.82, 8.28 Hz, 1H), 4.58 - 4.38 (m, 2H), 4.37 (t, J = 5.12 Hz, 2H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.82 (t, J = 5.12 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.35 (s, 3H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₇ H ₃₀ N ₅ O ₄ [M+H] ⁺ 488.2292, encontrado 488.2322. Rt = 2.89 minutos Usar 3-cloro-6-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 15) y (4-amino-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 92) y método de purificación A.	0.003
73	(4-((6-(1-(2-Hidroxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona racémica 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.94 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.86 (d, J = 0.82 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.54 Hz, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.47 (dd, J = 1.62, 8.44 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 4.54 - 4.34 (m, 2H), 4.32 (dd, J = 2.46, 13.84 Hz, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 2H), 4.14 (dd, J = 8.54, 13.84 Hz, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (ddd, J = 2.36, 5.98, 8.54 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.87 - 1.73 (m, 1H), 1.07 (d, J = 5.02 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 4.88 Hz, 3H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₉ H ₃₄ N ₅ O ₄ [M+H] ⁺ 516.2605, encontrado 516.2604. Rt = 2.96 minutos Usar 1-(4-(3-chloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-3-	0.004

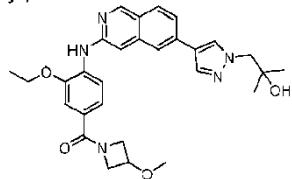
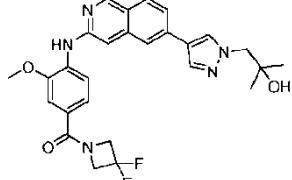
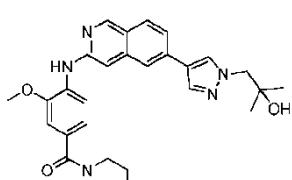
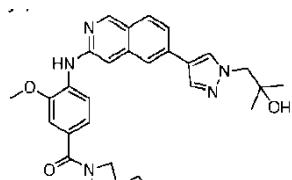
Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
		metilbutan-2-ol racémico (Preparación 34) y (4-amino-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 92) y método de purificación A.	
74	(3-Metoxi-4-((6-(1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.94 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.32 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 1.60, 8.52 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.82 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 1.86, 8.34 Hz, 1H), 4.54 - 4.30 (m, 2H), 4.32 - 4.21 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 1.19 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₉ H ₃₄ N ₅ O ₄ [M+H] ⁺ 516.2605, encontrado 516.2686. Rt = 3.07 minutos Usar 3-cloro-6-(1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 42) y (4-amino-3-metoxifenil) (3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 92) y método de purificación A.	0.003
75	(3-Metoxi-4-((6-(1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.95 (s, 1H), 7.97 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 1.60, 8.50 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 4.57 (dd, J = 2.50, 13.88 Hz, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 2H), 4.46 - 4.44 (m, 1H), 4.39 (dd, J = 7.72, 13.98 Hz, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 2H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.36 (s, 3H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₇ H ₂₆ F ₃ N ₅ NaO ₄ [M+Na] ⁺ 564.1829, encontrado 564.1822. Rt = 2.86 minutos Usar 3-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol racémico (Preparación 35) y 4-amino-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 92) y método de purificación D.	0.003
76	(4-((6-(1-(3-Hidroxi-3-metilbutan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.97 (s, 1H), 7.97 (d, J = 0.78 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.75 - 7.72 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 1.60, 8.46 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.82 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 1.82, 8.30 Hz, 1H), 4.54 - 4.32 (m, 2H), 4.34 - 4.27 (m, 2H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.64 (d, J = 7.00 Hz, 3H), 1.25 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₉ H ₃₄ N ₅ O ₄ [M+H] ⁺ 516.2605, encontrado 516.2620. Rt = 2.96 minutos Usar 3-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-metilbutan-2-ol racémico (Preparación 32) y 4-amino-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 92) y método de purificación D.	0.005
77	1-(4-(3-((2-Cloro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol 	¹ H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.01 (s, 1H), 8.22 (d, J = 0.78 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.04 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 2.04, 8.72 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.63, 8.56 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).	0.023

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μ M)
		HRMS (ESI) MS m/z calcul. para $C_{25}H_{24}ClN_6O_2$ [M+H] ⁺ 475.1644, encontrado 475.1639. Rt = 3.06 minutos Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y 2-cloro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina (Preparación 72) y método de purificación G.	
78	(4-((6-(1-(2-Hidroxi-3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona racémica	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.94 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.87 (d, J = 0.86 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 1H), 7.47 (dd, J = 1.60, 8.46 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 4.54 - 4.36 (m, 2H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 4H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.34 (s, 3H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para $C_{28}H_{32}N_5O_5$ [M+H] ⁺ 518.2398, encontrado 518.2392. Rt = 2.76 minutos Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxipropan-2-ol racémico (Preparación 36) y 4-amino-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 92) y método de purificación A.	0.017
79	(4-((6-(1-(2,3-Dimetoxipropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona racémica	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.97 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 0.80, 8.58 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.38 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.62, 8.48 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.86 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (d, J = 0.94 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 1.84, 8.30 Hz, 1H), 4.56 - 4.40 (m, 2H), 4.40 (dd, J = 4.54, 14.16 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 7.16 Hz, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 2H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.80 (dq, J = 4.36, 7.16 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 4.34, 10.32 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.35 (s, 3H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para $C_{29}H_{34}N_5O_5$ [M+H] ⁺ 532.2554, encontrado 532.2559. Rt = 2.94 minutos Usar 3-cloro-6-(1-(2,3-dimetoxipropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolina racémica (Preparación 43) y 4-amino-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 92) y método de purificación A.	0.009
80	4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxi- <i>N,N</i> -dimetilbencenosulfonamida	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.00 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.60, 8.52 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 1.94, 8.46 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29 - 7.28 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.75 (s, 6H), 1.26 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para $C_{25}H_{30}N_5O_4S$ [M+H] ⁺ 496.2013, encontrado 496.2015. Rt = 2.90 minutos Usar -(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y 4-amino-3-metoxi- <i>N,N</i> -dimetilbencenosulfonamida (Preparación 104) y método de purificación G.	0.003

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
81	(4-((6-(1-(2,3-Dihidroxipropil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona racémica	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.97 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.54 Hz, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 1.64, 8.48 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 1.86 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 1.86, 8.34 Hz, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 2H), 4.36 (d, <i>J</i> = 5.16 Hz, 2H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.36 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₇H₃₀N₅O₅ [M+H]⁺ 504.2241, encontrado 504.2241. Rt = 2.49 minutos</p> <p>Usar 3-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1 <i>H</i>-pirazol-1-il)propano-1,2-diol racémico (Preparación 39) y 4-amino-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 92) y método de purificación D.</p>	0.003
82	(4-((6-(1-(4-Hidroxitetrahidrofuran-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona racémica	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.92 (s, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 0.76 Hz, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 1.60, 8.48 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 1.84 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 1.84, 8.36 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.84 (ddd, <i>J</i> = 2.16, 3.42, 5.86 Hz, 1H), 4.69 (ddd, <i>J</i> = 2.16, 3.15, 5.36 Hz, 1H), 4.56 - 4.40 (m, 2H), 4.40 (dd, <i>J</i> = 6.18, 10.02 Hz, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 4H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (dd, <i>J</i> = 3.15, 10.02 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₈H₃₀N₅O₅ [M+H]⁺ 516.2241, encontrado 516.2316. Rt = 2.71 minutos</p> <p>Usar 4-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1<i>H</i>-pirazol-1-il)tetrahidrofuran-3-ol racémico (Preparación 44) y 4-amino-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 92) y método de purificación D.</p>	0.005
83	(4-((6-(1-(2-Hidroxiciclopentil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona racémica	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.95 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 1.64, 8.48 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 1.84 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 1.80, 8.30 Hz, 1H), 4.56 - 4.35 (m, 4H), 4.32 - 4.24 (m, 2H), 4.16 - 4.06 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.47 - 2.34 (m, 1H), 2.29 - 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 1H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₉H₃₂N₅O₄ [M+H]⁺ 514.2449, encontrado 514.2545. Rt = 2.87 minutos</p> <p>Usar 2-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1<i>H</i>-pirazol-1-il)ciclopentanol racémico (Preparación 45) y 4-amino-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 92) y método de purificación D.</p>	0.003
84	5-(4-((6-(1-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-carbonitrilo	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.99 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.24 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 0.78 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.50 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 0.78 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 1.66 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 1.66, 8.48 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 2.24 Hz, 2H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 1.92, 8.20 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 1.92 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.26 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para</p>	0.005

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μ M)
		$C_{28}H_{28}N_7O_2$ [M+H] ⁺ 494.2299, encontrado 494.2304. Rt = 2.83 minutos Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y 5-(4-amino-3-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-2-carbonitrilo (Preparación 90) y método de purificación D.	
85	(4-((6-(1-(2-Hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona racémica 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.96 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 1.60, 8.50 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 1.84, 8.34 Hz, 1H), 4.52 - 4.36 (m, 2H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.31 - 2.17 (m, 2H), 1.98 - 1.82 (m, 3H), 1.56 - 1.40 (m, 3H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para $C_{30}H_{34}N_5O_4$ [M+H] ⁺ 528.2605, encontrado 528.2667. Rt = 2.88 minutos Usar 2-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclohexanol racémico (Preparación 46) y 4-amino-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 92) y método de purificación D.	0.015
86	(4-((6-(1-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-(metoximetil)azetidin-1-il)metanona 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.94 (s, 1H), 7.96 (d, J = 0.78 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 1.62, 8.50 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.82 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 4.45 - 4.44 (m, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.96 - 3.90 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.58 (dd, J = 2.08, 6.64 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 1.25 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para $C_{29}H_{33}N_5NaO_4$ [M+Na] ⁺ 538.2425, encontrado 538.2393. Rt = 2.78 minutos Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y (4-amino-3-metoxifenil)(3-(metoximetil)azetidin-1-il)metanona (Preparación 98) y método de purificación E.	0.007
87	(4-((6-(1-((1-Hidroxiciclobutil)metil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.98 (s, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 2H), 7.90 (d, J = 0.76 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.42 Hz, 1H), 7.75 - 7.72 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 1.62, 8.48 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (d, J = 0.96 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 1.84, 8.34 Hz, 1H), 4.56 - 4.36 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.31 - 4.26 (m, 2H), 4.16 - 4.06 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.21 - 2.06 (m, 4H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.71 - 1.60 (m, 1H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para $C_{29}H_{32}N_5O_4$ [M+H] ⁺ 514.2449, encontrado 514.2463. Rt = 2.87 minutos Usar -(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metilciclobutanol (Preparación 30) y 4-amino-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 92) y método de purificación D.	0.008

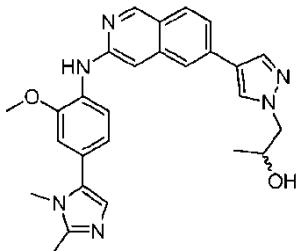
Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
88	1-((4-(3-((2-Etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metil)ciclobutanol	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.99 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.28 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 0.78 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.48 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 1.22 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 1.62, 8.50 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 1.84 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 1.86, 8.24 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.24 (q, <i>J</i> = 6.98 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.21 - 2.06 (m, 4H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 1H), 1.54 (t, <i>J</i> = 6.98 Hz, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₈H₃₀N₇O₂ [M+H]⁺ 496.2455, encontrado 496.2444. Rt = 2.74 minutos</p> <p>Usar 1-((4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1<i>H</i>-pirazol-1-il)metil)ciclobutanol (Preparación 30) y 2-etoxi-4-(4-metil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)anilina (Preparación 109) y método de purificación D.</p>	0.007
89	3-((4-(1,2-Dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)- <i>N,N</i> -dimetilisoquinolina-6-carboxamidaona	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.04 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.16 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.34 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 1.38 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 1.50, 8.36 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 1.86 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₄H₂₆N₅O₂ [M+H]⁺ 416.2081, encontrado 416.2067. Rt = 2.01 minutos</p> <p>Usar 3-cloro-<i>N,N</i>-dimetilisoquinolina-6-carboxamida (Preparación 53) y método de purificación D.</p>	0.472
90	3-((4-(1,2-Dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)- <i>N</i> -metilisoquinolina-6-carboxamida	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.05 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 1.78 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.18 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.50 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 1.60, 8.50 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 1.84 Hz, 1H), 6.44 (s, amplio, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.09 (d, <i>J</i> = 4.80 Hz, 3H), 2.50 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₃H₂₄N₅O₂ [M+H]⁺ 402.1925, encontrado 402.1908. Rt = 1.97 minutos</p> <p>Usar 3-cloro-<i>N</i>-metilisoquinolina-6-carboxamida (Preparación 52) y método de purificación D.</p>	0.005
91	(3-(Difluorometoxi)-4-(6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-ilamino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.99 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.5 - 7.48 (m, 2 H), 7.37 (s, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 70 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.52 - 4.5 (m, 1H), 4.26 - 4.25 (m, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.83 - 3.8 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.11 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₈H₃₀F₂N₅O₄ [M+H]⁺ 538.226, encontrado 538.2264</p> <p>Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1<i>H</i>-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y (4-amino-3-(difluorometoxi) fenil) (3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 108) y método de purificación I.</p>	0.002

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
92	(3-Etocio-4-(6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-ilamino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona 	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.98 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 - 7.23 (m, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.5 (br s, 1H), 4.25 - 4.22 (m, 2H), 4.16 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.85 (br s, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.11 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₉ H ₃₄ N ₅ O ₄ [M+H] ⁺ 516.2605, encontrado 516.261 Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y (4-amino-3-etoxyfenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 107) y método de purificación I.	0.002
93	(3,3-Difluoroazetidin-1-il)(4-(6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-ilamino)-3-metoxifenil)metanona 	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.68 - 4.65 (m, 4H), 4.07 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.11 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₂₇ H ₂₆ F ₂ N ₅ O ₃ [M+H] ⁺ 508.2155, encontrado 508.2168 Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y (4-amino-3-metoxifenil)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona (Preparación 99) y método de purificación J.	0.005
94	1-(4-(6-(1-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-ilamino)-3-metoxibenzoil)piperidina -4-carbonitrilo 	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.95 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.6 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.75 (br s, 1H), 3.38 - 3.36 (m, 2H), 3.16 - 3.15 (m, 1H), 1.92 - 1.9 (m, 2H), 1.76 - 1.75 (m, 2H), 1.11 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₃₀ H ₃₃ N ₆ O ₃ [M+H] ⁺ 525.2609, encontrado 525.2618 Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y 1-(4-amino-3-metoxibenzoil)piperidina-4-carbonitrilo (Preparación 101) y método de purificación I.	0.002
95	(4-(6-(1-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-ilamino)-3-metoxifenil)(6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-il)metanona 	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.98 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.37 (br s, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.02 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.8 (br s, 2H), 3.71 (br s, 2H), 2.15 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.11 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C ₃₀ H ₃₄ N ₅ O ₄ [M+H] ⁺ 528.2605, encontrado 528.2614 Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22) y (4-amino-3-metoxifenil) (6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-il)metanona (Preparación 100) y método de purificación I.	0.001

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
96	(4-(6-(1-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)isoquinolin-3-ilamino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona	<p>¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.96 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 4.6 (br s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.31 (br s, 1H), 4.31 - 4.29 (m, 2H), 4.1 - 4 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 1.26 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₇H₃₁N₆O₄ [M+H]⁺, 503.2401 encontrado 503.2402</p> <p>Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 47) y (4-amino-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 92) y método de purificación A.</p>	0.002
97	(4-(6-(2-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)isoquinolin-3-ilamino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona	<p>¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.99 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 4.6 (br s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.32 - 4.3 (m, 3H), 4.31 - 4.29 (m, 2H), 4.1 - 3.99 (m, 1H), 4 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 1.29 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₇H₃₁N₆O₄ [M+H]⁺, 503.2401 encontrado 503.2446</p> <p>Usar 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 48) y (4-amino-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 92) y método de purificación A.</p>	0.009

Ejemplos 98 y 99: enantiómeros (R) y (S) de 1-(4-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol

5



10

Los enantiómeros (R) y (S) de 1-(4-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (Ejemplo 38) se separaron usando una columna Chiralpak IA (20uM, 250 x 10 mm), usando un sistema de manejo de líquidos Gilson GX-281 combinado con una bomba HPLC Gilson 322 durante una elución isocrática 40 minutos elución a 80% MeCN/20% propan-2-ol (ambos modificados con 0.1% dietilamina) a un régimen de flujo de 5 ml/min.

20

Ejemplo 98: Rt = 10.6 minutos ee >99% MPS1 IC50 (μM): 0.003

25

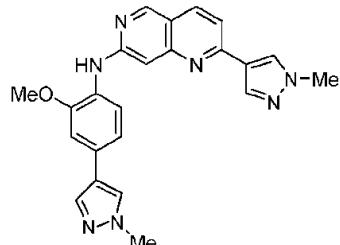
Ejemplo 99: Rt = 16.1 minutos ee >99% MPS1 IC50 (μM): 0.005

Ejemplo 100:

N-(2-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,6-naftiridin-7-amina.

30

5



10

15

Método B

A 7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,6-naftiridina (Preparación 58, 25 mg 0.086 mmol) y 2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina (Preparación 91, 18.4 mg 0.091 mmol) se añadió carbonato de cesio (56 mg 0.17 mmol) y Xantphos (5.0 mg 0.0086 mmol). DMA (0.95 ml) se añadió y la mezcla se desgasificó con nitrógeno. Complejo de paladio₂(dba)₃ (3.94 mg 0.0044 mmol) se añadió y la reacción se calentó hasta 80°C por 5 horas. La reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (15 ml). La solución se lavó con agua (3 x 5 ml), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por TLC preparativa eluyendo con 10% EtOH en EtOAc seguido por trituración con éter de dietilo para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 50%).

25

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.87 (s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.20Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.20Hz, 1H), 7.62 (d, J = 0.63Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.40 (d, J = 8.20Hz, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.13 (dd, J = 1.89, 8.20Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.89Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H).

30 HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₃H₂₂N₇O [M+H]⁺ 412.1880, encontrado 412.1880. Rt = 2.51 minutos

MPS1 IC₅₀ (μM): 0.006

35 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el Método B (Ejemplo 100) anterior usando la halo-naftiridina y anilina apropiada como se describe más abajo. Los residuos de reacción crudos se purificaron como se señaló anteriormente o de acuerdo con uno de los siguientes métodos:

Método A: Trituración con EtOAc seguido por éter de dietilo.

Método B: columna cromatografía de alúmina básica Grado III eluyendo con un gradiente de 0-10% EtOH en DCM.

40 Método C: Elución a través de un cartucho SCX-2 usando NH₃ 2M/MeOH seguido por TLC preparativa eluyendo con 10% EtOH en EtOAc seguido por trituración con dietiléter.

Método D: TLC preparativa eluyendo con EtOAc seguido por trituración con éter de dietilo.

45

50

55

60

65

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
101	1-(4-(7-(2-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)-1,6-naftiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol	<p>¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.87 (s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.51Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.20Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.51Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 1.58, 7.88Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.89Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 1.24 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₆H₂₈N₇O₂ [M+H]⁺470.2299, encontrado 472.2287. Rt = 2.55 minutos</p> <p>Usar 1-(4-(7-bromo-1,6-naftiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 59) y 2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina (Preparación 91)</p>	0.003
102	1-(4-(7-(4-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenilamino)-1,6-naftiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol	<p>¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.89 (d, J = 0.63Hz, 1H), 8.42 (d, J = 0.63Hz, 1H), 8.51Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 0.63, 8.51 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 0.95Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.20Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.08 (d, J = 1.89Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 1.89, 7.88Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.23 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₇H₃₀N₇O₂ [M+H]⁺484.2455, encontrado 484.2453. Rt = 2.07 minutos</p> <p>Usar 1-(4-(7-bromo-1,6-naftiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 59) y 4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxianilina (Preparación 74) y método de purificación A.</p>	0.002

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
103	1-(4-(7-(2-Etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenilamino)-1,6-naftiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol	<p>¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.93 (d, J = 0.63Hz, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 0.63, 8.51Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.20Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.89Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 1.89, 8.51Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.25Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.53 (t, J = 7.25Hz, 3H), 1.25 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₆H₂₉N₈O₂ [M+H]⁺485.2408, encontrado 485.2409. Rt = 2.42 minutos</p> <p>Usar 1-(4-(7-bromo-1,6-naftiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 59) y 2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)anilina (Preparación 109) y método de purificación B.</p>	0.001
104	(4-(2-(1-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1,6-naftiridin-7-ilamino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona	<p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 8.98 (d, J = 0.63Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (d, J = 0.63Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 0.63, 8.51 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.51Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (d, J = 1.58Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 1.89, 8.20Hz, 1H), 4.52 (br, 1H), 4.21-4.25 (br, 3H), 4.10 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (br s, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.11 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₇H₃₁N₆O₄ [M+H]⁺503.2401, encontrado 503.2411. Rt = 2.54 minutos</p> <p>Usar 1-(4-(7-bromo-1,6-naftiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 59) y (4-amino-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 92) y método de purificación C.</p>	0.002

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
105	1-(4-(7-(2-Metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenilamino)-1,6-naftiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol	<p>¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.92 (s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.51Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.83Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.58Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 1.89, 8.20Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₅H₂₅N₈O₂ [M+H]⁺471.2251, encontrado 471.2260. Rt = 2.31 minutos</p> <p>Usar 1-(4-(7-bromo-1,6-naftiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 59) y 2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)anilina (Preparación 110) y método de purificación B.</p>	0.001
106	1-((4-(7-(4-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenilamino)-1,6-naftiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)ciclobutanol	<p>¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.90 (d, J = 0.63Hz, 1H), 8.23 (d, J = 0.63Hz, 1H), 8.14 (d, J = 0.63Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 0.63, 8.51 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.20Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 1.89, 8.20Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.93 (d, J = 1.89Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.06-2.17 (m, 4H), 1.82-1.91 (m, 1H), 1.59-1.70 (m, 1H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₈H₃₀N₇O₂ [M+H]⁺496.2455, encontrado 496.2458. Rt = 2.17 minutos</p> <p>Usar 1-(4-(7-bromo-1,6-naftiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)ciclobutanol (Preparación 60) y 4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxianilina (Preparación 74) y método de purificación B.</p>	0.001

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
107	7-(2-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)-N,N-dimetil-1,6-naftiridina-2-carboxamida	<p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.06 (d, J = 0.63Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 0.95, 8.51Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (d, J = 0.63Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.20Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.20Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.89Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 1.89, 7.88Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.93 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₂H₂₃N₆O₂ [M+H]⁺403.1877, encontrado 403.1884. Rt = 2.52 minutos</p> <p>Usar 7-bromo-N,N-dimetil-1,6-naftiridina-2-carboxamida (Preparación 62) y 2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina (Preparación 91).</p>	0.411
108	7-(2-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)-N-metil-1,6-naftiridina-2-carboxamida	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.12 (s, 1H), 8.89 (br m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.51Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.20Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.20Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.57Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 1.89, 8.20Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.89 (s, 6H), 2.84 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₁H₂₁N₆O₂ [M+H]⁺289.1721, encontrado 389.1716</p> <p>Usar 7-bromo-N-metil-1,6-naftiridina-2-carboxamida (Preparación 63) y 2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina (Preparación 91) y método de purificación D.</p>	0.007

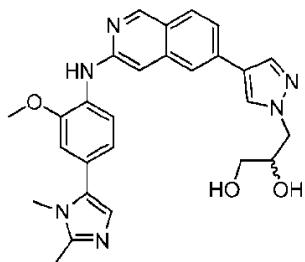
Ejemplo 109:

3-(4-((4-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol racémico

5

10

15



A una solución de 6-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)isoquinolin-3-amino (Ejemplo 40, 20 mg, 0.038 mmol) en THF (8 ml) a 0°C se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas antes de concentrarse *al vacío*. El residuo se purificó por elución a través de una columna SCX-2 usando NH₃ 2M/MeOH para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 97%).

5

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.90 (s, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 3H), 7.77 (d, *J* = 8.50 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 4.48 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 1.85, 8.20 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 1.85 Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 2H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (qd, *J* = 4.98, 11.40 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

10

LCMS (ESI) Rt = 1.80 minutos MS m/z 485 [M+H]⁺

HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₇H₂₉N₆O₃ [M+H]⁺ 485.2296, encontrado 485.2286. Rt = 2.09 minutos.

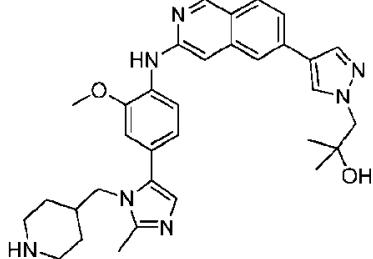
MPS1 IC₅₀ (μM): 0.003

15

Ejemplo 110:

1-(4-(3-((2-Metoxi-4-(2-metil-1-(piperidin-4-il)metil)-1*H*-imidazol-5-il)fenil)amino)-isoquinolin-6-il)-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

20



25

Una suspensión de 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22, 15 mg, 0.050 mmol), *terc*-butil 4-((5-(4-amino-3-metoxifenil)-2-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato (Preparación 79, 19.9 mg, 0.050 mmol), xantphos (17.3 mg, 0.030 mmol), Pd₂(dba)₃ (4.6 mg, 0.005 mmol) y Cs₂CO₃ (130 mg, 0.398 mmol) en tolueno/DMF (3/1 ml) se agitó a 160°C bajo irradiación con microondas por 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con solución de NaCl y se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se purificó por elución a través de una columna SCX-2 usando NH₃ 2M/MeOH seguido por HPLC preparativa. El residuo se disolvió en DCM (6 ml) y se enfrió hasta 0°C. TFA (0.2 ml) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción se concentró *al vacío* y se purificó por elución a través de una columna SCX-2 usando NH₃ 2M/MeOH seguido por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (2.5 mg, 59%).

35

¹H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.94 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.60 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 1.60, 8.52 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 3H), 4.19 (s, 2H), 4.14 (d, *J* = 7.62 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.35 - 3.25 (m, 2H), 2.85 (td, *J* = 3.02, 12.88 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.70 (d, *J* = 13.84 Hz, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 2H), 1.25 (s, 6H).

40

HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₃₃H₄₀N₇O₂ (M+H)⁺ 566.3238, encontrado 566.3236. Rt = 2.25 minutos.

50

MPS1 IC₅₀ (μM): 0.005

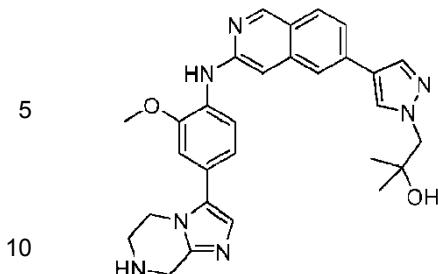
Ejemplo 111:

55

1-(4-(3-((2-Metoxi-4-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)fenil)amino)-isoquinolin-6-il)-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

60

65



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 110 usando 1-(1-(4-(3-chloroisoquinolin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)-2-methylpropan-2-ol (Preparación 22) y *terc*-butil 3-(4-amino-3-metoxifenil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazine-7(8H)-carboxilato (Preparación 89).

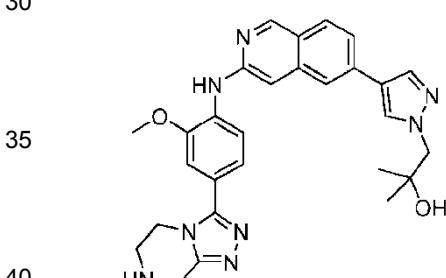
15 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.95 (s, 1H), 7.97 (d, J = 0.78 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.47 (dd, J = 1.62, 8.46 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 0.94 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 1.86, 8.16 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.86 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.99 (t, J = 5.40 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.27 (t, J = 5.40 Hz, 2H), 1.25 (s, 6H).

20 HRMS (ESI) MS m/z calcul. para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 510.2612, encontrado 510.2617. Rt = 2.23 minutos

25 MPS1 IC50 (μM): 0.003

Ejemplo 112:

30 1-(4-(3-(2-Metoxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-yl)fenilamino)-isoquinolin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)-2-methylpropan-2-ol



45 A una solución de *terc*-butil 3-(4-(6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-yl)isoquinolin-3-ilamino)-3-metoxifenil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazine-7(8H)-carboxilato (Ejemplo 55, 29 mg, 0.047 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C se añadió TFA (0.35 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, antes de concentrarse al vacío. El residuo se purificó por elución a través de una columna SCX-2 usando NH_3 2M/MeOH para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (17.5 mg, 72%).

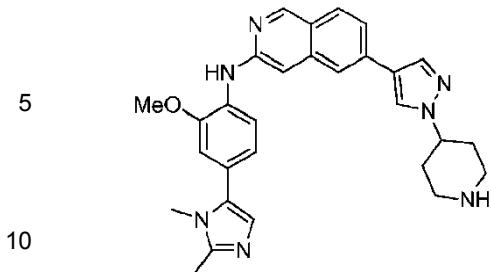
50 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.98 (s, 1H), 8.29 (d, J = 0.84 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.38 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 1.64, 8.58 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.94 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 4.24 - 4.06 (m, 2H + 2H), 4.04 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.06 (t, J = 5.46 Hz, 2H), 1.12 (s, 6H).

HRMS (ESI) MS m/z calcul. para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 511.2564, encontrado 511.2564. Rt = 2.17 minutos

55 MPS1 IC50 (μM): 0.002

Ejemplo 113:

60 *N*-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-yl)-2-metoxifenil)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pirazol-4-yl)isoquinolin-3-amina



15 A una solución de *terc*-butil 4-(4-((4-(1,2-dimethyl-1*H*-imidazol-5-*il*)-2-metoxifenil)-amino)isoquinolin-6-*il*)-1*H*-pirazol-1-*il*piperidina-1-carboxilato (Ejemplo 4, 27 mg, 0.045 mmol) en DCM (6 ml) a 0°C se añadió TFA (0.6 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Los solventes se eliminaron *al vacío* y el residuo se purificó por una columna SCX-2 eluyendo con NH₃ 2M/MeOH para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (19 mg, 85%).

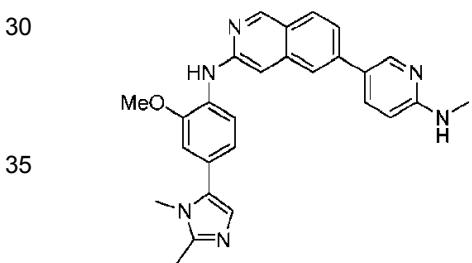
20 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.95 (s, 1H), 7.90 - 7.95 (m, 2H), 7.85 - 7.82 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.36 - 3.21 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 2.05 - 1.88 (m, 2H).

(Método ToF de Agilent) Rt = 1.79 minutos MS m/z 494 [M+H]⁺

25 MPS1 IC50 (μM): 0.004

Ejemplo 114:

N-(4-(1,2-dimethyl-1*H*-imidazol-5-*il*)-2-metoxifenil)-6-(methylamino)piridin-3-amina



40 A una solución de *terc*-butil (5-(3-((4-(1,2-dimethyl-1*H*-imidazol-5-*il*)-2-metoxifenil)-amino)isoquinolin-6-*il*)piridin-2-*il*(methyl)carbamato (Ejemplo 12, 10 mg, 0.018 mmol) en DCM (4 ml) a 0°C se añadió TFA (0.6 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Los solventes se eliminaron *al vacío* y el residuo se purificó por una columna SCX-2 eluyendo con NH₃ 2M/MeOH para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (8 mg, 98%).

45 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.00 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.50 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (ddd, *J* = 8.5, 2.4, 1.7 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (dt, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 8.7, 0.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

50 (Método ToF de Agilent) Rt = 1.77 minutos MS m/z 451 [M+H]⁺

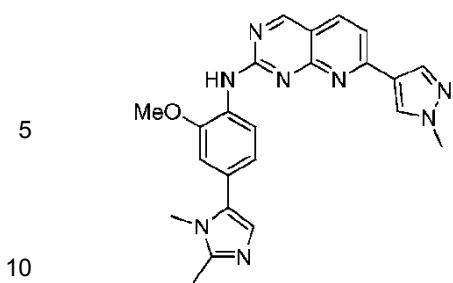
MPS1 IC50 (μM): 0.021

55 Ejemplo 115:

N-(4-(1,2-dimethyl-1*H*-imidazol-5-*il*)-2-metoxifenil)-7-(1-methyl-1*H*-pirazol-4-*il*)pirido[2,3-d]pirimidin-2-amina

60

65



Una suspensión de 2-cloro-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidina (Preparación 55, 7.5 mg, 0.03 mmol), 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxianilina (Preparación 74, 10 mg, 0.05 mmol), *R*-(+)-BINAP (2 mg, 3 umol), Pd(OAc)₂ (0.69 mg, 3 umol), K₂CO₃ (42 mg, 0.31 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 160°C bajo irradiación con microondas por 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con solución de NaCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se purificó por una columna SCX-2 eluyendo con 2M NH₃ en MeOH y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con 0-10% MeOH en EtOAc seguido por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 31%):.

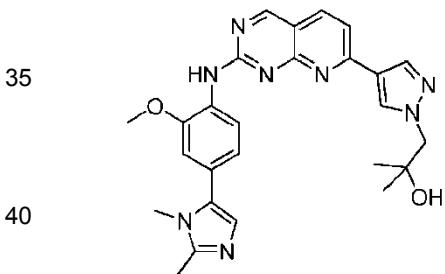
20 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.07 (s, 1H), 9.03 - 9.01 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.17 - 6.99 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).

25 LCMS (ESI) Rt = 1.87 minutos MS m/z 427 [M+H]⁺

MPS1 IC50 (μM): 0.016

Ejemplo 116:

30 1-(4-(2-((4-(1,2-Dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il)-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol



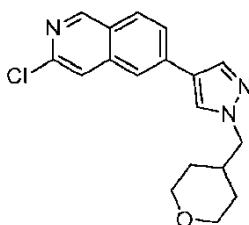
45 Una suspensión de NaH (4.3 mg), 2-metil-1-(4-(2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il)-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-ol (Preparación 69, 15.5 mg, 0.045 mmol), *N*-(4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)formamida (Preparación 74, 16.4 mg, 0.067 mmol) en NMP/THF (1/3 ml) se agitó a 160°C bajo irradiación con microondas por 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con solución de NaCl y se extrajo con EtOAc. La porción de EtOAc se purificó por elución a través de una columna SCX-2 usando NH₃ 2M/MeOH para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (3 mg, 14%).

55 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.09 (s, 1H), 9.03 (s, amplio, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.24 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.24 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 1.86, 8.34 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 1.86 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.26 (s, 6H).

55 HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C₂₆H₂₉N₈O₂ [M+H]⁺ 485.2408, encontrado 485.2399.

Métodos de preparación

60 Preparación 1: 3-cloro-6-(1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)isoquinolina



10

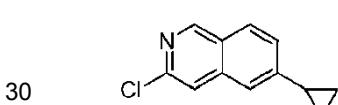
Método C

Una suspensión de 6-bromo-3-cloroisoquinolina (50 mg, 0.21 mmol), 1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)methyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (60 mg, 0.21 mmol), Pd(dppf)Cl₂-DCM (17.5 mg, 0.02 mmol), Na₂CO₃ (2M, 0.21 ml, 0.42 mmol) en DME (4 ml) se agitó a 140°C bajo irradiación con microondas por 60 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se secó con Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con entre 25-60% EtOAc/ciclohexano para proporcionar el compuesto del título (10.5 mg, 16%).

20 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.00 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 2H), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.73 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 2H), 3.40 (td, *J* = 11.8, 2.2 Hz, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 2H).

25 LCMS (ESI) Rt = 2.49 minutos MS m/z 328 [M+H]⁺

Preparación 2: 3-cloro-6-ciclopropilisoquinolina



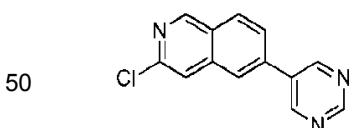
Método D

35 Una suspensión de 6-bromo-3-cloroisoquinolina (50 mg, 0.21 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (40 mg, 0.27 mmol), Pd(OAc)₂ (3.7 mg, 0.016 mmol), Cs₂CO₃ (202 mg, 0.62 mmol) y di(1-adamantil)-*n*-butilfosfina (5.54 mg, 0.015 mmol) en tolueno/agua (4/0.4 ml) se agitó a 100°C bajo irradiación con microondas por 120 minutos. La mezcla de reacción se filtró, se concentró *al vacío* y se purificó usando cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con DCM para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 41%).

40 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.97 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 1.19 - 1.10 (m, 2H), 0.91 - 0.85 (m, 2H).

45 LCMS (ESI) Rt = 2.77 minutos MS m/z 204 [M+H]⁺

Preparación 3: 3-cloro-6-(pirimidin-5-il)isoquinolina



Método E

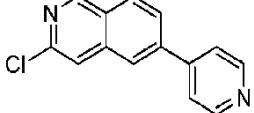
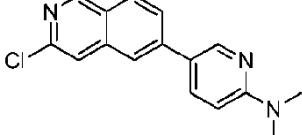
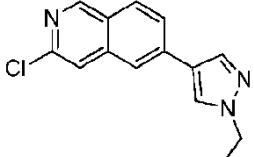
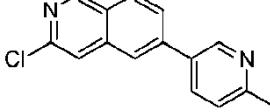
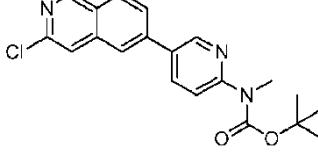
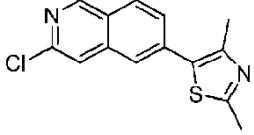
55 Una suspensión de 6-bromo-3-cloroisoquinolina (62 mg, 0.27 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (45 mg, 0.36 mmol), Pd(PPh₃)₄ (29.5 mg, 0.026 mmol) y CsF (117 mg, 0.77 mmol) en DME/MeOH (3/1 ml) se agitó a 150°C bajo irradiación con microondas por 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con entre 20-60% EtOAc en ciclohexano para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 42%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.32 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.16 (dt, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 2H).

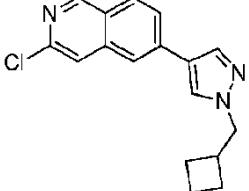
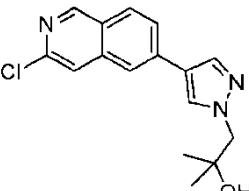
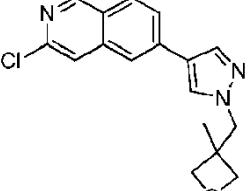
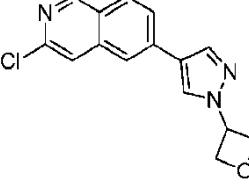
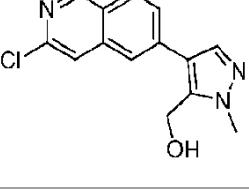
65 LCMS (ESI) Rt = 2.14 minutos MS m/z 242 [M+H]⁺

Las siguientes preparaciones se prepararon de acuerdo con los Métodos C, D o E (Preparaciones 1, 2 o 3) anteriores usando 6-bromo-3-cloroisoquinolina y el par de acoplamiento cruzado apropiado como se describió.

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
4	3-Cloro-6-(1-(ciclopropilmetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.99 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 3H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 4.08 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (m, 1H), 0.79 - 0.68 (m, 2H), 0.51 - 0.43 (m, 2H). LCMS (ESI) Rt = 2.63 minutos MS m/z 284 [M+H] ⁺ Usar 1-(ciclopropilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol (Preparación 139) y Método 12 .
5	3-Cloro-6-(1-(2,2-difluoroethyl)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.01 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.96 (dt, <i>J</i> = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.81 (dq, <i>J</i> = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 6.17 (tt, <i>J</i> = 55.3, 4.2 Hz, 1H), 4.56 (td, <i>J</i> = 13.6, 4.2 Hz, 2H). LCMS (ESI) Rt = 2.40 minutos MS m/z 294 [M+H] ⁺ Usar 1-(2,2-difluoroethyl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol (Preparación 138) y Método 12 .
6	terc-Butil 4-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.99 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 3H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 3H), 3.00 - 2.83 (m, 2H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). LCMS (ESI) Rt = 2.83 minutos MS m/z 413 [M+H] ⁺ Usar terc-butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato y Método 12 a 110°C por 90 minutos.
7	3-Cloro-6-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)isoquinolina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.04 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.99 (dt, <i>J</i> = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.18 minutos MS m/z 258 [M+H] ⁺ Usar 1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol y Método 13 a 150°C por 1 hora.
8	5-(3-Cloroisoquinolin-6-il)oxazol 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.05 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (dt, <i>J</i> = 9.4, 1.0 Hz, 2H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H). LCMS Rt = 2.35 minutos MS m/z 231 [M+H] ⁺ Usar oxazol y Método 13 a 150°C por 1 hora.

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
9	3-Cloro-6-(piridin-4-il)isoquinolina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.15 (s, 1H), 8.78 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.14 - 8.13 (m, 1H), 7.99 - 8.05 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 - 7.69 (m, 2H). LCMS (ESI) RT = 1.73 minutos MS m/z 241 [M+H] ⁺ Usar ácido piridin-4-il-borónico y Método 12 a 120°C.
10	5-(3-Cloroisoquinolin-6-il)-N,N-dimetilpiridin-2-amina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.02 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 7.99 (dt, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.75 - 7.85 (m, 3H), 7.71 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 3.18 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 1.73 minutos MS m/z 284 [M+H] ⁺ Usar ácido (6-(dimetilamino)-piridin-3-il)-borónico hidratado y Método 12 .
11	3-Cloro-6-(1-etil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.96 (s, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.25 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.56 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (ESI) Rt = 2.48 minutos MS m/z 258 [M+H] ⁺ Usar 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol y Método 12 .
12	3-Cloro-6-(6-metilpiridin-3-il)isoquinolina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.10 (s, 1H), 8.84 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.83 minutos MS m/z 255 [M+H] ⁺ Usar 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina y Método 12 .
13	terc-Butil (5-(3-cloroisoquinolin-6-il)piridin-2-il)(metil)carbamato 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.10 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 2.4, 1.0 Hz, 1H), 8.07 (dt, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 3H), 7.82 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 1.56 (s, 9H). LCMS (ESI) Rt = 2.97 minutos MS m/z 370 [M+H] ⁺ Usar terc-butil metil(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato y Método 12 .
14	5-(3-Cloroisoquinolin-6-il)-2,4-dimetiltiazol 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.08 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dt, J = 15.7, 1.0 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 2.73 minutos MS m/z 275 [M+H] ⁺ Usar 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol y Método 12 .

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
15	3-Cloro-6-(1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.01 (s, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.82 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.40 minutos MS m/z 288 [M+H]⁺</p> <p>Usar 1-(2-metoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol (Preparación 122) y Método 12.</p>
16	3-Cloro-6-(1-isopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.00 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> = 8.3, 0.9 Hz, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.79 (m, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 4.59 (hept, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.58 minutos MS m/z 272 [M+H]⁺</p> <p>Usar 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol y Método 12.</p>
17	3-Cloro-6-(piridin-3-il)isoquinolina	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.12 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.97 (dd, <i>J</i> = 2.5, 0.9 Hz, 1H), 8.70 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 8.01 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.71 (m, 1H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.14 minutos MS m/z 241 [M+H]⁺</p> <p>Usar ácido piridin-3-ilborónico y Método 14.</p>
18	3-Cloro-6-(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.03 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.96 (dt, <i>J</i> = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (dt, <i>J</i> = 7.8, 1.0 Hz, 2H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.50 minutos MS m/z 258 [M+H]⁺</p> <p>Usar 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol y Método 14.</p>
19	3-Cloro-6-(1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.04 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.99 (dt, <i>J</i> = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 2H), 7.68 - 7.67 (m, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.47 minutos MS m/z 258 [M+H]⁺</p> <p>Usar 1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol y Método 14.</p>
20	3-Cloro-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.98 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.93 (dt, <i>J</i> = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.36 minutos MS m/z 244 [M+H]⁺</p> <p>Usar 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol y Método 14.</p>

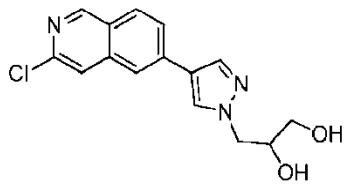
Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
21	3-Cloro-6-(1-(ciclobutilmetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.98 (s, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 2H), 7.77 (d, J = 1.08 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.60, 8.48 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 4.21 (d, J = 7.34 Hz, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 2.01 - 1.77 (m, 4H). LCMS (ESI) Rt = 2.81 minutos MS m/z 298 [M+H] ⁺ Usar 1-(ciclobutilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol (Preparación 123) y Método 12 .
22	1-(4-(3-Chloroisoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.98 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.60, 8.54 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 1.26 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 2.38 minutos MS m/z 302 [M+H] ⁺ Usar 2-methyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1- il)propan-2-ol (Preparación 124) y Método 12 .
23	3-Cloro-6-(1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.00 (s, 1H), 8.00 - 7.58 (m, 2H), 7.80 (d, J = 4.16 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.54 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.77 (d, J = 6.04 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 6.04 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 1.33 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 2.44 minutos MS m/z 314 [M+H] ⁺ Usar 1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol (Preparación 125) y Método 12 .
24	3-Cloro-6-(1-(oxetan-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.04 (s, 1H), 8.16 - 7.90 (m, 3H), 7.85 (s, 1H), 7.80 - 7.62 (m, 2H), 5.62 - 5.48 (m, 1H), 5.14 (d, J = 5.70 Hz, 4H). LCMS (ESI) Rt = 2.17 minutos MS m/z 479 [M+H] ⁺ Usar 1-(oxetan-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol (Preparación 126) y Método 12 .
25	(4-(3-Chloroisoquinolin-6-il)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)metanol 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.04 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.74 Hz, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 1.58, 8.464 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.06 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 2.15 minutos MS m/z 274 [M+H] ⁺ Usar (1-methyl-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)metanol (Preparación 141) y Método 12 .

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
26	3-Cloro-6-(1-(oxetan-3-ilmetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.00 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.68 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.94 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 7.08 Hz, 2H), 4.57 (t, <i>J</i> = 6.14 Hz, 2H), 4.53 (d, <i>J</i> = 7.34 Hz, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 1H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.30 minutos MS m/z 300 [M+H]⁺</p> <p>Usar 1-(oxetan-3-ilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i>-pirazol (Preparación 127) y Método 12.</p>
27	1-(4-(3-Cloroisoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)propan-2-ol racémico	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.92 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 1.60 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 1.54, 8.56 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.25 (dd, <i>J</i> = 2.68, 13.80 Hz, 1H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 7.98, 13.80 Hz, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.26 Hz, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.23 minutos MS m/z 288 [M+H]⁺</p> <p>Usar 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i>-pirazol-1-il)propan-2-ol racémico (Preparación 128) y Método 12.</p>
28	3-Cloro-6-(1-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.99 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 0.80 Hz, 1H), 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 1.64, 8.56 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 2.25 - 2.10 (m, 4H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.45 minutos MS m/z 314 [M+H]⁺</p> <p>Usar 1-(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol (Preparación 129) y Método 12.</p>
29	3-Cloro-6-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina racémico	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.99 (s, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 3H), 7.79 (d, <i>J</i> = 1.86 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 1.64, 8.58 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 0.94 Hz, 1H), 4.53 (qd, <i>J</i> = 4.49, 6.02 Hz, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 2H), 4.14 (dd, <i>J</i> = 6.34, 8.68 Hz, 1H), 3.84 (dd, <i>J</i> = 6.02, 8.68 Hz, 1H), 1.25 (s, 6H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.69 minutos MS m/z 344 [M+H]⁺</p> <p>Usar 1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i>-pirazol racémico (Preparación 130) y Método 12.</p>
30	1-((4-(3-Cloroisoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metil)ciclobutanol	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.00 (s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 3H), 7.80 (d, <i>J</i> = 1.68 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 1.60, 8.46 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 4H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.74 - 1.61 (m, 1H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.55 minutos MS m/z 314 [M+H]⁺</p> <p>Usar 1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol (Preparación 131) y Método 12.</p>

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
31	3-Cloro-6-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.03 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 0.60 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.52 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.88 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 1.64, 8.52 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.82 (q, <i>J</i> = 8.34 Hz, 2H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.65 minutos MS m/z 312 [M+H]⁺</p> <p>Usar 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1 <i>H</i>-pirazol (Preparación 132) y Método 12.</p>
32	3-(4-(3-Cloroisoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-metilbutan-2-ol racémico	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.00 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 1.66, 8.52 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 4.17 (q, <i>J</i> = 6.96 Hz, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.96 Hz, 3H), 1.25 (s, 6H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.65 minutos MS m/z 316 [M+H]⁺</p> <p>Usar 2-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol-1-il)butan-2-ol (Preparación 140) y Método 12.</p>
33	1-(4-(3-Cloroisoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)butan-2-ol racémico	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (d, <i>J</i> = 0.78 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 0.78 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 0.90, 9.12 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 0.90 Hz, 1H), 4.29 (dd, <i>J</i> = 2.34, 13.54 Hz, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 2H), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.46 Hz, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.51 minutos MS m/z 302 [M+H]⁺</p> <p>Usar 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol-1-il)butan-2-ol racémico (Preparación 134) y Método 12.</p>
34	1-(4-(3-Cloroisoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-3-metilbutan-2-ol racémico	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.83 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 0.90 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 0.96 Hz, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 0.90, 9.00 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 0.96 Hz, 1H), 4.30 (dd, <i>J</i> = 2.42, 13.84 Hz, 1H), 4.09 (dd, <i>J</i> = 8.74, 13.84 Hz, 1H), 3.92 (d, <i>J</i> = 4.58 Hz, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 1H), 1.05 (d, <i>J</i> = 3.30 Hz, 3H), 1.03 (d, <i>J</i> = 3.30 Hz, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.66 minutos MS m/z 316 [M+H]⁺</p> <p>Usar 3-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol-1-il)butan-2-ol racémico (Preparación 135) y Método 12.</p>
35	3-(4-(3-Cloroisoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol racémico	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.00 (s, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 1.02 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 4.58 (dd, <i>J</i> = 2.53, 14.06 Hz, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 2H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.60 minutos MS m/z 342 [M+H]⁺</p> <p>Usar 1,1,1-trifluoro-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol-1-il)propan-2-ol racémico (Preparación 136) y Método 12.</p>

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
36	1-(4-(3-Cloroisoquinolin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-3-metoxipropan-2-ol racémico	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.00 (s, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 0.80 Hz, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 0.74, 1.44 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 1.64, 8.56 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.42 - 4.36 (m, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 2H), 3.49 (d, <i>J</i> = 4.45 Hz, 1H), 3.44 - 3.40 (m, 2H), 3.43 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 2.43 minutos MS m/z 318 [M+H] ⁺ Usar 1-metoxi-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)propan-2-ol racémico (Preparación 137) y Método 12 .
37	3-Cloro-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina	¹ H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.03 (s, 1H), 8.35 - 8.15 (m, amplio, 2H), 8.14 - 8.09 (m, 2H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 1.80, 8.42 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 0.82 Hz, 1H). LCMS (ESI) Rt = 2.32 minutos MS m/z 230 [M+H] ⁺ Usar <i>terc</i> -butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxilato y Método 12 .
38	3-cloro-6-(5-metilpiridin-3-il)isoquinolina	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.10 (s, 1H), 8.86 (s, amplio, 1H), 8.63 (s, amplio, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 2.49 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 2.21 minutos MS m/z 255 [M+H] ⁺ Usar ácido (5-metilpiridin-3-il)borónico y Método 12 .

Preparación 39: 3-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1*H*-pirazol-1-il)propano-1,2-diol



15 A una solución de 3-cloro-6-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 29, 40 mg, 0.116 mmol) en THF (6 ml) a 0°C se añadió ácido clorhídrico (2.5M, 0.30 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La solución se diluyó con DCM, se lavó con solución de NaHCO₃ saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo que se usó directamente en la próxima etapa (23 mg, 65%).

20 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.01 (s, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 0.82 Hz, 1H), 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.72 (dd, *J* = 1.64, 8.54 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.37 (d, *J* = 5.62 Hz, 2H), 4.15 - 4.22 (m, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 2H).
 LCMS (ESI) Rt = 2.17 minutos MS m/z 304 [M+H]⁺

Preparación 40: 3-cloro-6-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)isoquinolina

25

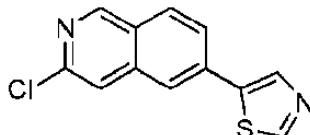
30 Una suspensión de 6-bromo-3-cloroisoquinolina (60 mg, 0.25 mmol), 1-metil-1*H*-1,2,3-triazol (41 mg, 0.50 mmol), Pd(OAc)₂ (2.22 mg, 9.9 umol) y KOAc (49 mg, 0.50 mmol) en DMA (4 ml) se agitó a 150°C bajo irradiación con microondas por 60 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con agua y se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con 40% EtOAc en ciclohexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (19 mg, 31%).

5 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.17 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 8.15 (dt, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.82 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.00 minutos MS m/z 245 [M+H]⁺

10 Preparación 41: 5-(3-Cloroisoquinolin-6-il)tiazol

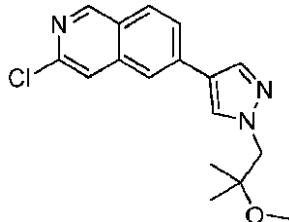


20 Una suspensión de 6-bromo-3-cloroisoquinolina (39 mg, 0.16 mmol), 5-(tributylstannil)-tiazol (72 mg, 0.19 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (18.6 mg, 0.016 mmol) en DME/MeOH (3/1 ml) se agitó a 120°C bajo irradiación con microondas por 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con 25% EtOAc en ciclohexano para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 28%).

25 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.06 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.28 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.0 Hz, 1H).

LCMS (ESI) Rt = 2.42 minutos MS m/z 247 [M+H]⁺

30 Preparación 42: 3-cloro-6-(1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)isoquinolina

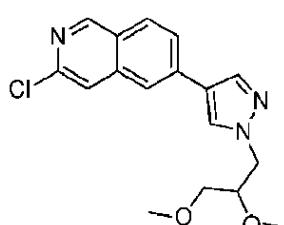


40 NaH (60%, 18 mg) se añadió a una solución de 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 22, 96 mg, 0.318 mmol) en THF (6 ml). Despues de agitar por 15 minutos, se añadió yodometano (0.1 ml, 0.57 mmol). La solución resultante se agitó a 60°C bajo irradiación con microondas por 60 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y se purificó usando cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con 25% EtOAc/ciclohexano para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (57 mg, 57%).

45 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.99 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.68 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.54 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.66, 8.56 Hz, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.20 (s, 6H).

50 LCMS (ESI) Rt = 2.79 minutos MS m/z 316 [M+H]⁺

Preparación 43: 3-cloro-6-(1-(2,3-dimetoxipropil)-1*H*-pirazol-4-il)isoquinolina racémica

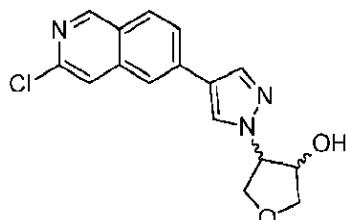


5 NaH (60%, 3.5 mg) se añadió a una solución de 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1*H*-pirazol-1-il)-3-metoxipropan-2-ol racémico (Preparación 36, 20 mg, 0.063 mmol) en THF (4 ml). Después de agitar por 15 minutos, se añadió yodometano (20 μ L, 0.32 mmol). La solución resultante se agitó a 60°C bajo irradiación con microondas por 60 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *al vacío*. El residuo se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

10 1 H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.89 (d, J = 0.82 Hz, 1H), 7.82 - 7.79 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 1.62, 8.54 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.40 (dd, J = 4.42, 14.16 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 7.14, 14.16 Hz, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.54 (dd, J = 4.42, 10.32 Hz, 1H), 3.42 - 3.38 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.39 (s, 3H).

15 LCMS (ESI) Rt = 2.63 minutos MS m/z 332 [M+H]⁺

Preparación 44: 4-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1*H*-pirazol-1-il)tetrahidrofuran-3-ol

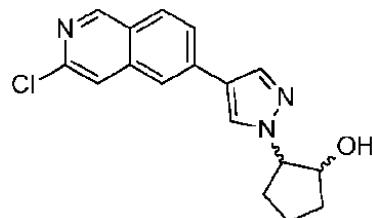


20 25 Una mezcla de Cs₂CO₃ (34 mg, 0.105 mmol), 3-cloro-6-(1*H*-pirazol-4-il)isoquinolina (16 mg, 0.070 mmol) y 3,6-dioxabiciclo[3.1.0]hexano (Preparación 37, 24 mg, 0.279 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 120°C bajo irradiación con microondas por 60 minutos. La reacción se enfrió, se concentró *al vacío* y se purificó usando cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con 50-75% EtOAc/ciclohexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg, 46%).

30 35 1 H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.01 (s, 1H), 8.31 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 1.68, 8.62 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.84 (ddd, J = 2.32, 3.54, 6.13 Hz, 1H), 4.61 (dt, J = 2.64, 5.24 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 6.32, 9.92 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 4.56, 9.16 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 3.04, 9.36 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 3.04, 9.76 Hz, 1H).

35 LCMS (ESI) Rt = 2.38 minutos MS m/z 316 [M+H]⁺

Preparación 45: 2-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1*H*-pirazol-1-il)ciclopentanol

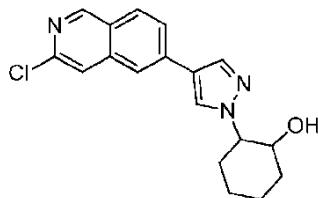


40 45 50 Una mezcla de Cs₂CO₃ (45.4 mg, 0.139 mmol), 3-cloro-6-(1*H*-pirazol-4-il)isoquinolina (16 mg, 0.070 mmol) y 6-oxabiciclo[3.1.0]hexano (Preparación 37, 23.4 mg, 0.279 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 120°C bajo irradiación con microondas por 60 minutos. La reacción se enfrió, se concentró *al vacío* y se purificó usando cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con 50-75% EtOAc/ciclohexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (11 mg, 50%).

55 55 1 H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 1H), 7.94 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.58 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 0.86 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 0.80, 1.40 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 1.62, 8.52 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.50 (q, J = 7.50 Hz, 1H), 4.40 (ddd, J = 7.06, 8.08, 9.34 Hz, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 1H).

60 LCMS (ESI) Rt = 2.58 minutos MS m/z 314 [M+H]⁺

Preparación 46: 2-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1*H*-pirazol-1-il)ciclohexanol racémico



10

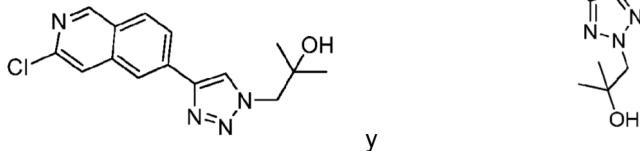
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 45 usando 3-cloro-6-(1*H*-pirazol-4-il)isoquinolina y 7-oxabiciclo[4.1.0]heptano.

15 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.97 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 0.80$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 0.92$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 1.46$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 1.68, 8.56$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 2H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.00 - 1.82 (m, 3H), 1.52 - 1.42 (m, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.68 minutos MS m/z 328 [M+H]⁺

20 Preparaciones 47 y 48 :1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-metilpropan-2-ol y 1-(4-(3-cloroisoquinolin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

25



35 3-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-4-il)isoquinolina (Preparación 49, 90 mg, 0.39 mmol), carbonato de cesio (96 mg, 0.3 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (200 mg, 2.77 mmol) se suspendieron en DMF seco (2 ml). La reacción se calentó hasta 120°C bajo irradiación con microondas por 1 hora. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 2% metanol en diclorometano para proporcionar dos isómeros :

40 Primer compuesto eluyente: 1-(4-(3-Cloroisoquinolin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 48)

45 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.09 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 1.29 (s, 6H).

45 LCMS (ESI) Rt = 1.61 minutos MS m/z 303 [M+H]⁺

Segundo compuesto eluyente : 1-(4-(3-Cloroisoquinolin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 47)

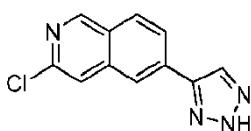
50 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 9.09 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 8.19-8.18 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 1.27 (s, 6H).

LCMS (ESI) Rt = 1.49 minutos MS m/z 303 [M+H]⁺

Preparación 49: 3-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-4-il)isoquinolina

55

60



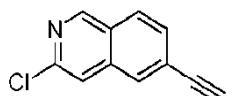
65

5 3-Cloro-6-etinilisoquinolina (Preparación 50, 120 mg, 0.64 mmol) se disolvió en DMF seco (1 ml). Azidotrimetilsilano (1 ml, 7.5 mmol) se añadió y la reacción se agitó a 120°C por 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con etanol (20 ml). La solución orgánica se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 2% NH₃ 7N en metanol en DCM seguido por elución a través de una columna SCX-2 usando 50% metanol en cloroformo seguido por 50% 7N NH₃ en metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título como un polvo marrón pálido (90 mg, 61%).

10 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.21 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.27 - 8.2 (m, 2H), 8.07 (s, 1H).

15 LCMS (ESI) R_t = 1.53 minutos MS m/z 231 [M+H]⁺

Preparación 50: 3-cloro-6-etinilisoquinolina

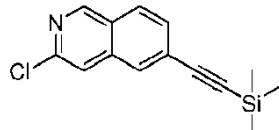


20 Carbonato de potasio (9 mg, 0.0654 mmol) se añadió a una solución de 3-cloro-6-((trimetilsilil)etinil)isoquinolina (Preparación 51, 170 mg, 0.654 mmol) en metanol (1 ml) y la reacción se agitó por 1 hora. Acetato de etilo (20 ml) se añadió y la solución se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 50% hexano en diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (110 mg, 90%).

25 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.7 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H).

30 LCMS (ESI) R_t = 1.65 minutos MS m/z 188 [M+H]⁺

Preparación 51: 3-cloro-6-((trimetilsilil)etinil)isoquinolina

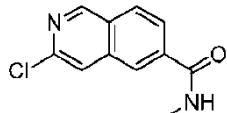


35 40 Una suspensión de 6-bromo-3-cloroisoquinolina (240 mg, 1 mmol), etiniltrimetilsilano (150 mg, 1.5 mmol), trietilamina (150 mg, 1.5 mmol), yoduro de cobre (20 mg, 0.1 mmol), trifenilfosfina (26 mg, 0.1 mmol), y acetato de paladio (22.4 mg, 1 mmol) en DMF seco (1 ml) se calentó a 65°C por 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con etanol (20 ml). La solución orgánica se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 20% acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (180 mg, 70%).

45 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.23 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.7 (dd, J = 9, 0.9 Hz, 1H), 0.27 (s, 9H).

50 LCMS (ESI) R_t = 2.01 minutos MS m/z 260 [M+H]⁺

Preparación 52: 3-Cloro-N-metilisoquinolina-6-carboxamida

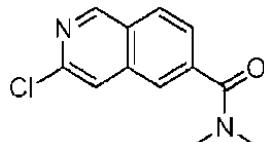


55 60 HATU (17.6 mg, 0.046 mmol) se añadió a una solución de ácido 3-cloroisoquinolina-6-carboxílico (Preparación 54, 8 mg, 0.039 mmol), DIPEA (54 μ L, 0.31 mmol) e hidrocloruro de metanamina (15.6 mg, 0.231 mmol) en DMF (4 ml) y la reacción se agitó por 18 horas. La reacción se particionó entre EtOAc y salmuera, la fase orgánica separada se lavó con solución de NaHCO₃ saturada, ácido cítrico y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (5.2 mg, 61%).

1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.18 (s, 1H), 8.34-8.30 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.52 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 1.65, 8.52 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 3.00 (s, 3H).

5 LCMS (ESI) Rt = 1.98 minutos MS m/z 221 [M+H]⁺

Preparación 53: 3-cloro-*N,N*-dimetilisoquinolina-6-carboxamida

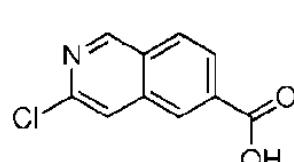


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 52 usando ácido 3-cloroisoquinolina-6-carboxílico (Preparación 54) e hidrocloruro de dimetilamina.

20 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (s, 1H), 8.04 (dd, *J* = 0.86, 8.42 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.40 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 1.40, 8.42 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.03 minutos MS m/z 235 [M+H]⁺

25 Preparación 54: Ácido 3-cloroisoquinolina-6-carboxílico

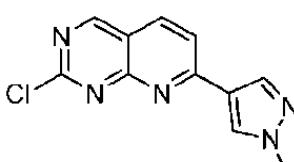


30 Una suspensión de 6-bromo-3-cloroisoquinolina (93.5 mg, 0.386 mmol), 2-(trimetilsilil)-etanol (456 mg, 3.856 mmol), Pd(OAc)₂ (8.7 mg, 0.039 mmol), 1,1'-Bis(difenil-fosfino)ferroceno (45.1 mg, 0.077 mmol) y DMSO (27 ul, 0.386 mmol) en DMF (6 ml) se colocó en un tubo de microondas (15 ml). La reacción se saturó con gas CO por 10 minutos antes de que el tubo se sellara y se agitara a 120°C bajo irradiación con microondas por 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. NaOH 2M (0.5 ml) se añadió al filtrado y se extrajo con salmuera. Las capas acuosas combinadas se lavaron con EtOAc y se acidificaron cuidadosamente con gotas de HCl concentrado hasta pH=3. La solución turbia resultante se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (21 mg, 26%).

35 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.57 (s, amplio, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 8.30 - 8.25 (m, 2H), 8.13 (dd, *J* = 1.60, 8.56 Hz, 1H).

40 45 LCMS (ESI) Rt = 2.28 minutos MS m/z 208 [M+H]⁺

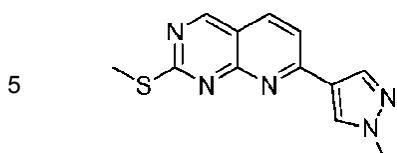
Preparación 55: 2-cloro-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidina



50 55 7-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidina (Preparación 56, 13 mg, 0.05 mmol), se disolvió en acetonitrilo y se agitó a 0°C por 15 minutos seguido por la adición de SO₂Cl₂ en DCM. Después de 20 minutos la solución se apagó con solución de NaHCO₃ a 0°C, los solventes orgánicos se eliminaron *al vacío*, y los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para proporcionar el compuesto del título (7.5 mg, 60%).

60 65 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.23 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.82 minutos MS m/z 246 [M+H]⁺

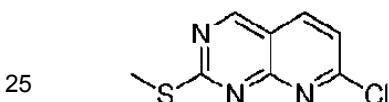
Preparación 56: 7-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidina

10 Una suspensión de 7-cloro-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidina (Preparación 57, 31 mg, 0.146 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (43 mg, 0.21 mmol), Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0.015 mmol) y CsF (67 mg, 0.44 mmol), en DME/MeOH (3/1 ml) se agitó a 150°C bajo irradiación con microondas por 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró, se concentró *al vacío* sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con 80% EtOAc en ciclohexano para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (13 mg, 35%).

15 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.07 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).

20 LCMS (ESI) Rt = 2.04 minutos MS m/z 258 [M+H]⁺

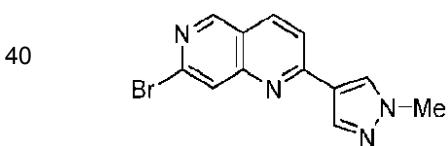
Preparación 57: 7-Cloro-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidina



30 Una suspensión de 2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8*H*)-ona (297 mg, 1.54 mmol) en POCl₃ (6 ml) se agitó bajo argón a 80°C por 16 horas. La solución se enfrió, y el precipitado resultante se filtró y se lavó con EtOAc para proporcionar el compuesto del título (43 mg, 13%). El filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ y se secó con Na₂SO₄. Despues de eliminar el solvente, se obtuvo una segunda cosecha (154 mg, 48%).

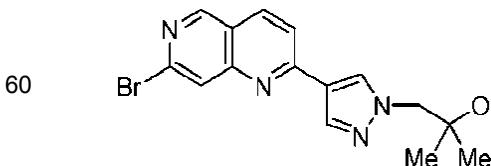
35 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.52 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H).

40 LCMS (ESI) Rt = 1.98 minutos MS m/z 212 [M+H]⁺

Preparación 58: 7-Bromo-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,6-naftiridina

50 7-Bromo-2-cloro-1,6-naftiridina (Preparación 61, 44.5 mg 0.183 mmoles) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (53.4 mg 0.256 mmoles) se agitaron en THF (1 ml) y se añadió solución de carbonato de sodio acuosa 2M (0.35 ml). Complejo de dicloruro de paladio(dppf).diclorometano (4.0 mg, 0.0049 mmoles) se añadió y la reacción se calentó a 60°C por 4.5 horas bajo nitrógeno. La reacción se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y la solución se lavó con salmuera (7 ml). La salmuera se volvió a lavar con acetato de etilo (7 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó usando TLC preparativa eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 54%).

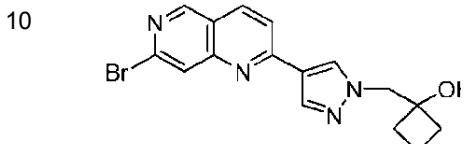
55 ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.95 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.83Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.51 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).

Preparación 59: 1-(4-(7-bromo-1,6-naftiridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 58 usando 7-bromo-2-cloro-1,6-naftiridina (Preparación 61) y 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-ol (Preparación 124)

- 5 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.96 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.83Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 1.26 (s, 6H).

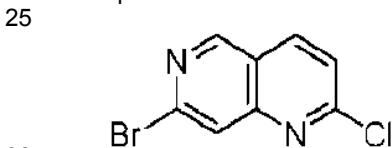
Preparación 60: 1-((4-(7-Bromo-1,6-naftiridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)metil)ciclobutanol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 58 usando 7-bromo-2-cloro-1,6-naftiridina (Preparación 61) y 1-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)metil)ciclobutanol (Preparación 131)

- 20 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.96 (d, J = 0.63Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 0.95, 8.83Hz, 1H), 8.17 (d, J = 0.63Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.51Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.08-2.16 (m, 4H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.62-1.72 (m, 1H).

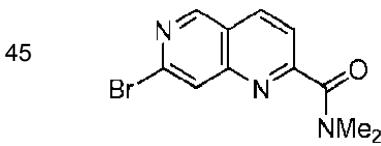
Preparación 61: 7-bromo-2-cloro-1,6-naftiridina



35 7-Bromo-1,6-naftiridin-2(1*H*)-ona (Preparación 67, 800 mg 3.55 mmoles) se trató con oxicloruro de fósforo (18 ml) y DMF catalítico (2 drops). La reacción se calentó a 80°C por 2.5 horas. El oxicloruro de fósforo se evaporó y el residuo se formó un azeótropo con tolueno (15 ml). El sólido se particionó entre acetato de etilo (50 ml) y solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa (30 ml) con hielo (10 g). La capa acuosa se lavó con EtOAc, las capas orgánicas combinadas, se lavaron con solución de bicarbonato de sodio, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (826 mg, 95%).

- 40 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 9.07 (d, 1H), 8.25 (dd, J = 0.95, 8.83Hz, 1H), 8.11 (t, J = 0.63Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.51Hz, 1H).

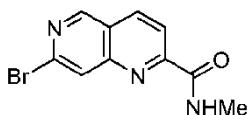
Preparación 62: 7-bromo-N,N-dimetil-1,6-naftiridina-2-carboxamida



- 50 Ácido 7-bromo-1,6-naftiridina-2-carboxílico (Preparación 64, 232 mg 0.92 mmoles) se formó un azeótropo con etanol (10 ml) y después con tolueno (2 x 12 ml). El residuo se disolvió en acetona (3 ml) con trietilamina (260 μL , 1.85 mmoles) y se enfrió en hielo. Cloroformato de etilo (195 μL , 2.03 mmoles) se añadió y la reacción se agitó a 0-5°C por 25 minutos. Dimetilamina (2M en THF, 2.2 ml, 4.4 mmoles) se añadió y la reacción se agitó a 0-5°C por 10 minutos seguido por temperaturta ambiente por 50 minutos. La acetona se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (8 ml). La capa orgánica se lavó con agua (8 ml), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando TLC preparativa eluyendo con 9:1 acetato de etilo:acetona para proporcionar el compuesto del título (106 mg, 41%).

- 60 ^1H NMR (500MHz, CD_3COCD_3): δ 9.27 (d, J = 0.63Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 0.63, 8.51Hz, 1H), 8.17 (t, J = 0.95Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.09 (s, 3H).

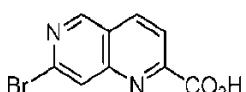
Preparación 63: 7-bromo-N-metil-1,6-naftiridina-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 62 usando metilamina y eluyendo con EtOAc.

10 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.38 (d, J = 0.63Hz, 1H), 9.00 (br m, 1H), 8.81 (dd, J = 0.95, 8.51 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 2.89 (s, 3H).

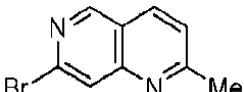
Preparación 64: Ácido 7-bromo-1,6-naftiridina-2-carboxílico



20 7-Bromo-2-metil-1,6-naftiridina (Preparación 65, 206 mg, 0.92 mmol) y dióxido de selenio (102.5 mg, 0.92 mmol) se calentaron en dioxano (3 ml) a 80°C por 2 horas. La reacción se diluyó con DCM (6 mL) y se filtró a través de celita. La torta del filtro se lavó con DCM (3 x 9 ml) y los filtrados combinados se concentraron *al vacío*. El residuo se agitó con ácido fórmico (1 ml) y se añadió peróxido de hidrógeno (35% solución acuosa, 50 ul, 0.67 mmol). La reacción se agitó a 25 0°C por 1 hora antes que la reacción se apagara por la adición de paladio sobre carbón (3 mg) y se agitó por unos 20 minutos adicionales. La reacción se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título.

25 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.39 (d, J = 0.63Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 0.95, 8.83Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.51 Hz, 1H).

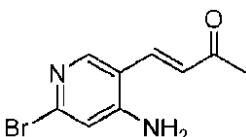
30 Preparación 65: 7-bromo-2-metil-1,6-naftiridina



40 (E)-4-(4-Amino-6-bromopiridin-3-il)but-3-en-2-ona (Preparación 66, 331mg 1.37 mmol) y tiometóxido de sodio (97.5 mg 1.39 mmol) se agitaron en etanol (2.9 ml) a 20°C por 50 minutos. Yodometano (86 ul, 1.38 mmoles) se añadió y la reacción se agitó por otros 45 minutos. La reacción se concentró *al vacío* y se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (5 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *al vacío* para proporcionar el compuesto del título (275mg, 89%).

45 ^1H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.00 (d, J = 0.63Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 0.95, 8.51 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.51 Hz), 2.80 (s, 3H).

Preparación 66: (E)-4-(4-amino-6-bromopiridin-3-il)but-3-en-2-ona

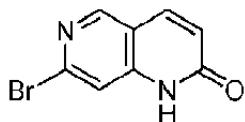


55 4-Amino-2-bromo-5-yodopiridina (4.49 g 15 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (363 mg 1.2mmol) y acetato de paladio (135 mg 0.60 mmol) se disolvieron en DMF (45ml) y se añadieron di-isopropiletilamina (3.76 ml, 21.6mmol) y metil vinil cetona (2.45 ml, 30 mmol). La reacción se colocó bajo nitrógeno y se calentó a 80°C por 70 minutos. La reacción se enfrió y se concentró *al vacío*. Se añadió etil acetato (150ml) y la solución se lavó con agua (80 ml). La capa orgánica se recogió, se lavó con agua (2 x 60 mL), salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter (2 x 10 ml) para proporcionar el compuesto del título (2.85 g, 78%).

60 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 8.21 (s, 1H), 7.65 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.82 (br s, 1H, NH₂), 6.77 (s, 1H), 6.68 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

65 Preparación 67: 7-bromo-1,6-naftiridin-2(1H)-ona

5



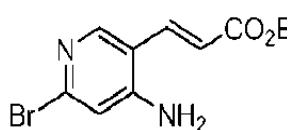
(E)-Etil 3-(4-amino-6-bromopiridin-3-il)acrilato (Preparación 68, 1.20 g 4.43 mmoles) y metanotiolato de sodio (320 mg 4.57 mmoles) en etanol (12 ml) se calentaron bajo irradiación con microondas a 80°C por 25 minutos. Yodometano (284 ul, 648 mg, 4.56 mmoles) se añadió a la reacción fría y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 45 minutos antes de diluir con agua (6 ml). El precipitado resultante se recogió, se lavó con agua y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (803 mg, 80%).

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 12.10 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.77Hz), 7.36 (s, 1H), 6.62 (d, J = 9.77Hz, 1H).

15

Preparación 68: (E)-Etil 3-(4-amino-6-bromopiridin-3-il)acrilato

20

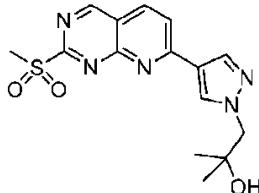


25 4-Amino-2-bromo-5-yodopiridina (9.0 g 30.0 mmoles) se disolvió en DMF (90 ml) y se añadieron acrilato de etilo (6.5 ml, 60 mmoles), trietilamina (6.1 ml, 43.2 mmoles), tri-*o*-tolilfosfina (728 mg 2.4 mmoles) y acetato de paladio (270 mg 1.2 mmoles). La reacción se colocó bajo nitrógeno y se calentó a 100°C por 3 horas. La reacción se concentró *al vacío* y se diluyó con EtOAc (250 ml). Se añadió agua (100 ml) y la mezcla bifásica se filtró a través de celita. La torta del filtro se lavó con EtOAc y las capas orgánicas se recogieron. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x100 ml), salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10-40% EtOAc en DCM para proporcionar el compuesto del título (7.29g, 89%).

35 ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 8.23 (s, 1H), 7.73 (d, J = 16.1Hz, 1H), 6.81 (br s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.53 (d, J = 15.8Hz, 1H), 4.18 (q, J = 7.3Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.1Hz, 3H).

Preparación 69: 2-metil-1-(4-(2-(metilsulfonil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-ol

40



45

50 A una solución de 2-metil-1-(4-(2-(metiltio)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-ol (Preparación 70, 21 mg, 0.067 mmol) en DCM (8 ml) a 0°C se añadió mCPBA (35.8 mg, 0.160 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción se purificó usando cromatografía de columna en gel de sílice Biogel eluyendo con 0-4% MeOH/EtOAc para dar el compuesto del título como un semisólido amarillo (15.5 mg, 67%).

55 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.54 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.54 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 0.70 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.54 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.26 (s, 6H).

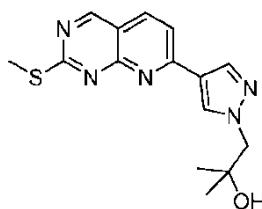
55

LCMS (ESI) Rt = 1.53 minutos MS m/z 348 [M+H]⁺

Preparación 70: 2-Metil-1-(4-(2-(metiltio)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-ol

60

65

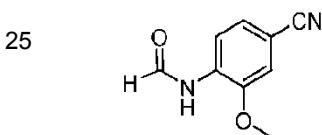


10 Una suspensión de 7-cloro-2-(metiltio)pirido[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 57, 50.6 mg, 0.239 mmol), 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-ol (Preparación 124, 63.6 mg, 0.239 mmol), Pd(dppf)Cl₂-DCM (20.2 mg, 0.024 mmol), Na₂CO₃ (2M, 0.24 ml, 0.48 mmol) en DME (4 ml) se agitó a 140°C bajo irradiación con microondas por 60 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con 25-80% EtOAc/ciclohexano para dar el compuesto del título como un semisólido color naranja (21 mg, 28%).

15 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.07 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 0.75 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.36 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.36 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.24 (s, 6H).

20 LCMS (ESI) Rt = 2.18 minutos MS m/z 316 [M+H]⁺

Preparación 71: N-(4-ciano-2-metoxifenil)formamida

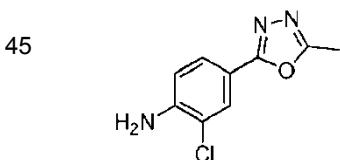


30 Anhídrido acético (0.65 ml, 6.7mmol) se enfrió en un baño de hielo y se añadió ácido fórmico (0.38 ml, 10 mmol) con agitación. El baño de hielo se eliminó y la mezcla se agitó por unos 60 minutos adicionales. La reacción se volvió a enfriar en el baño de hielo y se añadió 4-amino-3-metoxibenzonitrilo (0.25 g, 1.58 mmol). La reacción se agitó a temperatura del baño de hielo por 5 minutos, después a temperatura ambiente por 60 minutos. La reacción se concentró *al vacío*, se formó un azeótropo con tolueno y el compuesto del título se precipitó a partir de éter/hexanos como un polvo blanco (255 mg, 71.3%).

35 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.07 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.4 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

40 LCMS (ESI) R_t = 1.76 minutos MS m/z 177 [M+H]⁺

Preparación 72: 2-cloro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina



50 A una mezcla de 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina (0.220 g, 1.26 mmol) y DMF anhídrido (1.9 ml) se añadió *N*-clorosuccinimida (0.168 g, 1.26 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40°C por 1.5 horas bajo argón antes de dejarse enfriar hasta la temperatura ambiente y se partieron entre EtOAc (90 ml) y NaHCO₃ saturado acuoso (15 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (15 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío*. El residuo marrón se absorbió en gel de sílice (1.4 g), y se purificó usando cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-30% EtOAc en CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.130 g, 49%).

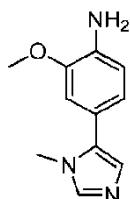
55 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 2.53 (s, 3H).

60 LCMS (ESI) Rt = 2.06 minutos MS m/z 210 [M³⁵Cl+H]⁺

Preparación 73: 2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)anilina

65

5



10 Método F

Una suspensión de 5-bromo-1-metil-1H-imidazol (228 mg, 1.42 mmol), 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (423 mg, 1.70 mmol), Pd(PPh₃)₄ (164 mg, 0.142 mmol) y CsF (645 mg, 4.25 mmol) en DME/MeOH (9/3 ml) se agitó a 150°C bajo irradiación con microondas por 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con entre 0-4% MeOH en EtOAc para proporcionar el compuesto del título (137 mg, 48%).

15 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.81 - 6.76 (m, 3H), 3.95 (s, amplio, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.64 (s, 3H).

20 LCMS (ESI) Rt = 0.43 minutos MS m/z 204 [M+H]⁺

Las siguientes preparaciones se prepararon de acuerdo con el Método F (Preparación 73) anterior usando la anilina apropiada y el par de acoplamiento cruzado heterocíclico como se describió

25 Las preparaciones se purificaron de acuerdo con el método descrito o como se describe más abajo:

Método A: cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con 1-5% MeOH en DCM.

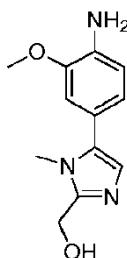
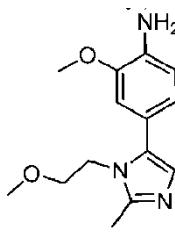
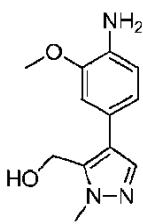
30 Método B: cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con EtOAc seguido por elución a través de un cartucho SCX-2.

Método C: cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con from 30-100% EtOAc en ciclohexanos.

Método D: cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con EtOAc.

Método E: elución a través de un cartucho SCX-2 usando NH₃ 2M/MeOH.

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
74	4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxianilina 	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 6.77 (s, 1H), 6.65 - 6.72 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 0.49 minutos MS m/z 218 [M+H] ⁺ Usar 5-bromo-1,2-dimetil-1H-imidazol y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina.
75	2-Cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)anilina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 2.43 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.21 (br s, 2H), 6.81 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 8.2, 2.0Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.0Hz, 1H). LCMS (ESI) Rt = 0.96 minutos MS m/z 222 [M+H] ⁺ Usar 5-bromo-1,2-dimetil-1H-imidazol y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina por 10 minutos a 150°C y método de purificación A.

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
76	(5-(4-Amino-3-metoxifenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanol	LCMS (ESI) Rt = 0.40 minutos MS m/z 234 Usar (5-bromo-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanol y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. 
77	2-Metoxi-4-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)anilina	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 6.86 (s, 1H), 6.81 (d, J = 1.72 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 1.72, 7.86 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 5.92 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.43 (t, J = 5.92 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 0.73 minutos MS m/z 262 [M+H] ⁺ Usar 5-bromo-1-(2-metoxietil)-2-metil-1 <i>H</i> -imidazol (Preparación 143) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. 
78	(4-(4-Amino-3-metoxifenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)metanol	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.53 (s, 1H), 6.85 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 1.80, 7.90 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.90 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 0.82 minutos MS m/z 234 [M+H] ⁺ Usar (4-bromo-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)metanol (Preparación 149) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y método de purificación B. 
79	terc-Butil 4-((5-(4-amino-3-metoxifenil)-2-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 6.93 (d, J = 1.33 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.79 (d, J = 1.36 Hz, 1H), 6.75 - 6.73 (m, 1H), 4.08 - 3.88 (m, amplio, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (d, J = 7.40 Hz, 2H), 2.72 - 2.58 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.30 - 1.13 (m, 2H). LCMS (ESI) Rt = 1.72 minutos MS m/z 401 [M+H] ⁺ Usar terc-butil 4-((5-bromo-2-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato (Preparación 144) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. 

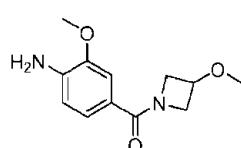
Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
80	4-(1,2-Dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)anilina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.14 (d, <i>J</i> = 8.60 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.60 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 0.53 minutos MS m/z 188 [M+H] ⁺ Usar 5-bromo-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina.
81	4-(1,2-Dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-3-fluoro-2-metoxianilina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 6.88 (s, 1H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 7.46, 8.28 Hz, 1H), 6.53 (dd, <i>J</i> = 1.48, 8.36 Hz, 1H), 3.93 (d, <i>J</i> = 1.38 Hz, 3H), 3.41 (d, <i>J</i> = 1.70 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.07 minutos MS m/z 236 [M+H] ⁺ Usar 5-bromo-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol y 3-fluoro-2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (Preparación 102).
82	2-Metoxi-4-(5-(metoximetil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)anilina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.53 (s, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 1.74 Hz, 1H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 1.78, 7.86 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 7.86 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.40 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.37 minutos MS m/z 248 [M+H] ⁺ Usar 4-bromo-5-(metoxymethyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -pirazol (Preparación 150) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y método de purificación C.
83	4-(1,5-Dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-metoxianilina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.51 (s, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.46 Hz, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.37 minutos MS m/z 218 [M+H] ⁺ Usar 4-bromo-2-metoxianilina y 1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol y método de purificación C.

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
84	<i>terc</i> -Butil 3-(4-amino-3-metoxifenil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina-7(8 <i>H</i>)-carboxilato 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.29 (s, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 1.84, 8.02 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.02 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.14 - 4.07 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 - 3.76 (m, 2H), 1.52 (s, 9H). LCMS (ESI) Rt = 2.07 minutos MS m/z 346 [M+H] ⁺ Usar <i>terc</i> -butil 3-bromo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazina-7(8 <i>H</i>)-carboxilato y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina a 140°C.
85	2-Metoxi-4-(2-(metoximetil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)anilina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 6.97 (s, 1H), 6.81 - 6.75 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.41 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 0.90 minutos MS m/z 248 [M+H] ⁺ Usar 5-bromo-2-(metoximetil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol (Preparación 151) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina.
86	2-Metoxi-4-(2-(metoximetil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)anilina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.88 (s, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 1.86 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 1.86, 8.02 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.02 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.25 minutos MS m/z 205 [M+H] ⁺ Usar 5-bromo-1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y método de purificación D.
87	1-(5-(4-Amino-3-metoxifenil)-2-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 6.78 (s, 1H), 6.76 - 6.70 (m, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.00 (s, 6H). LCMS(ESI)Rt= 0.78 minutos MS m/z 276 [M+H] ⁺ Usar 1-(5-bromo-2-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-methylpropan-2-ol (Preparación 145) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina.

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
88	2-Metoxi-4-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)anilina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.02 (dd, <i>J</i> = 1.80, 8.00 Hz, 1H), 6.82 - 6.78 (m, 1H), 6.78 - 6.75 (m, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 2.85 - 2.82 (m, 2H), 2.55 (s, 3H). Usar 3-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (Preparación 153) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y método de purificación E.
89	<i>terc</i> -Butil 3-(4-amino-3-metoxifenil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8 <i>H</i>)-carboxilato 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.03 (s, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 3H), 4.79 (s, 2H), 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 - 3.80 (m, 2H), 1.51 (s, 9H). LCMS (ESI) Rt = 1.63 minutos MS m/z 345 [M+H] ⁺ Usar <i>terc</i> -butil 3-bromo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8 <i>H</i>)-carboxilato y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y método de purificación D.
90	5-(4-Amino-3-metoxifenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-carbonitrilo 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.16 (s, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 1.68 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 1.68 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.67 minutos MS m/z 229 [M+H] ⁺ Usar 5-bromo-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-carbonitrilo (Preparación 121) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y método C.
91	2-Metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)anilina 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.70 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (<i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.73 (<i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, amplio, 2H). LCMS (ESI) Rt = 0.95 minutos MS m/z 204 [M+H] ⁺ Usar 4-bromo-2-metoxianilina y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol y método de purificación A.

Preparación 92: (4-amino-3-metoxifenil)(3-metoxazetidin-1-il)metanona

5



10 Método G

HATU (2.70 g, 7.10 mmol) se añadió a una solución de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico (880 mg, 5.26 mmol), hidrocloruro de 3-metoxiazetidina (0.971 g, 7.86 mmol) y DIPEA (2.85 ml, 16.32 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente. THF se eliminó a presión reducida, y el residuo se particionó entre EtOAc y NaHCO₃ saturado acuoso. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 0 a 100% EtOAc en ciclohexano seguido por una segunda cromatografía eluyendo con 0 a 4% MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (728 mg, 59%).

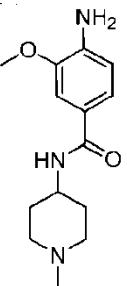
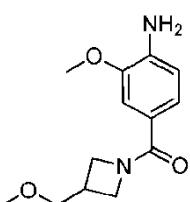
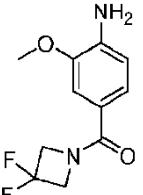
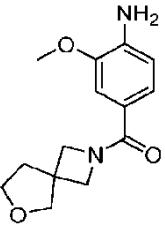
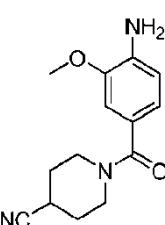
10 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.24 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.42 (br s, 2H), 4.31 - 3.99 (m, 5H), 3.91 (s, 3H), 3.34 (s, 3H).

15 Las siguientes preparaciones se prepararon de acuerdo con el Método G (Preparación 92) usando ácido 4-amino-3-metoxibenzoico y la amina apropiada como se describe más abajo. Las preparaciones se purificaron de acuerdo con el método descrito o como se describe más abajo:

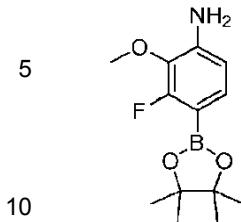
Método A: cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con entre 0-4% MeOH en EtOAc.

Método B: elución a través de un cartucho SCX-2 usando NH₃ 2M/MeOH.

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
93	4-Amino-N-(2-hidroxietil)-3-metoxibenzamida	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (d, <i>J</i> = 1.92 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 1.92, 8.10 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 - 3.80 (m, 2H), 3.64 - 3.60 (m, 2H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 0.71 minutos MS m/z 211 [M+H]⁺</p> <p>Usar 2-aminoetanol en DMF y método de purificación A.</p>
94	4-Amino-3-metoxi-N-(2-metoxietil)benzamida	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (d, <i>J</i> = 1.88 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 1.88, 8.06 Hz, 6.68 Hz, 1H), 8.06 Hz, 3.89 (1H), (d, 1H), (s, 3H), 3.65 - 3.60 (m, 2H), 3.56 - 3.51 (m, 2H), 3.38 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.20 minutos MS m/z 225 [M+H]</p> <p>Usar 2-metoxietanamina en DMF y método de purificación A.</p>
95	(4-Amino-3-metoxifenil)(1,1-dioxidotiomorfolino)metanona	<p>¹H NMR (500 MHz, MeOD): δ 6.95 (s, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 7.88 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 7.88 Hz, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79 - 3.68 (m, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 3.15 - 3.08 (m, 2H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 0.90 minutos MS m/z 285 [M+H]⁺</p> <p>Usar tiomorfolina 1,1-dióxido en DMF y método de purificación B.</p>
96	(4-Amino-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	<p>¹H NMR (500 MHz, MeOD): δ 6.94 (dd, <i>J</i> = 1.78, 8.62 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 1.78, 8.00, 8.62 Hz, 1H), 6.73 (dd, <i>J</i> = 0.87, 8.00 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 - 3.60 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.50 - 2.42 (m, 4H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 0.43 minutos MS m/z 250 [M+H]⁺</p> <p>Usar 1-metilpiperazina en DMF y método de purificación B.</p>

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
97	4-Amino-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida 	¹ H NMR (500 MHz, MeOD): δ 7.36 (d, J = 1.90 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 1.90, 8.16 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.08 - 2.95 (m, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 2H). LCMS (ESI) Rt = 0.63 minutos MS m/z 264 [M+H] ⁺ Usar 1-metilpiperidin-4-amina en DMF y método de purificación B.
98	(4-Amino-3-metoxifenil)(3-(metoximetil)azetidin-1-il)metanona 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.25 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 1.76, 8.06 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.06 Hz, 1H), 4.45 - 4.20 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.56 (d, J = 6.62 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.58 minutos MS m/z 251 [M+H] ⁺ Usar sal de 3-(metoximetil)azetidina 4-metilbencenosulfonato y método de purificación A.
99	(4-Amino-3-metoxifenil)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona 	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.09 (s, 1H), 7.08 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.57 (br s, 4H), 3.8 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.65 minutos MS m/z 243 [M+H] ⁺ Usar hidrocloruro de 3,3-difluoroazetidina y trietilamina en DCM con el método de purificación A.
100	(4-Amino-3-metoxifenil)(6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-il)metanona 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.23 (br s, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.16 (t, J = 6.9 Hz, 2H). LCMS (ESI) Rt = 1.33 minutos MS m/z 263 [M+H] ⁺ Usar 6-oxa-2-azaespiro[3.4]octano oxalato y trietilamina en DCM con el método de purificación A.
101	1-(4-Amino-3-metoxibenzoil)piperidina-4-carbonitrilo 	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 6.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8, 1.8 Hz, 1H), 6.6 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.74 - 3.76 (m, 2H), 3.34 - 3.32 (m, 2H), 3.12 - 3.11 (m, 1H), 1.88 - 1.85 (m, 2H), 1.72 - 1.7 (m, 2H). LCMS (ESI) Rt = 1.27 minutos MS m/z 260 [M+H] ⁺ Usar piperidina-4-carbonitrilo y trietilamina en DCM con el método de purificación A.

Preparación 102: 3-Fluoro-2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

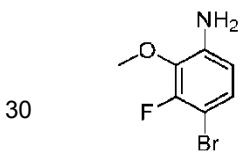


Una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-2-metoxianilina (Preparación 103, 527mg, 2.40 mmol), KOAc (705 mg, 7.19 mmol), Pd(dppf)Cl₂ · DCM (101 mg, 0.12 mmol) y bis(pinacolato)diboro (669 mg, 2.63 mmol) en dioxano (10 ml) se agitó a 100°C bajo irradiación con microondas por 8 horas. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con solución de NaCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se recogió y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con 15% EtOAc en ciclohexanos para dar el compuesto del título como un sólido blanco (291 mg, 46%).

20 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.26 (dd, *J* = 5.98, 8.06 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 0.92, 8.12 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 1.42 Hz, 3H), 1.36 (s, 12H).

LCMS (ESI) Rt = 2.43 minutos MS m/z 268 [M+H]⁺

25 Preparación 103: 4-Bromo-3-fluoro-2-metoxianilina

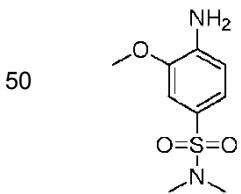


35 A una solución de 2-metoxi-3-fluoroanilina (2.18 g, 15.46 mmol) en AcOH (10 ml) se añadió una solución de bromo (1.98 g, 12.37 mmol) en AcOH (2 ml) en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido resultante se filtró y se lavó con ácido acético para dar el compuesto del título y un compuesto de dibromo como la sal de HBr. El sólido (2.53 g) se disolvió en agua, se basificó por la adición de KOH, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con 15% EtOAc en ciclohexanos para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1.24 g, 36%).

40 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.08 - 6.97 (m, 1H), 6.51 - 6.41 (m, 1H), 3.95 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.43 minutos MS m/z 220 [M⁷⁹Br+H]⁺

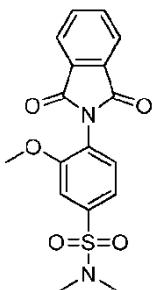
45 Preparación 104: 4-amino-3-metoxi-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida



55 4-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)-3-metoxi-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida (Preparación 105, 50 mg, 0.139 mmol) se suspendió en MeOH (6 ml) y se añadió hidrato de hidrazina (1 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas antes de concentrarse al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con 50% EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (11 mg, 34%).

60 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.26 (dd, *J* = 1.92, 8.24 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 1.92 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.24 Hz, 1H), 4.30 (s, amplio, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.69 (s, 6H).

65 LCMS (ESI) Rt = 1.60 minutos MS m/z 231 [M+H]⁺

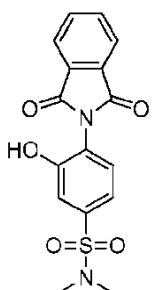
Preparación 105: 4-(1,3-dioxoisooindolin-2-il)-3-metoxi-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida

15 Una suspensión de 4-(1,3-dioxoisooindolin-2-il)-3-hidroxi-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida (Preparación 106, 83 mg, 0.240 mmol), K_2CO_3 (50 mg, 0.359 mmol) y yodometano (0.1 ml, 1.60 mmol) en EtOH (4 ml) se agitó a 100 °C bajo irradiación con microondas por 60 minutos. Cuando se enfrió, los cristales resultantes (50 mg, 58%) obtenidos se filtraron, se lavaron con EtOH y se secaron para proporcionar el compuesto del título.

20 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.08 - 7.98 (m, 2H), 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 1.86, 8.10 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.86 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.74 (s, 6H).

LCMS (ESI) Rt = 2.27 minutos MS m/z 361 [M+H] $^+$

25 Preparación 106: 4-(1,3-dioxoisooindolin-2-il)-3-hidroxi-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida



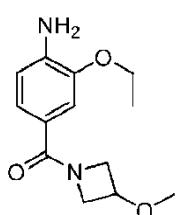
30 Una suspensión de 4-amino-3-hidroxi-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida (120 mg, 0.555 mmol) y anhídrido ftálico (82 mg, 0.555 mmol) en AcOH (3 ml) se agitó a 120°C bajo irradiación con microondas por 60 minutos. La reacción se enfrió y se diluyó con agua para proporcionar una suspensión. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosa (142 mg, 74%).

45 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.72 (s, 1H), 7.99 (dd, J =2.92, 5.58 Hz, 2H), 7.94 - 7.92 (dd, J = 2.92, 5.58 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.98 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 1.98, 8.10 Hz, 1H), 2.70 (s, 6H).

LCMS (ESI) Rt = 2.17 minutos MS m/z 347 [M+H] $^+$

Preparación 107: (4-amino-3-etoxifenil)(3-metoxazetidin-1-il)metanona

50

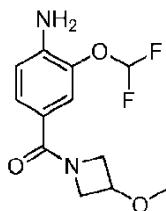


55 Una solución de (3-etoxi-4-nitrofenil)(3-metoxazetidin-1-il)metanona (Preparación 113, 230 mg, 0.821 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se agitó con 10% paladio sobre carbón bajo una atmósfera de gas hidrógeno por 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se recogió y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (202 mg, 98%).

60 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8, 1.8 Hz, 1H), 6.6 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.3 (br s, 2H), 4.4 (br s, 1H), 4.19 - 4.17 (m, 2H), 4.01 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.85 (br s, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7 Hz, 3H).

LCMS (ESI) R_t = 1.59 minutos MS m/z 251 [M+H]⁺

Preparación 108: (4-Amino-3-(difluorometoxi)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona

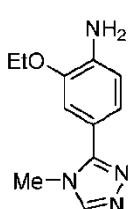


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 107 usando (3-(difluorometoxi)-4-nitrofenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 114).

19 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7.28 (m, 2H), 7.08 (t, J = 74.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.7 (br s, 2H), 4.43 (br s, 1H), 4.22 - 4.2 (m, 2H), 4.14 (br s, 1H), 3.8 (br s, 1H), 3.21 (s, 3H).

20 LCMS (ESI) R_t = 1.65 minutos MS m/z 273 [M+H]⁺

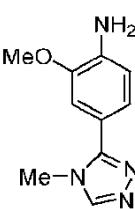
Preparación 109: 2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)anilina



35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 107 usando 3-(3-ethoxy-4-nitrofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol (Preparación 116) en EtOAc y EtOH (1:8 v:v).

40 ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 8.44 (s, 1H), 7.11 (d, J = 1.89Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 1.89, 7.88Hz, 1H), 6.73 d, J = 7.88Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.06 (q, J = 6.94Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.36 (t, J = 6.94Hz, 3H).

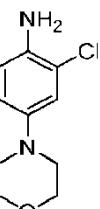
45 Preparación 110: 2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)anilina



50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para las Preparaciones, 107, 116, 117 y 118 usando ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico.

55 ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 8.45 (s, 1H), 7.12 (d, J = 1.89Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 1.89, 8.20Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.20Hz, 1H), 5.21 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

Preparación 111: 2-cloro-4-morfolinoanilina



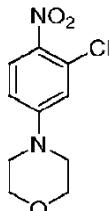
Una solución de 4-(3-cloro-4-nitrofenil)morfolina (Preparación 112, 450 mg, 1.854 mmol) en EtOH/EtOAc (1:1, 30 ml) se pasó a través de un cartucho 10% Pd/C usando un H-Cube® (H₂ atmosférico, temperatura ambiente, 1 ml/min). La mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de columna en fase inversa eluyendo con 0-20% MeCN en agua para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 38%).

5

¹H NMR (500 MHz, MeOD): δ 6.90 (dd, *J* = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 2H), 3.82-3.80 (m, 4H), 3.00-2.98 (m, 4H).

LCMS (ESI) Rt = 1.13 minutos MS m/z 213 [M+H]⁺

10 Preparación 112: 4-(3-cloro-4-nitrofenil)morfolina



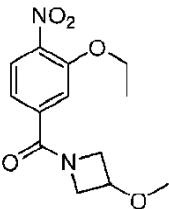
15

20 A una solución de 2-cloro-4-fluoro-1-nitrobenceno (500 mg, 2.85 mmol) en MeCN (10 ml) se añadió morfolina (0.62 ml, 7.12 mmol) y carbonato de potasio (394 mg, 2.85 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C por 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en DCM (30 ml) y se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 0-25 50% EtOAc en ciclohexano para proporcionar el compuesto del título (473 mg, 68%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 3.88-3.87 (m, 4H), 3.37-3.35 (m, 4H).

30 LCMS (ESI) Rt = 2.31 minutos MS m/z 243 [M+H]⁺

Preparación 113: (3-etoxy-4-nitrofenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona



35

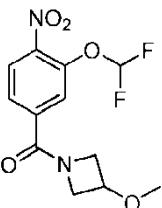
40 Una mezcla de (3-hidroxi-4-nitrofenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 115, 250 mg, 1.007 mmol), yodoetano (185 mg, 1.208 mmol) y carbonato de potasio (278mg, 2.014 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La reacción se filtró y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (60 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml x 2), salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 20% hexano en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo (230 mg, 84%).

50

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.36 (m, 2H), 4.28 - 4.25 (m, 1H), 4.22 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 4.13 - 4.12 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.47 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

LCMS (ESI) R_t = 2.10 minutos MS m/z 281 [M+H]⁺

55 Preparación 114: (3-(difluorometoxi)-4-nitrofenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona



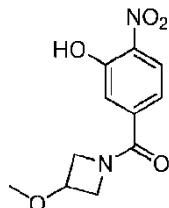
65

(3-Hidroxi-4-nitrofenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 115, 300 mg, 1.19 mmol) y metil 2-cloro-2,2-difluoroacetato (258 mg, 1.78 mmol) se disolvieron en DMF seco (2 ml). Carbonato de potasio (328mg, 2.38 mmol) se añadió y la reacción se calentó hasta 120°C bajo irradiación con microondas por 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con etanol (20 ml). La solución orgánica se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 20% hexanos en acetato de etilo a 100% acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (250 mg, 67.3%).

5 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 72.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.4 (m, 2H), 4.31 - 4.29 (m, 1H), 4.16 - 4.14 (m, 2H), 3.33 (s, 3H).

10 LCMS (ESI) R_t = 2.03 minutos MS m/z 303 [M+H]⁺

15 Preparación 115: (3-hidroxi-4-nitrofenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona

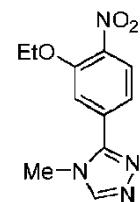


25 HATU (2.1g, 5.5 mmol) se añadió a una solución de ácido 3-hidroxi-4-nitrobenzoico (915 mg, 5 mmol), trietilamina (1.1 g, 11 mmol) e hidrocloruro de 3-metoxiazetidina (740 mg, 5.5 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 30 minutos. La reacción se partió entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se recogió, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100% acetato de etilo a 3% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (830 mg, 66%).

30 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11.3 (br s, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 4.42 - 4.40 (m, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 2H), 4.11 - 4.09 (m, 1H), 3.86 - 3.82 (m, 1H), 3.22 (s, 3H).

35 LCMS (ESI) R_t = 1.81 minutos MS m/z 253 [M+H]⁺

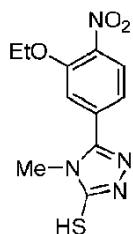
Preparación 116: 3-(3-etoxi-4-nitrofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol



45 5-(3-Etocio-4-nitrofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (Preparación 117, 1.16 g 4.14 mmoles) se agitó con diclorometano (11.8 ml) y la suspensión se enfrió en hielo. Una solución de 35% peróxido de hidrógeno (0.91 ml, 12.2 mmoles) en ácido acético (6 ml) se añadió en forma de gotas y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 70 minutos. Diclorometano (50 ml) se añadió seguido por hidróxido de sodio acuoso 2M (48 ml) hasta pH = 7. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con más diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 5-10% EtOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (607mg, 60%).

55 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.66 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.51Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.58Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 1.58, 8.51Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.25Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.36 (t, J = 6.94Hz, 3H).

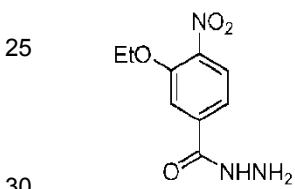
60 Preparación 117: 5-(3-etoxi-4-nitrofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol



3-Etocio-4-nitrobenzohydrazida (Preparación 118, 1287 mg 5.72 mmoles) se agitó en THF (26 ml) y se añadió una solución de metil isotiocianato (422 mg 5.78 mmoles) en THF (5 ml). Trietilamina (102 uL, 0.71 mmoles) se añadió y la reacción se agitó a 20°C por 22 horas. El solvente se evaporó y reemplazó con solución de hidróxido de sodio 1M (85 ml) y la reacción se agitó a 45°C por 2.5 horas. La reacción se filtró a través de celita y el filtrado se extrajo con éter (2 x 45 ml). La fase acuosa se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con agua y con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *al vacío* para proporcionar el compuesto del título (1.16g, 72%).

20 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 14.11 (br s, 1H), 8.03 (d, J = 8.51Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.58Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 1.89, 8.51Hz, 1H), 4.29 (q, J = 6.94Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.35 (t, J = 6.94Hz, 3H).

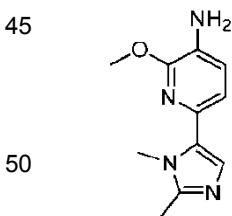
Preparación 118: 3-ethoxy-4-nitrobenzohydrazida



35 Ácido 3-ethoxy-4-nitrobenzoico (Sol. Int. PCT 2008003958, 1.06 g 5.02 mmoles) se agitó con THF seco (10 ml) y trietilamina (0.86 ml, 6.1 mmol) y la solución se enfrió en un baño de hielo. Cloroformato de etilo (0.56 ml, 5.85 mmol) se añadió en forma de gotas y la reacción se agitó en el baño de hielo por 15 minutos. Hidrato de hidrazina (1.27 ml, 26 mmol) se añadió en una porción y la reacción se agitó en el baño de hielo por 5 minutos y después a 20°C por 1 hora. La reacción se concentró *al vacío*, se partió entre EtOAc (100 ml) y bicarbonato de sodio saturado acuoso (15 ml). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título (1.07g, 95%).

40 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.05 (br s, 1H, NH), 7.92 (d, J = 8.20Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.89Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 1.58, 8.51Hz, 1H), 4.70 (br s, 2H, NH₂), 4.27 (q, J = 6.94Hz, 2H), 1.35 (t, J = 6.94Hz, 3H).

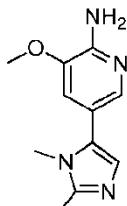
Preparación 119: 6-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxipiridin-3-amina



55 Una suspensión de 6-bromo-2-metoxipiridin-3-amina (96 mg, 0.473 mmol), 1,2-dimetil-1*H*-imidazol (91 mg, 0.946 mmol), Pd(OAc)₂ (4.3 mg, 0.019 mmol), KOAc (93 mg, 0.95 mmol) en DMA (3 ml) se agitó a 150°C bajo irradiación con microondas por 8 horas. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con solución de NaCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se purificó eluyendo a través de una columna SCX-2 usando NH₃ 2M/MeOH seguido por cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con 0-4% MeOH/EtOAc para dar el compuesto del título como un sólido rosa (17 mg, 16%).

60 ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.11 (s, 1H), 6.98 (d, J = 7.74 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.74 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

65 LCMS (ESI) Rt = 1.10 minutos MS m/z 219 [M+H]⁺

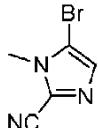
Preparación 120: 5-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-3-metoxipirimidin-2-amina5
10

Una suspensión de 5-bromo-3-metoxipirimidin-2-amina (55.5 mg, 0.273 mmol), 1,2-dimetil-1*H*-imidazol (52.6 mg, 0.547 mmol), Pd(OAc)₂ (2.5 mg, 0.011 mmol), KOAc (53.7 mg, 0.55 mmol) en DMA (3 ml) se agitó a 150°C bajo irradiación con microondas por 8 horas. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con solución de NaCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se purificó eluyendo a través de una columna SCX-2 usando NH₃ 2M/MeOH seguido por chromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con 0-12% MeOH/EtOAc para dar el compuesto del título como un sólido ceroso amarillo (9 mg, 15%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, *J* = 1.78 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 1.78 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

20

LCMS (ESI) Rt = 0.42 minutos MS m/z 219 [M+H]⁺

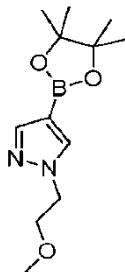
Preparación 121 5-bromo-1-metil-1*H*-imidazol-2-carbonitrilo25
30
35

(*E*)-5-Bromo-1-metil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído oxima (Preparación 155, 38 mg, 0.186 mmol) y TEA (39 μ L, 0.279 mmol) se agitó en THF (6 ml) y se enfrió a 0°C, TFAA (28 μ L, 0.205 mmol) se añadió. Despues la mezcla se agitó a 60°C bajo irradiación con microondas por 3 horas. La reacción se purificó directamente por chromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con 20% EtOAc en ciclohexanos para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (15 mg, 43%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.20 (s, 1H), 3.82 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.60 minutos MS m/z 186 [M⁷⁹Br+H]⁺

40

Preparation 122: 1-(2-metoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol45
50

Método H

55
60

NaH (60%, 83 mg) se añadió a una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (204 mg, 1.05 mmol) en DMF (4 ml). Despues de agitar por 15 minutos, se añadió 1-bromo-2-metoxietano (175 mg, 1.26 mmol) en DMF (1 ml). La solución resultante se agitó a 80°C bajo irradiación con microondas por 60 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo que se usó directamente en la próxima etapa (148 mg, 56%).

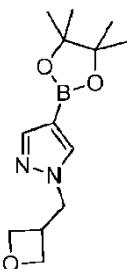
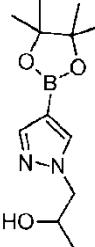
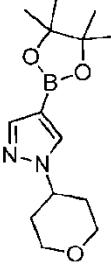
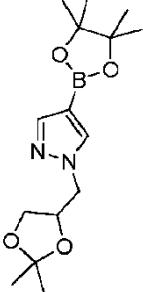
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.76 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.32 (s, 12H).

65

LCMS (ESI) Rt = 2.17 minutos MS m/z 253 [M+H]⁺Las siguientes preparaciones se prepararon de acuerdo con el Método H (Preparación 122) usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol y el alquilo electrófilo.

5

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
123	1-(Ciclobutilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.78 (d, J = 0.70 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 0.70 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 7.34 Hz, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.96 - 1.74 (m, 4H), 1.32 (s, 12H). LCMS (ESI) Rt = 2.67 minutos MS m/z 263 [M+H] ⁺ Usar (bromometil)-ciclobutano.
124	2-Metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)propan-2-ol 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.81 (d, J = 0.70 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 0.70 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 1.31 (s, 12H), 1.15 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 2.67 minutos MS m/z 263 [M+H] ⁺ Usar 2,2-dimetiloxirano a 120°C.
125	1-((3-Metiloxetan-3-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.79 (d, J = 0.70 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 0.70 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 6.10 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 6.10 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 1.33 (s, 12H), 1.24 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 2.23 minutos MS m/z 279 [M+H] ⁺ Usar 3-(yodometil)-3-metiloxetano.
126	1-(Oxetan-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.92 (d, J = 0.68 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.68 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 6.92 Hz, 4H), 4.78 - 4.62 (m, 1H), 1.34 (s, 12H). LCMS (ESI) Rt = 2.05 minutos MS m/z 251 [M+H] ⁺ Usar oxetan-3-il 4-metilbencenosulfonato a 160°C en NMP.

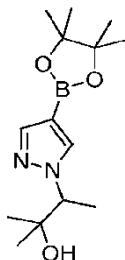
Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
127	1-(Oxetan-3-ilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.79 (d, J = 0.70 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 0.70 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 6.46, 7.67 Hz, 2H), 4.51 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 7.48 Hz, 2H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 1.33 (s, 12H). LCMS (ESI) Rt = 2.12 minutos MS m/z 265 [M+H] ⁺ Usar oxetan-3-ilmetil 4- metilbenceno sulfonato a 90°C.
128	1-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)propan-2-ol racémico 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.81 (d, J = 0.70 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 0.70 Hz, 1H), 4.21 - 4.17 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 8.16, 14.14 Hz, 1H), 1.32 (s, 12H), 1.21 (d, J = 6.24 Hz, 3H). LCMS (ESI) Rt = 2.03 minutos MS m/z 253 [M+H] ⁺ Usar 2-metiloxirano racémico y carbonato de cesio a 120°C.
129	1-(Tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.81 (d, J = 0.70 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 0.70 Hz, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 2H), 3.52 - 3.50 (m, 2H), 2.16 - 1.98 (m, 4H), 1.33 (s, 12H). LCMS (ESI) Rt = 2.25 minutos MS m/z 379 [M+H] ⁺ Usar tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il metanosulfonato a 160°C.
130	1-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol racémico 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.80 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.50 - 4.45 (m, 1H), 4.26 (d, J = 5.90 Hz, 2H), 4.07 (dd, J = 6.28, 8.68 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 5.90, 8.68 Hz, 1H), 1.35 (s, 6H), 1.32 (d, J = 1.76 Hz, 12H). LCMS (ESI) Rt = 2.32 minutos MS m/z 309 [M+H] ⁺ Usar (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 4- metilbencenosulfonato racémico a 140°C.

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
131	1-((4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metil)ciclobutanol	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.80 (d, <i>J</i> = 0.68 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 0.68 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 2.02 - 1.96 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 1H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.33 (s, 12H). LCMS (ESI) Rt = 2.38 minutos MS m/z 279 [M+H] ⁺ Usar 1-oxaespiro[2.3]hexano y carbonato de cesio a 120°C.
132	4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1 <i>H</i> -pirazol	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.86 (d, <i>J</i> = 0.64 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 0.64 Hz, 1H), 4.73 (q, <i>J</i> = 8.38 Hz, 2H), 1.34 (s, 12H). LCMS (ESI) Rt = 2.53 minutos MS m/z 277 [M+H] ⁺ Usar 2,2,2-trifluoroethyl trifluorometanosulfonato a 120°C.
133	3-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)butan-2-ona	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.86 (d, <i>J</i> = 0.62 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 0.62 Hz, 1H), 4.97 (q, <i>J</i> = 7.28 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.70 (d, <i>J</i> = 7.30 Hz, 3H), 1.34 (s, 12H). LCMS (ESI) Rt = 2.32 minutos MS m/z 265 [M+H] ⁺ Usar 3-bromobutan-2-ona a 120°C.
134	1-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)butan-2-ol racémico	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.81 (d, <i>J</i> = 0.68 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 0.68 Hz, 1H), 4.22 (dd, <i>J</i> = 2.64, 13.72 Hz, 1H), 4.04 (dd, <i>J</i> = 7.46, 13.72 Hz, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.46 (d, <i>J</i> = 4.24 Hz, 1H), 1.53 - 1.44 (m, 2H), 1.32 (s, 12H), 1.00 (t, <i>J</i> = 7.46 Hz, 3H). LCMS (ESI) Rt = 2.28 minutos MS m/z 267 [M+H] ⁺ Usar 2-etiloxirano racémico y carbonato de cesio a 120°C.

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
135	3-Metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)butan-2-ol racémico	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.81 (d, $J = 0.78$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 0.78$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 2.46, 13.78$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 8.20, 13.78$ Hz, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.41 (d, $J = 4.06$ Hz, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.33 (s, 12H), 1.01 (d, $J = 6.80$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.80$ Hz, 3H). LCMS (ESI) Rt = 2.45 minutos MS m/z 281 [M+H] ⁺ Usar 2-isopropiloxirano racémico y carbonato de cesio a 120°C.
136	1,1,1-Trifluoro-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)propan-2-ol racémico	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (d, $J = 0.60$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 0.60$ Hz, 1H), 4.56 - 4.53 (m, 1H), 4.48 - 4.45 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 1.16$ Hz, 12H). LCMS (ESI) Rt = 2.40 minutos MS m/z 307 [M+H] ⁺ Usar 2-(trifluorometil)oxirano racémico a 120°C.
137	1-Metoxi-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)propan-2-ol racémico	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (d, $J = 0.68$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 0.68$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 3.52, 13.62$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 6.62, 13.62$ Hz, 1H), 4.17 - 4.13 (m, 1H), 3.58 (d, $J = 4.68$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.36 (dd, $J = 5.44, 9.66$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 5.44, 9.66$ Hz, 1H), 1.32 (s, 12H). LCMS (ESI) Rt = 2.12 minutos MS m/z 283 [M+H] ⁺ Usar 2-(metoximetil)oxirano racémico a 120°C.
138	1-(2,2-Difluoroethyl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.84 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 6.25 - 5.93 (m, 1H), 4.57 - 4.39 (m, 2H), 1.33 (s, 12H). LCMS (ESI) Rt = 2.64 minutos MS m/z 259 [M+H] ⁺ Usar 1,1-difluoro-2-yodoetano

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
139	1-(ciclopropilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol	<p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (s, 12H), 1.27 (m, 1H), 0.68 - 0.63 (m, 2H), 0.40 - 0.35 (m, 2H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.58 minutos MS m/z 249 [M+H]⁺</p> <p>Usar (bromometil)-ciclopropano.</p>

Preparación 140: 2-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)butan-2-ol



5

10

15

20

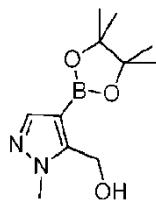
A una solución de 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)butan-2-ona (Preparación 133, en THF (6 ml) a 0°C se añadió MeMgBr (3M, 0.24 ml, 0.71 mmol). Después de agitar por 3 horas, otra porción de MeMgBr se añadió. La solución se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (99 mg, 70%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (d, J = 0.68 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 0.68 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 7.24 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.98 Hz, 3H), 1.34 (s, 12H), 1.26 (s, 6H).

25

LCMS (ESI) Rt = 2.45 minutos MS m/z 281 [M+H]⁺

Preparación 141: (1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanol



30

35

A una solución de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-5-carbaldehído (Preparación 142, 80 mg, 0.339 mmol) en MeOH (4 ml) a temperatura ambiente se añadió NaBH₄ (25.6 mg, 0.678 mmol). La solución resultante se agitó por 2 horas a temperatura ambiente antes de concentrarse al vacío. EtOAc (10 ml) y agua (0.5 ml) se añadieron al residuo y la mezcla se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (26 mg, 32%).

45

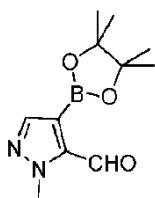
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

LCMS (ESI) Rt = 2.02 minutos MS m/z 239 [M+H]⁺

Preparación 142: 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-5-carbaldehído

50

5



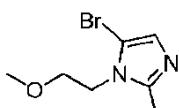
10

Una mezcla de 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbaldehído (150 mg, 0.794 mmol), KOAc (234 mg, 2.38 mmol), Pd(dppp)Cl₂ · DCM (33.6 mg, 0.040 mmol) y bis(pinacolato)diboro (222 mg, 0.873 mmol) en dioxano (4 ml) se agitó a 100°C bajo irradiación con microondas por 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La mezcla se filtró y se purificó usando cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con 20% EtOAc/ ciclohexanos para dar el compuesto del título (96 mg, 51%).

15 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10.28 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

20 LCMS (ESI) Rt = 2.55 minutos MS m/z 237 [M+H]⁺

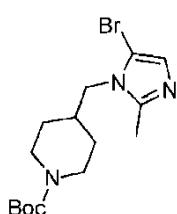
25 Preparación 143: 5-bromo-1-(2-metoxietil)-2-metil-1*H*-imidazol



30 A una solución de 1-(2-metoxietil)-2-metil-1*H*-imidazol (Preparación 146, 604 mg, 4.31 mmol) en THF (8 ml), se añadió K₂CO₃ (119 mg, 0.86 mmol) y seguido por *N*-bromosuccinimida (652 mg, 3.66 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se recogió y se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (219 mg, 26%) el cual se usó directamente en la próxima reacción.

35 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.91 (s, 1H), 4.06 (t, *J* = 5.60 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 5.60 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

40 Preparación 144: *terc*-butil 4-((5-bromo-2-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato

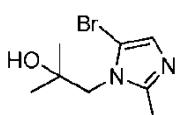


45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 143 usando *terc*-butil 4-((2-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato (Preparación 147). El residuo se purificó usando cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con 60-100% EtOAc/ciclohexanos.

50 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.92 (s, 1H), 4.26 - 4.05 (m, 2H), 3.76 (d, *J* = 7.46 Hz, 2H), 2.72 - 2.58 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.30 - 1.13 (m, 2H).

55 LCMS (ESI) Rt = 1.67 minutos MS m/z 358 [M⁷⁹Br+H]⁺

Preparación 145: 1-(5-bromo-2-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol



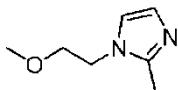
60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 143 usando 2-metil-1-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)propan-2-ol (Preparación 148). El residuo se purificó usando cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con 0-4% MeOH en EtOAc.

65

10 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.78 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.41 (s, amplio, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.32 (s, 6H).

15 LCMS (ESI) Rt = 0.65 minutos MS m/z 233 [M⁷⁹Br+H]⁺

20 Preparación 146: 1-(2-metoxietil)-2-metil-1*H*-imidazol

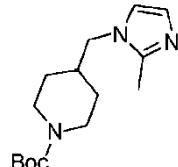


10

30 NaH (60%, 620 mg) se añadió a una solución de 2-metil-1*H*-imidazol (1.06 g, 12.95 mmol) en DMF (8 ml). Después de agitar por 15 minutos, se añadió 1-bromo-2-metoxietano (2.16 g, 15.54 mmol) en DMF (1 ml). La solución resultante se agitó a 80°C bajo irradiación con microondas por 60 minutos. Se añadió agua (1 ml) y todos los solventes se eliminaron a alto vacío. EtOAc se añadió al residuo, se agitó por 15 minutos, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (604 mg, 33%) que se usó directamente en la próxima etapa.

35 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.93 (d, *J* = 1.36 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 1.36 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 5.44 Hz, 2H), 3.62 (t, *J* = 5.44 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

40 Preparación 147: *terc*-butil 4-((2-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato



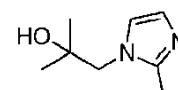
30

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 146 usando 2-metil-1*H*-imidazol y *terc*-butil 4-((tosiloxi)metil)piperidina-1-carboxilato.

55 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.95 (d, *J* = 1.38 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 1.38 Hz, 1H), 4.05 - 4.02 (m, 2H), 3.73 (d, *J* = 7.34 Hz, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.62 - 1.54 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.24 - 1.10 (m, 2H).

60 LCMS (ESI) Rt = 1.44 minutos MS m/z 280 [M+H]⁺

65 Preparación 148: 2-metil-1-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)propan-2-ol

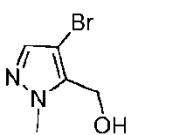


45

75 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 146 usando 2-metil-1*H*-imidazol y 2,2-dimetiloxirano.

80 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.91 (d, *J* = 1.38 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 1.38 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.26 (s, 6H).

85 Preparación 149: (4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanol



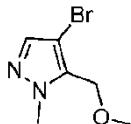
95 A una solución de 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbaldehído (677 mg, 3.58 mmol) en MeOH (8 ml) a 0°C, se añadió NaBH₄ (136 mg, 0.86 mmol). La solución se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y se diluyó con agua. La solución se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (614 mg, 90%).

100 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.43 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.09 (s, 1H).

LCMS (ESI) Rt = 1.29 minutos MS m/z 191 [M⁷⁹Br+H]⁺

Preparación 150: 4-bromo-5-(metoximetil)-1-metil-1*H*-pirazol

5



10

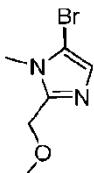
NaH (60%, 58 mg) se añadió a una solución de (4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (Preparación 149, 97 mg, 1.03 mmol) en THF/DMF (8/4 ml). Después de agitar por 15 minutos, se añadió yodometano (439 mg, 3.09 mmol) en THF (1 ml). La solución resultante se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *al vacío* para proporcionar el compuesto del título (142 mg, 67%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.34 (s, 3H).

20 LCMS (ESI) Rt = 2.13 minutos MS m/z 205 [M⁷⁹Br+H]⁺

Preparación 151: 5-bromo-2-(metoximetil)-1-metil-1*H*-imidazol

25



30

NaH (60%, 30 mg) se añadió a una solución de (5-bromo-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metanol (120 mg, 0.63 mmol) en THF (4 ml). Después de agitar por 15 minutos, se añadió yodometano (35 ul, 0.57 mmol). La solución resultante se agitó a 60°C bajo irradiación con microondas por 60 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en gel de sílice Biotage eluyendo con EtOAc para dar el compuesto del título o un aceite marrón claro (32 mg, 25%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.96 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.33 (s, 3H).

40 LCMS (ESI) Rt = 0.74 minutos MS m/z 205 [M⁷⁹Br+H]⁺

Preparación 152: 1-Oxaespiro[2.3]hexano

45

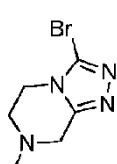


A una solución de metilenoociclobutano (724 mg, 10.63 mmol) en DCM (40 ml) se añadió en forma de gotas una solución de mCPBA en DCM (20 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó por 16 horas. La reacción se lavó con solución de Na₂SO₃ (40 ml), solución de Na₂CO₃ (40 ml), agua (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *al vacío* a una temperatura por debajo de 30 °C para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (112 mg, 13%) que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.73 (s, 2H), 2.61 - 2.46 (m, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 1.95 - 1.76 (m, 2H).

55 Preparación 153: 3-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

60



65

Una suspensión de 3-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (Preparación 154, 29 mg, 0.143 mmol), K_2CO_3 (23.7 mg, 0.171 mmol), sulfato de dimetilo (14 ul, 0.143 mmol) en THF (3 ml) se agitó a 80°C bajo irradiación con microondas por 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por elución a través de una columna SCX-2 usando NH_3 2M/MeOH para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (16.5 mg, 53%).

5

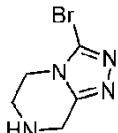
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.91 (dd, J = 5.10, 6.08 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.88 (dd, J = 5.10, 6.08 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H).

10

LCMS (ESI) Rt = 0.47 minutos MS m/z 217 [$M^{79}Br+H$]⁺

15

Preparación 154: 3-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



20

A una solución de *terc*-butil 3-bromo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8*H*)-carboxilato (52 mg, 0.172 mmol) en DCM (6 ml) a 0°C se añadió TFA (0.26 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, antes de concentrarse al vacío. El residuo se purificó por elución a través de una columna SCX-2 usando NH_3 2M/MeOH para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (29 mg, 83%).

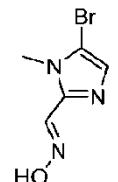
25

1H NMR (500 MHz, $MeOD$): δ 4.10 (s, 1H), 3.93 (t, J = 5.63 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 5.63 Hz, 2H).

LCMS (ESI) Rt = 0.40 minutos MS m/z 203 [$M^{79}Br+H$]⁺

Preparación 155: (*E*)-5-bromo-1-metil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído oxime

30



35

Una mezcla de K_2CO_3 (360 mg, 2.61 mmol), 5-bromo-1-metil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (98.5 mg, 0.521 mmol) e hidrocloruro de hidroxilamina (109 mg, 1.563 mmol) en $EtOH$ (4 ml) se agitó a 120°C bajo irradiación con microondas por 60 minutos. La suspensión resultante se filtró, lavando a su paso con $EtOAc$ y $MeOH$. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg, 94%).

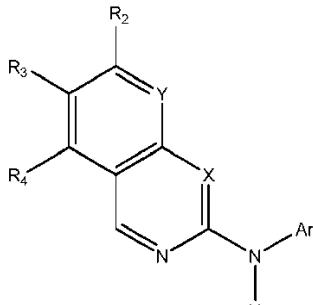
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.17 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.86 (s, 3H).

45

Reivindicaciones

1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural II mostrada más abajo:

5



10

II

15

20

en donde:

X es CH o N;

Y es N o C-H;

25

R_2 se selecciona de (1-6C)alquilo, (1-8C)heteroalquilo, arilo, aril(1-2C)alquilo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un heteroaril(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, un heterociclico de 3 a 6 miembros, un heterociclico(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil(1-2C)alquilo, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)R_{13}$, $C(O)OR_{13}$, $OC(O)R_{13}$, $N(R_{14})OR_{13}$, $N(R_{14})C(O)OR_{13}$, $C(O)N(R_{14})R_{13}$, $S(O)_xR_{13}$ (donde x es 0, 1 o 2), $SO_2N(R_{14})R_{13}$, o $N(R_{14})SO_2R_{13}$;

30

y en donde R_2 es opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, $S(O)_xCH_3$ (donde x es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, arilo, aril(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroaril(1-2C)alquilo, heterociclico, heterociclico(1-2C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, o (3-8C)cicloalquil(1-2C)alquilo,

35

40

y en donde cualquier fracción (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclico, o (3-8C)cicloalquilo presente dentro de un grupo sustituyente en R_2 es además opcionalmente sustituido por flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, NR_cR_d , OR_c , $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $N(R_d)OR_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_yR_c$ (donde y es 0, 1 o 2), $SO_2N(R_d)R_c$, o $N(R_d)SO_2R_c$, en donde R_c y R_d son cada uno independientemente seleccionados de H o (1-4C)alquilo;

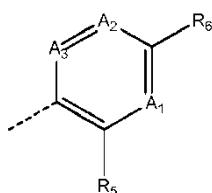
R_3 es hidrógeno, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, halo, CF_3 , CN y (1-4C)alcoxi;

R_4 es hidrógeno, flúor, cloro o CF_3 ;

45

Ar tiene la fórmula:

50



55

en donde:

(i) todos los A_1 , A_2 y A_3 son CH; o(ii) A_3 es CH y A_1 o A_2 se seleccionan de N o CH;

60

R_5 es hidrógeno, ciano, (1-3C)alquilo, (1-3C)fluoroalquilo, (1-3C)alcoxi, (1-3C)fluoroalcoxi, halo, (1-3C)alcanoilo, $C(O)NR_{15}R_{16}$ o $S(O)_2NR_{15}R_{16}$, y en donde R_{15} y R_{16} son cada uno independientemente seleccionados de H o (1-3C)alquilo, y en donde cualquier fracción alquilo o alcoxi presente dentro de un grupo sustituyente R_5 está opcionalmente sustituida además por hidroxi o metoxi;

R_6 es halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, ureido, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, o R_6 es un grupo de la fórmula:

65

$-L^1-L^2-R_{17}$

en donde

5 L^1 está ausente o es un grupo de enlace de la fórmula $-[CR_{18}R_{19}]_n-$ en la cual n es un entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R_{18} y R_{19} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

L^2 está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R₂₀), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR₂₀), C(O)N(R₂₀), N(R₂₀)C(O), N(R₂₀)C(O)N(R₂₁), S(O)₂N(R₂₀), o N(R₂₁)SO₂, en donde R₂₀ y R₂₁ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

10 R₁₇ es (1-6C)alquilo, arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-4C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-4C)alquilo, heterociclico, heterociclico-(1-4C)alquilo,

15 y en donde R₁₇ es además opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, nitro, hidroxi, NR₂₂R₂₃, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-3C)alquilo, (1-5C)alcanoilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclico, heterociclico-(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-2C)alquilo, CONR₂₂R₂₃, y SO₂NR₂₂R₂₃; en donde R₂₂ y R₂₃ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo; o R₂₂ y R₂₃ pueden estar enlazados de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

20 y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una fracción alquilo, cicloalquilo, heterociclico o heteroarilo entonces dicha fracción es además opcionalmente sustituida por hidroxi, flúor, cloro, ciano, CF₃, OCF₃, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, SO₂(1-2C)alquilo o NR_eR_f(donde R_e y R_f son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-3C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo);

25 o R₁₇ es un grupo que tiene la fórmula:

-L³-L⁴-R₂₄

en donde

30 R₂₅ y R₂₆ están ausentes o es un grupo de enlace de la fórmula $-[CR_{25}R_{26}]_n-$ en la cual n es un entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y

35 R₂₅ y R₂₆ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

L^4 está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R₂₇), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR₂₇), C(O)N(R₂₇), N(R₂₇)C(O), N(R₂₇)C(O)N(R₂₈), S(O)₂N(R₂₇), o N(R₂₈)SO₂, en donde R₂₇ y R₂₈ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

40 R₂₄ es (1-6C)alquilo, arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-4C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-4C)alquilo, heterociclico, heterociclico-(1-4C)alquilo;

45 R₁₂ se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo, arilo, aril-(1-2C)alquilo, heterociclico, heterociclico-(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-2C)alquilo, y en donde R₁₂ es además opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, flúor, cloro, ciano, CF₃, OCF₃ (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi;

50 R₁₃ se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo, arilo, aril-(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-2C)alquilo, y en donde R₁₃ es además opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, flúor, cloro, ciano, CF₃, OCF₃ (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi;

55 R₁₁ y R₁₄ son independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo, y en donde R₁₁ y R₁₄ son opcionalmente además sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, flúor, cloro, ciano, CF₃, OCF₃, (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi;

60 en donde el término "heterociclico" y "heterocíclico" significa un sistema de anillo(s) heterocíclico(s) monocíclico, fusionado, puenteado o espirocíclico no aromático, saturado o parcialmente saturado; y

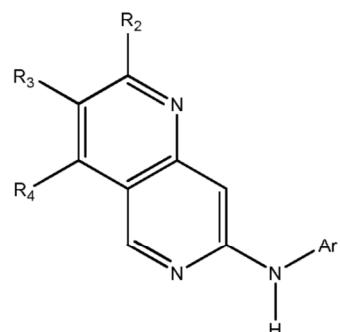
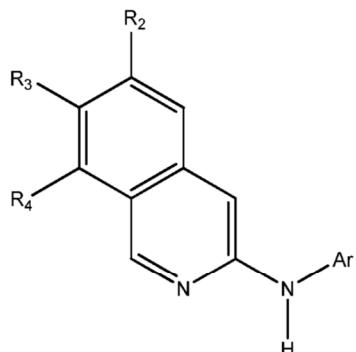
65 en donde el término "heteroarilo" significa un anillo aromático mono-, bi- o policíclico que incorpora uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, y sistemas anulares bi- o policíclicos parcialmente aromáticos en los que al menos un anillo es un anillo aromático y uno o más de los otros anillos es un anillo no aromático, saturado o parcialmente saturado, siempre que al menos un anillo contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; y

65 sujeto a la condición de que:

X puede solamente ser N cuando Y es N;

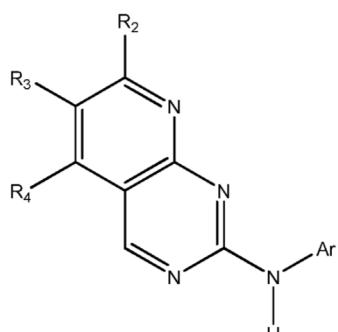
cuando X y Y son ambos N, R₃ se selecciona de H o fluoro y R₂ no es un NR₁₁R₁₂ grupo; y el compuesto no es 2-(4-piperazin-1-ilanilino)pirido[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida; o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 5 2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene una de las estructuras IIa, IIb o IIc mostradas más abajo:



IIa

IIb



IIc

40 y en donde Ar, R₂, R₃ y R₄ son como se definieron en la reivindicación 1.

- 45 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde:

50 (i) R₂ se selecciona de (1-6C)alquilo, fenilo, fenil(1-2C)alquilo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un heteroaril(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, un heterociclico de 3 a 6 miembros, un heterociclico(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil(1-2C)alquilo, NR₁₁R₁₂, C(O)R₁₃, C(O)OR₁₃, OC(O)R₁₃, N(R₁₄)OR₁₃, N(R₁₄)C(O)OR₁₃, C(O)N(R₁₄)R₁₃, S(O)_xR₁₃ (donde x es 0, 1 o 2), SO₂N(R₁₄)R₁₃, o N(R₁₄)SO₂R₁₃;

55 y en donde R₂ es opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, S(O)_xCH₃(donde x es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, fenilo, fenil(1-2C)alquilo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un heteroaril(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, un heterociclico de 3 a 6 miembros, un heterociclico(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, (3-8C)cicloalquilo, o (3-8C)cicloalquil(1-2C)alquilo,

60 y en donde cualquier fracción (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, fenilo, heteroarilo, heterociclico, o (3-8C)cicloalquilo presente dentro de un grupo sustituyente en R₂ es además opcionalmente sustituido por flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, NR_cR_d, OR_c, C(O)R_c, C(O)OR_c, OC(O)R_c, N(R_d)OR_c, C(O)N(R_d)R_c, N(R_d)C(O)R_c, S(O)_yR_c (donde y es 0, 1 o 2), SO₂N(R_d)R_c, o N(R_d)SO₂R_c, en donde R_c y R_d son cada uno independientemente seleccionados de H o (1-4C)alquilo; o

65 (ii) R₂ se selecciona de (1-6C)alquilo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un heterociclico de 3 a 6 miembros, un heterociclico(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, (3-8C)cicloalquilo, NR₁₁R₁₂, N(R₁₄)C(O)OR₁₃, C(O)N(R₁₄)R₁₃, S(O)_xR₁₃ (donde x es 0, 1 o 2), SO₂N(R₁₄)R₁₃, o N(R₁₄)SO₂R₁₃;

5 y en donde R_2 es opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, $S(O)_xCH_3$ (donde x es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, heteroarilo de 5 o 6 miembros, un heterociclico de 3 a 6 miembros, un heterociclico(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, (3-6C)cicloalquilo, o (3-8C)cicloalquil(1-2C)alquilo,

10 y en donde cualquier fracción (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, heteroarilo, heterociclico, o (3-8C)cicloalquilo presente dentro de un grupo sustituyente en R_2 es además opcionalmente sustituido por flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, NR_cR_d , OR_c , $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $N(R_d)OR_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_yR_c$ (donde y es 0, 1 o 2), $SO_2N(R_d)R_c$, o $N(R_d)SO_2R_c$, en donde R_c y R_d son cada uno independientemente seleccionados de H o (1-4C)alquilo.

15 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

(i) R_3 es hidrógeno, (1-2C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo; o
 (ii) R_3 es hidrógeno.

20 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

(i) R_4 es hidrógeno, flúor, cloro o CF_3 ; o
 (ii) R_4 es hidrógeno.

25 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

(i) R_5 es hidrógeno, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, (1-3C)fluoroalcoxi y halo, y en donde cualquier fracción alquilo o alcoxi presente dentro de un grupo sustituyente R_5 está opcionalmente sustituido además por metoxi; o
 (ii) R_5 es OCH_3 o Cl.

25 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

(i) R_6 es halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, o R_6 es un grupo de la fórmula:

30 $-L^1-L^2-R_{17}$

en donde

35 L^1 está ausente o es un grupo de enlace de la fórmula $-[CR_{18}R_{19}]_n-$ en la cual n es un entero seleccionado de 1 o 2, y R_{18} y R_{19} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o metilo;

35 L^2 está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO_2 , $N(R_{20})$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $CH(OR_{20})$, $C(O)N(R_{20})$, $N(R_{20})C(O)$, $N(R_{20})C(O)N(R_{21})$, $S(O)_2N(R_{20})$, o $N(R_{20})SO_2$, en donde R_{20} y R_{21} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

40 R_{17} es (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo, o heterociclico,

45 y en donde R_{17} es además opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, nitro, hidroxi, $NR_{22}R_{23}$, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (3-8C)cicloalquil(1-3C)alquilo, (1-5C)alcanoilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclico de 3 a 6 miembros, heterociclico(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, $CONR_{22}R_{23}$, y $SO_2NR_{22}R_{23}$; en donde R_{22} y R_{23} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo; o R_{22} y R_{23} pueden estar enlazados de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

50 55 y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una fracción alquilo, cicloalquilo, heterociclico o heteroarilo entonces dicha fracción es además opcionalmente sustituida por hidroxi, flúor, cloro, ciano, CF_3 , OCF_3 , (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, $SO_2(1-2C)alquilo$ o NR_eR_f (donde R_e y R_f son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-3C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo);

55 o R_{17} es un grupo que tiene la fórmula:

60 $-L^3-L^4-R_{24}$

en donde

60 L^3 está ausente o es un grupo de enlace de la fórmula $-[CR_{25}R_{26}]_n-$ en la cual n es un entero seleccionado de 1 o 2, y R_{25} y R_{26} son cada uno hidrógeno;

65 65 L^4 está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO_2 , $N(R_{27})$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R_{27})$, $N(R_{27})C(O)$, $S(O)_2N(R_{27})$ o $N(R_{28})SO_2$, en donde R_{27} y R_{28} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

R₂₄ es (1-6C)alquilo, fenilo, fenil-(1-2C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-4C)alquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, heterociclico de 4 a 6 miembros, heterocicil-(1-2C)alquilo de 4 a 6 miembros; o

5

(ii) R₆ es halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, o R₆ es un grupo de la fórmula:

10

-L¹-L²-R₁₇

en donde

15

L¹ está ausente o es un grupo de enlace de la fórmula -[CR₁₈R₁₉]_n- en la cual n es un entero seleccionado de 1 o 2, y R₁₈ y R₁₉ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o metilo;

20

L² está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R₂₀), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR₂₀), C(O)N(R₂₀), N(R₂₀)C(O), N(R₂₀)C(O)N(R₂₁), S(O)₂N(R₂₀), o N(R₂₀)SO₂, en donde R₂₀ y R₂₁ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

25

R₁₇ es (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo, o heterociclico,

25

y en donde R₁₇ es además opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, nitrógeno, NR₂₂R₂₃, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-3C)alquilo, (1-5C)alcanoilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclico de 3 a 6 miembros, heterocicil-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, CONR₂₂R₂₃, y SO₂NR₂₂R₂₃; en donde R₂₂ y R₂₃ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo; o R₂₂ y R₂₃ pueden estar enlazados de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

30

y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una fracción alquilo, cicloalquilo, heterociclico o heteroarilo entonces dicha fracción es además opcionalmente sustituida por hidroxi, flúor, cloro, ciano, CF₃, OCF₃, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, SO₂(1-2C)alquilo o NR_eR_f (donde R_e y R_f son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-3C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, o (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo).

35

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R₈, R₉, R₁₂ y R₁₃ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo, heterociclico de 3 a 6 miembros, heterocicil-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, y en donde R₈, R₉, R₁₂ y R₁₃ son opcionalmente además sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, flúor, cloro, ciano, CF₃, OCF₃, metilo o metoxi.

40

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R₇, R₁₀, R₁₁ y R₁₄ son independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-4C)alquilo.

45

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho compuesto se selecciona de cualquiera de los siguientes:

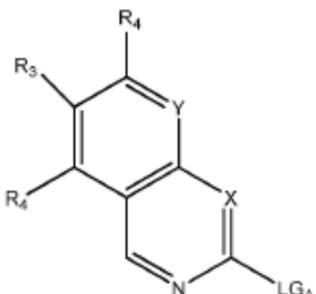
(3-metoxi-4-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;
N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;
N-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;
N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;
N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;
N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;
6-ciclopropil-N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)isoquinolin-3-amina; N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(pirimidin-5-il)isoquinolin-3-amina;
N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(piridin-3-il)isoquinolin-3-amina;
N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2-amina;
N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;
N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;
N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(2,4-dimetiltiazol-5-il)isoquinolin-3-amina;
terc-butil (5-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)piridin-2-il)(metil)carbamato;
N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(6-(metilamino)piridin-3-il)isoquinolin-3-amina;
N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(6-metilpiridin-3-il)isoquinolin-3-amina;
N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;
N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(tiazol-5-il)isoquinolin-3-amina;
N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)isoquinolin-3-amina;
N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(piridin-4-il)isoquinolin-3-amina;

5 N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(oxazol-5-il)isoquinolin-3-amina;
 6-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)isoquinolin-3-amina;
 terc-butil 4-(4-(3-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato;
 10 N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;
 6-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)isoquinolin-3-amina;
 15 6-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)isoquinolin-3-amina;
 N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;
 20 N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)isoquinolin-3-amina;
 N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(5-metilpiridin-3-il)isoquinolin-3-amina;
 (5-(3-metoxi-4-((6-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)metanol;
 25 6-(1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)isoquinolin-3-amina;
 1-(4-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;
 30 N-(2-metoxi-4-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-6-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;
 (4-(3-metoxi-4-((6-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol;
 35 20 N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;
 (4-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol;
 1-(4-(3-((2-metoxi-4-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 40 25 1-(4-(3-((4-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-(oxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;
 1-(4-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol;
 N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;
 45 30 6-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)isoquinolin-3-amina;
 3-(4-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol;
 1-(4-(3-((2-metoxi-4-(2-metil-1-(piperidin-4-il)metil)-1H-imidazol-5-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 50 35 1-(4-(3-((2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 1-(4-(3-((2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 1-((4-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)ciclobutanol;
 N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;
 1-(4-(2-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 55 40 1-(4-(3-((2-cloro-4-morfolinofenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 1-(4-(3-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 1-(4-(3-((2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 45 45 (4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;
 1-(4-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 1-(4-(3-((2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 4-(6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxibenzonitrilo;
 50 50 1-(4-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-3-fluoro-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 (S)-1-(4-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol;
 (R)-1-(4-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol;
 1-(4-(3-((2-metoxi-4-(5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 55 55 1-(4-(3-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 1-(4-(3-((4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 1-(4-(3-((4-fluoro-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 terc-butil 3-(4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato;
 60 60 1-(4-(3-((2-metoxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 1-(4-(3-((6-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 65 65 1-(4-(3-((5-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-3-metoxipiridin-2-il)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 1-(4-(3-((2-cloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;

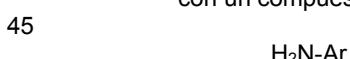
1-(4-(3-((2-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxi-N,N-dimetilbenzamida;
 4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-N-(2-hidroxietil)-3-metoxibenzamida;
 4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxi-N-(2-metoxietil)benzamida;
 5 1-(4-(3-((2-metoxi-4-(2-(metoximetil)-1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-
 metilpropan-2-ol;
 1-(4-(3-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 (1,1-dioxidotiomorfolino)(4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-
 metoxifenil)metanona;
 10 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,6-naftiridin-7-amina;
 1-(4-(7-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)-1,6-naftiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 1-(4-(7-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)-1,6-naftiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-
 ol;
 15 (4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-
 il)metanona;
 4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-
 il)benzamida;
 20 3-(4-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilbutan-2-ol;
 1-(5-(4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)-2-metil-1H-imidazol-
 1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 1-(4-(3-((2-metoxi-4-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-
 pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 (4-((6-(1-(2-hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;
 25 (3-metoxi-4-((6-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;
 (4-((6-(1-(2-hidroxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-
 il)metanona;
 30 1-(4-(3-((2-metoxi-4-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-
 metilpropan-2-ol;
 (3-metoxi-4-((6-(1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-
 il)metanona;
 (3-metoxi-4-((6-(1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-
 il)metanona;
 35 (4-((6-(1-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-
 il)metanona;
 1-(4-(7-((2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-1,6-naftiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-
 ol;
 40 1-((4-(7-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)-1,6-naftiridin-2-il)-1H-pirazol-1-
 il)metil)ciclobutanol;
 (3-difluorometoxi)-4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-
 1-il)metanona;
 (3-etoxi-4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-
 il)metanona;
 45 (3,3-difluoroazetidin-1-il)(4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-
 metoxifenil)metanona;
 1-(4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxibenzoil)piperidina-4-
 carbonitrido;
 50 (4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(6-oxa-2-
 azaespiro[3.4]octan-2-il)metanona;
 1-(4-(3-((2-cloro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 (4-((6-(1-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-
 il)metanona;
 55 (4-((6-(1-(2,3-dimetoxipropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-
 il)metanona;
 4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxi-N,N-
 dimetilbencenosulfonamida;
 (4-((6-(1-(2,3-dihidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-
 il)metanona;
 60 (4-((6-(1-(4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-
 il)metanona;
 (4-((6-(1-(2-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-
 il)metanona;
 65 5-(4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-2-
 carbonitrido;

(4-((6-(1-(2-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxazetidin-1-il)metanona;
 (4-((6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-(metoximetil)azetidin-1-il)metanona;
 5 (4-((6-(1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxazetidin-1-il)metanona;
 1-(4-(3-((2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)isoquinolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)ciclobutanol;
 7-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)-N,N-dimetil-1,6-naftiridina-2-carboxamida;
 10 7-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)-N-metil-1,6-naftiridina-2-carboxamida;
 3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)-N,N-dimetilisoquinolina-6-carboxamida;
 3-((4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)-N-metilisoquinolina-6-carboxamida;
 o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 15 11. Un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en terapia.
12. Un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento del cáncer.
- 20 13. Un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, en mezcla con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
14. Un método de sintetizar un compuesto de la fórmula II, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindicó en la reivindicación 1, el método comprende:
- 25 a) reaccionar un compuesto de la fórmula A:



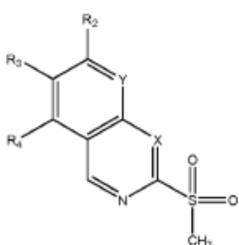
en donde X, Y, R₂, R₃ y R₄ son cada uno como se definió en la reivindicación 1, y LG_A es un grupo de salida adecuado;
 con un compuesto de la fórmula B:



Fórmula B

50 en donde Ar es como se definió en la presente; o

- b) reaccionar un compuesto de fórmula C:



en donde X, Y, R₂, R₃ y R₄ cada uno tiene cualquiera de los significados definidos en la presente anteriormente; con un compuesto de la fórmula B como se definió en la presente descripción anteriormente, o un compuesto de la fórmula D:

5 HC(O)HN-Ar

Fórmula D

en donde Ar es como se definió en la presente; y

- 10 c) opcionalmente después de esto, si fuera necesario:
- i) eliminar cualquier grupo protector presente;
 - ii) convertir el compuesto de la fórmula II en otro compuesto de la fórmula II; y/o
 - iii) formar un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

15