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

(21) **PI0620151-2 A2**

* B R P I 0 6 2 0 1 5 1 A 2 *

(22) Data de Depósito: 20/12/2006
(43) Data da Publicação: 29/06/2010
(RPI 2060)

(51) Int.Cl.:
C07D 217/24
C07D 237/28
C07D 401/04
C07D 401/06
C07D 401/12
C07D 401/14
C07D 405/04
C07D 405/12
C07D 405/14
C07D 409/04
C07D 409/06
C07D 409/12
C07D 409/14
C07D 413/12
C07D 417/04

(54) Título: **COMPOSTO; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; MÉTODO DE TRATAR OU INIBIR O CRESCIMENTO DE CÉLULAS TUMORAIS CANCEROSAS EM UM MAMÍFERO QUE DESTE NECESSITA; MÉTODO; E PROCESSO**

(30) Prioridade Unionista: 22/12/2005 US 60/753,701

(73) Titular(es): WYETH

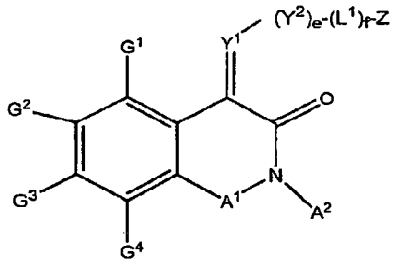
(72) Inventor(es): Arie Zask, Gary Harold Birnberg, Hwei-Ru Tsou, Joshua Kaplan, Kristina M.K. Kutterer, Marvin Reich, Mercy Adufa Otteng, Middleton Brawner Floyd, Ramaswamy Nilakantan, Semiramis Ayral-Kaloustian, Tritan Tran, Xiaoxiang Liu, Zhilian Tang

(74) Procurador(es): Trench, Rossi e Watanabe

(86) Pedido Internacional: PCT US2006048603 de 20/12/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/075783de 05/07/2007

(57) Resumo: Esta invenção fornece compostos da Fórmula (1), tendo a estrutura onde G1, G2, G3, G4, A1, A2, Y1, Y2, L1, Z, e, e f estão aqui definidos, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, que são usados para tratar ou prevenir câncer.



(I)

"COMPOSTO; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; MÉTODO DE TRATAR OU INIBIR O CRESCIMENTO DE CÉLULAS TUMORAIS CANCEROSAS EM UM MAMÍFERO QUE NECESSITA DESTE; MÉTODO; E PROCESSO".

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Proteínas quinases são uma família de enzimas que catalisam a transferência do terminal fosfato de ATP do grupo hidroxila de resíduos de tirosina, serina, treonina, ou histidina específicos em proteína. Sabe-se que tal fosforilação desempenha um papel fundamental em todos os aspectos essencialmente moleculares da vida celular, incluindo metabolismo, proliferação celular, diferenciação celular, migração celular, e sobrevivência celular, e que proteínas quinases constituem os principais alvos farmacológicos [Schlessinger and Ullrich, *Neuron*, 9, 383 (1992); Cohen, P. *Nat. Rev. Drug Discov.* 1, 309-315 (2002); Scapin G., *Drug Discovery Today* 7(11): 601-611 (2002)].

Das muitas funções celulares diferentes nas quais sabe-se que é necessária a atividade de proteínas quinases, alguns processos representam alvos atrativo para intervenção terapêutica para certos estados da doença. Por exemplo, proteínas quinases específicas foram implicadas como alvos em câncer [Traxler, P. M., *Exp. Opin. Ther. Patents, 8,* 1599 (1998); Bridges, A. J., *Emerging Drugs, 3,* 279 (1998)], restenose [Mattsson, E., *Trends Cardiovas. Med. 5,* 200 (1995); Shaw, *Trends Pharmacol. Sci. 16,* 401 (1995)], aterosclerose [Raines, E. W., *Bioessays, 18,* 271 (1996)], desordens proliferativas do vaso b100d tal como angiogênese

[Shawver, L. K., *Drug Discovery Today, 2,* 50 (1997); Jackson et al *J. Pharm. Exp. Ther. 284,* 687 (1998); Folkmano, J., *Nature Medicine, 1,* 27 (1995)], doença pulmonária obstrutiva crônica, doença óssea tal como osteoporose [Boyce, *J. Clin. Invest., 90,* 1622 (1992), Tanaka et al, *Nature, 383,* 528 (1996)], psoríase [(Dvir, et al, *J. Cell Biol. 113,* 857 (1991)], desordens inflamatórias tal como artrite [(Badger, *J. Pharm. Exp. Ther. 279,* 1453 (1996)], desordens do sistema nervoso central tal como doença de Alzheimer [(Mandelkow, E. M., et al, *FEBS Lett, 314,* 315 (1992); Sengupta, A. et al, *Mol. Cell. Biochem. 167,* 99 (1997)], cessação da dor [Yashpal, K., *J. Neurosci. 15,* 3263-72 (1995)], doenças autoimunes e rejeição a transplante [Bolen and Brugge, *Ann. Rev. Immunol. 15,* 371 (1997)], trombose [Salari, *FEBS, 263,* 104 (1990)], desordens metabólicas tal como diabetes [Borthwick, A. C. et al, *Biochem. Biopys. Res. Commun. 210,* 738 (1995)], e doenças infecciosas (Lum, R. T. PCT Int. Appl., WO 9805335A1 980212), e infecções virais [Littler, E. *Nature, 160,* 358 (1992)].

Uma lista parcial, não limitante, de tais quinases inclui CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK11, PDK1, PDK2, cRaf1, c-src, abl, Araf, ATK, bcr-abl, Blk, Braf, Brk, Btk, cfms, c-fms, c-kit, c-met, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, ERK1, ERK2, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, EGFR3, EGFR4, EGFR5, Fgr, FLK-4, Fps, Frk, Fyn, GSK, gsk3a, gsk3b, Hck, IGF-1R, IKK1, IKK2, IKK3, INS-R, quinase ligado a integrina, Jak, JAK1, JAK2, JAK3, JNK, Lck, Lyn, MEK, MEK1, MEK2, p38, PDGFR, PIK, PKB1, PKB2, PKB3, PKC,

PLK1, quinase tipo Polo, PYK2, tie1, tie2, TrkA, TrkB, TrkC, UL13, UL97, VEGF-R1, VEGF-R2, Yes, AKT, e Zap70.

Além das tirosinas quinases, existem quinases de proteínas serina/treonina, que fosforilam resíduos de serina e/ou treonina em proteínas. Entre elas, quinases dependentes de ciclina (CDKs) desempenham um papel chave na regulagem do maquinário do ciclo celular. Estes complexos consistem em dois componentes: uma subunidade catalítica (a quinase) e uma subunidade regulatória (a ciclina). Até agora, 13 CDKs foram identificados junto com 25 proteínas contendo caixa ciclina [Knockaert, M.; Greengard, P.; Meijer L. Trends in Pharmacological Sciences 23(9): 417-425.] Cada quinase associa com um parceiro regulatório específico e juntos tornam a fração catalítica ativa. Cada transição do ciclo celular é regulada por um complexo CDK particular: G1/S por CDK2/ciclina E, CDK4/ciclina D1 e CDK6/ciclina D2; S/G2 por CDK2/ciclina A e CDK1/ciclina A; G2/M por CDK1/ciclina B, a atividade coordenada destas quinases guia as células individuais pelo processo de replicação e assegura a vitalidade de cada geração subseqüente [*Science, 274,* 1643-1677 (1996); *Ann. Rev. Cell. Dev. Biol., 13,* 261-291 (1997); Fischer, P. M. *Current Opinion in Drug Discovery and Development, 4(5),* 623-634 (2001); Draetta, *Trends Biochem. Sci.* 15:378-382 (1990); Sherr, *Cell* 73:1059-1065 (1993)].

Uma evidência crescente no corpo mostrou uma ligação entre desenvolvimento do tumor e mau funcionamento relacionado a CDK. Sobreexpressão das proteínas regulatórias de ciclina e subseqüente hiperatividade quinase foram

ligados a diversos tipos de cânceres humanos [Senderowica, A. M., and Sausville, E. A., *J. Nat. Acad. Sci., U.S.A.* 96, 376-387 (2000); Garrett, M. D., *Current Opin. Genetics Devel.*, 9, 104 (1999); Webster, K. R., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 7, 865-887 (1998); Jiang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:9026-9030 (1993); Wang, *Nature* 343:555-557 (1990)]. Mais recentemente, observou-se que inibidores de proteína endógenas, altamente específicas de CDKs têm um efeito principal na proliferação celular [Sherr, C. J., Roberts, J. M. Genes Dev. 13, 1501-1512 (1999); Kamb et al, *Science* 264:436-440; Beach *Nature* 336:701-704 (1993)]. Estes inibidores incluem p16 (um inibidor de CDK4/ciclina D1), p21 (um inibidor de CDK geral) e p27 (um inibidor de CDK2/ciclina E). Uma estrutura cristalina recente de p27 ligada a CDK2/ciclina A mostrou como estas proteínas inibem efetivamente a atividade quinase através das interações múltiplas com o complexo CDK [Pavletich, *Nature* 382:325-331 (1996)]. Estas proteínas ajudam a regular o ciclo celular através de interações específicas com seus complexos CDK correspondentes. Células deficientes nestes inibidores são propensas ao crescimento não regulado e formação de tumor.

Além de tratar cânceres humanos, inibidores de CDK podem ser usados no tratamento de outras desordens celulares proliferativas tal como polipose adenomatosa familiar, psoríase, neurofibromatose, infecções fúngicas, choque endotóxico, proliferação celular lisa vascular associado com aterosclerose, fibrose pulmonária, glomerulonefrite, e estenose e testenose pós-cirúrgica [patente U.S. 6,114,365].

CDKs são também conhecidos por desempenhar um papel importante em apoptose. Portanto, inibidores de CDK, podem ser usados na prevenção de desenvolvimento de AIDS em pacientes infectados com HIV; doença do intestino inflamatório, e diabetes melito, demência, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, retinite pigmentosa, atrofia muscular espinha e degeneração do cerebelo; síndromes mielodisplásticas, anemia aplástica, lesão isquêmica associada com infartos do miocárdio, acidente vascular cerebral e reperfusão lesão, arritmia, aterosclerose, doenças do fígado relacionada a álcool ou induzida por toxina, doenças hematológicas, por exemplo, anemia crônica; doenças degenerativas do sistema musculoesqueletal, por exemplo, osteoporose, sensível a aspirina rinossinusite, fibrose cística, esclerose múltipla, doenças do rim e dor [patente U.S. 6.107.305].

Também, descobriu-se que alguns inibidores de CDK podem ser usados em terapia de combinação com alguns outros agentes anticancerígenos. Por exemplo, a atividade citotóxica do inibidor de CDK, Flavopiridol, foi usada com outros agentes anticancerígenos em terapia de combinação de câncer [*Cancer Research* 57:3375 (1997)].

Além do mais, um trabalho recente mostrou que CDK5 está envolvida na fosforilação de proteína tau e, portanto, inibidores de CDK podem ser usados no tratamento de doença de Alzheimer [*J. Biochem.*, 117: 741-749 (1995)].

Esta evidência crescente no corpo tem levado a intensos esforços no descobrimento para pesquisar inibidores

de molécula pequena da família CDK e suas associado moléculas regulatórias (ciclinas) como uma abordagem para quimioterapia de câncer [Sausville, E. A., *Trends in Molecular Medicine* 8(4), S32-S37 (2002); Malumbres, M, d Barbacid, M. *Nat. Rev. Cancer* 1, 222-231 (2001)].

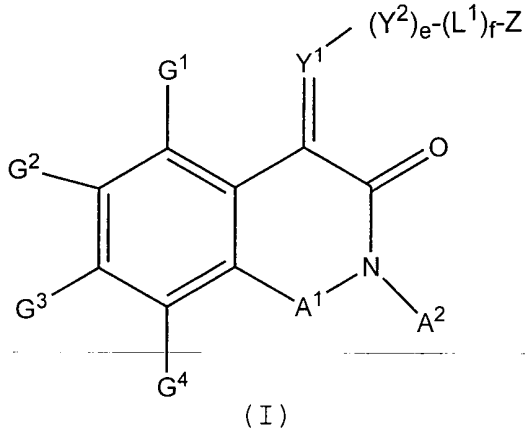
Mais que 50 inibidores de molécula pequena de quinases dependentes de ciclina foram identificados. Estes inibidores de CDK todos alvejam a bolsa de ligação de ATP-do sítio catalítico das quinases. Os efeitos de inibidores de CDK no ciclo celular e seu valor potencial para o tratamento de câncer, alopecia, desordens neurodegenerativas (por exemplo, doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica e acidente vascular cerebral), cardiovascular desordens (por exemplo, aterosclerose e restenose), glomerulonefrite, infecções virais (por exemplo, HCMV, HIV e HSV) e protozoa parasítico (*Plasmodium* sp. e *Leishmania* sp.) têm sido extensivamente estudados [Knockaert, M. Greengard, P. Meijer L., *Trends in* Pharmacologics *Sciences* 23 (9), 417-425 (2002); Malumbres, M, and Barbacid, M. *Nat. Rev. Cancer* 1, 222-231 (2001), Sielecki, T. M. *J. Med. Chem.* 43, 1-18 (2000)]. Três propriedades tornam inibidores de CDK atrativos como agentes antitumor potenciais. Primeiro, eles são agentes antiproliferativos potentes, prendendo as células em G1 [Soni, R. *J. Natl. Cancer Inst.* 21, 436-446 (2001)] ou G2/M [Damiens, E. et al. *Oncogene* 20, 3786-3797 (2001)]. Segundo, eles desencadeiam apoptose, sozinhos ou em combinação com outros tratamentos [Edamatsu, H. et al. *Oncogene* 19, 3059-3068 (2000)]. Terceiro, em alguns casos,

inibição de CDKs contribui para diferenciação da célula [Matushansky, I. Et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97, 14317-14322 (2000)].

A despeito dos esforços e recursos significativos de pesquisa que foram direcionados para o desenvolvimento de agentes anticancerígenos inéditos e métodos melhores para tratar câncer permanece uma necessidade na tecnologia de compostos, composições e métodos inéditos que são usados para tratar câncer com melhores índices terapêuticos.

SUMÁRIO RESUMIDO DA INVENÇÃO

Esta invenção diz respeito a isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-dionas, 1-tioxo-1,4-diidro-2*H*-isoquinolina-3-onas, e 1,4-diidro-3(2*H*)-isoquinolonas contendo compostos, bem como seus sais farmaceuticamente aceitáveis, tendo a estrutura da Fórmula I, em que:



(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes,

A^1 é CO, C(S), $NCOR_{100}$, NH, ou $C(R_1)(R_2)$;

A^2 é H, OH, CH_2OH, alquila C_{1-6}, alcóxi, benziloxi, arialaquila, benzila, arila, acila, -C(O)R, -OC(O)O-PEG, $-CH_2OC(O)O$-PEG, -OC(O)NH-PEG, $-CH_2OC(O)NH$-PEG, OC(O)OH,

$CH_2O(C(O)OH$, $OC(O)$halogênio, $CH_2OC(O)$halogênio, $OC(O)CH_2$halogênio, $OC(O)CH_2S(CH_2)mO$-PEG em que o arila ou benzila é opcionalmente substituído com R_4;

PEG é $-(OCH_2CH_2)_rOCH_3$;

Y^1 é CR_3 ou N, desde que, quando Y^1 for N, então Y^2 é NR_1;

Y^2 é NR_1, $N(R_1)N(R_1)$, $NHC(O)$ ou $NHNHC(O)$;

L^1 é $C(R_7)(R_8)$;

R_1 e R_2 são cada qual independentemente H, alquila C_{1-6}, arila, ou benzila, ou R_1 e R_2 quando tomados juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são anexados formam um anel espirocíclico de 3 a 6 membros;

R é alquila C_{1-6}, arila, ou piridila;

R_3 é H, arila, alquila C_{1-6}, ou, $NR_{10}R_{11}$, ou -O-, desde que, quando R_3 for OR ou $-NR_{10}R_{11}$, *e* e *f* sejam 0 quando Z for H;

R_4, é selecionado do grupo que consiste em H, arila, ou alquila C_{1-6}, halogênio, -CN, $-OCF_3$, $-NO_2$, -COOH, $-CF_3$, OH, SH, N_3, $-C(O)H$, heteroarila, alcóxi C_{1-6}, heterocicloalquila, alquenila C_{2-6}, alquinila C_{2-6}, $-COR_{100}$, -Oarila, $-OR_{100}$, -NHarila, $-S(O)_mR_{100}$, $-C(O)Q$, $C(O)OR_{100}$, $-NR_{100}$arila, $-OR_{100}$arila, $-SR_{100}$arila, $-NHR_{102}OH$, $-NHR_{102}OR_{100}$, $-NHR_{102}NHR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}OH$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}NH_2$, $-NR_{100}R_{102}NHR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}OR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}OH$, $-OR_{102}OR_{100}$, $-OR_{102}NH_2$, $-OR_{102}NHR_{100}$, $-OR_{102}Q$, $-OCOR_{100}$, $-OR_{100}COR_{100}$, $-NHCOR_{100}$, $-NHCONH_2$, $-NHCONHR_{100}$, $-NHR_{100}COR_{100}$, $-NHR_{102}NH_2$, -NHOH, $-NHOR_{100}$, $-CONR_{10}R_{11}$, $-NHSO_2R_{100}$, NR_{10},R_{11}, $-NHC(O)$-heteroarila, $-NHC(O)R_{102}$-heteroarila, $OC(O)CH_2$halogênio, $-OC(O)CH_2S(CH)_mO$-

PEG, OC(O)NH-PEG, $-N(R_{10})(R_{11})$, $-NHC(O)R_{102}$-arila, e -NHC(O)NH-heterocicloalquila que é opcionalmente substituído com até três grupos alquila C_{1-3};

em que o dito arila, o dito heteroarila, e o dito heterocicloalquila são cada qual opcionalmente substituídos com até quatro grupos R_{12} independentemente selecionados;

em que o dito alquenila C_{2-6}, o dito alquila C_{1-6}, alcóxi C_{1-6}, e o dito alquinila C_{2-6} são cada qual opcionalmente substituídos com até três grupos R_{13} independentemente selecionados;

R_5 é selecionado do grupo que consiste em alquila C_{1-6} ou alquenila, em que o alquila ou alquenila são opcionalmente substituídos com OH, ou, $NR_{10}R_{11}$, alquila C_{1-6};

R_7 e R_8 são selecionados do grupo que consiste em H, alquila C_{1-6}, OR_{100}, OH, C(O)H ou COOH;

R_{10} e R_{11} são selecionados do grupo que consiste em H, alquila C_{1-6}, alquenila C_{2-6}, acila C_{1-6}, $-S(O)_2$arila, -C(O)alquenila C_{2-6}, alquinila C_{2-6}, arila ou heteroarila,

em que o dito acila C_{1-6} é opcionalmente substituído com um heteroarila,

em que o dito alquila C_{1-6} é opcionalmente substituído com até três átomos de halogênio,

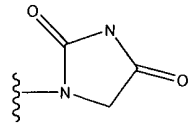
em que o dito arila e o dito heteroarila são opcionalmente substituídos com até três grupos R12,

em que R_{10} e R_{11} podem ser tomados juntamente com o N ao qual eles são anexados para formar um anel heterocíclico de 3 a 8 membros, em que o dito anel heterocíclico pode conter átomos adicionais selecionados do

grupo N, O, e $-S(O)_m$ e o dito anel heterocíclico pode ser adicionalmente substituído com 1 a 4 substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila C1-, OH, -Oalquila C_{1-6}, -Ocicloalquila C_{3-6}, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nOalquila\ C_{1-6}$, $-(CH_2)_nOcicloalquila\ C_{3-6}$, $-NR_{10}R_{11}$, $-(CH_2)_nNR_{10}R_{11}$, e =O;

R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em ariloxi, halogênio, OH, -COOH, -C(O)H, -C(O)R, -peraloalquila C_{1-3}, $-OCF_3$, acila C_{1-6}, -CN, $-NO_2$, arila, heteroarila, -S-alquila C_{1-6}, -NHCOalquila C1-, $-N(R_{15})(R_{16})$, peraloalquiloxi C_{1-3}, alquila C_{1-6}, alquenila C_{2-6}, $-CONH_2$, $-CF_3$, SH, N_3, heterocicloalquila, $-C(O)R_{100}$, $-OR_{100}$, -NHarila, $-S(O)_mR_{100}$, -C(O)Q, $C(O)OR_{100}$, $-C(O)NHR_{100}$, $-NR_{100}$arila, $-N(R_{100})R_{102}$arila, $-OR_{102}$arila, $-SR_{102}$arila, $-NHS(O)_2-R_{100}$, $-NHR_{102}OH$, $-NHR_{102}OR_{100}$, $-NHR_{102}NHR_{100}$, $-N(R_{100})R_{102}OH$, $-NHR_{102}Q$, $-N(R_{100})R_{102}NH_2$, $-N(R_{100})R_{102}NHR_{100}$, $-N(R_{100})R_{102}OR_{100}$, $-N(R_{100})R_{102}Q$, $-OR_{102}OH$, $-OR_{102}OR_{100}$, $-OR_{102}NH_2$, $-OR_{102}NHR_{100}$, $-OR_{102}Q$, $-OC(O)R_{100}$, $-OR_{102}C(O)R_{100}$, $-NHC(O)R_{100}$, $-NHCONH_2$, $-NHCONHR_{100}$, $-NHR_{102}C(O)R_{100}$, $-NHR_{102}NH_2$, $-NHS(O)_2$-arila, -NHOH, -NHC(O)arila, $-NHOR_{100}$, -NHC(O)-heteroarila, $-NHC(O)R_{102}$-heteroarila, $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$, $-N(R_{10})(R_{11})$, $NHC(O)R_{102}$arila, e NHC(O)NH-heterocicloalquila que é opcionalmente substituído com até três grupos alquila C_{1-3}, em que o dito alquenila C_{2-6}, o dito alquila C_{1-6}, e o dito alquinila C_{2-6} são cada qual opcionalmente substituídos com até três grupos R_{13} independen-temente selecionados e $-N(R_{15})(R_{16})$;

R_{13} é independentemente selecionado do grupo que consiste em arialaquila, arila, heteroarila, alquila C_{1-6}, C_{3-6} cicloalquila, heterociclo, heterocicloalquila, hetero-

cicloalquilóxi, CN, OH, alcóxi C_{1-6}, halogênio e -COOH, -SH, -COH, $-COR_{100}$, $-CONH_2$, $-CONHR_{100}$, -COQ, $-OCOR_{100}$, $-OCONH_2$, $-OCONHR_{100}$, -OCOQ, $-OR_{102}OH$, $-OR_{102}NR_{15}R_{16}$, e  em que o dito arila, heteroarila, e heterocicloalquila são opcionalmente substituídos com até três grupos R_{18} independentemente selecionados;

R_{15} e R_{16} são selecionados do grupo que consiste em H, alquila C_{1-6}, e acila C_{1-6}; e em que os ditos grupos R_{15} e R_{16} tomados juntamente com o nitrogênio ao qual eles são anexados podem formar um anel heterocíclico de 3 a 8 átomos com 1 ou 2 heteroátomos adicionais selecionados do grupo N, O, e $-S(O)_m$, o anel heterocíclico pode ser substituído com grupos que consistem em OH, -Ocicloalquila C_{3-6}, -Oalquila C_{1-6}, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nOalquila\ C_{1-6}$, $-NR_{10}R_{11}$, $-(CH_2)_nNR_{10}R_{11}$, e $-(CH_2)_nOcicloalquila\ C_{3-6}$;

R_{18} é independentemente selecionado do grupo que consiste em OH, halogênio, $-NO_2$, dialquilamino, $-N(R_{15})(R_{16})$, -COOH, $-S(O)_2NH_2$, peraloalquila C_{1-3}, $-OCF_3$, C_{1-3} alcóxi, alquila C_{1-6}, CN, C_{1-8} cianoalquila e cicloalquenila C4-8, em que o dito cicloalquenila é opcionalmente substituído com até três grupos independentemente selecionados de OH e alcóxi C_{1-3}, e em que o dito alquila C_{1-6} é opcionalmente substituído com $-N(R_{15})(R_{16})$;

R_{20} é selecionado do grupo que consiste em alquila C_{1-6}, cicloalquila C_{3-6} e alquenila C_{2-6}, em que o dito alquila C_{1-6} é opcionalmente substituído com até três átomos de halogênio ou um grupo da fórmula $-[(CH_2)(Q'')]_{k'}CH_3$;

R_{21} é selecionado do grupo que consiste em alquila C_{1-6} e cicloalquila;

R_{22} é selecionado do grupo que consiste em heteroarila, arila, arilalquila e alquila C_{1-6}, em que o dito alquila C_{1-6} é opcionalmente substituído com até três átomos de halogênio;

R_{23} é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila e alquila C_{1-6}, em que o dito arila e o dito heteroarila é opcionalmente substituído com até três grupos alquila C_{1-3}, e o dito alquila C_{1-6} é opcionalmente substituído com até três átomos de halogênio;

R_{24} é selecionado do grupo que consiste em H, -COOH, cicloalquila C_{3-6}, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, peraloalquila C_{1-3}, alcóxi C_{1-6}, heteroarila, heterocicloalquila, alquinila C_{2-6}, alquila C_{1-6}, alquenila C_{2-6}, e arila, em que o dito alquila C_{1-6} é opcionalmente substituído com até três grupos independentemente selecionado de halogênio e cicloalquila C_{3-6}, o dito alquenila C_{2-6} opcionalmente substituído com até três grupos de halogênio independentemente selecionados e $N(R_{27})(R_{28})$, o dito arila é opcionalmente substituído com até três grupos OH, e o dito heterocicloalquila é opcionalmente substituído com até três grupos alquila C_{1-6} independentemente selecionados, $-(CH_2)_m$cicloalquila, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nOR$, $-(CH)_2NR_{10}R_{11}$, $-COR_5$, e Q;

R_{25} é OH, ou $NR_{10}R_{11}$;

R_{27} e R_{28} são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C_{1-6}, cicloalquila C_{3-6}, heterocicloalquila, alquenila C_{2-6}, H, arila, Q, -C(O) alquila

C_{3-6}(cicloalquila), -COalquila, -COalquenila, -COalquinila, -COarila, -COheteroarila, -COcicloalquila, acila C_{1-6}, -C(O)C(O)OH, halogênio, -COhalogênio C_{1-6}, alcóxi C_{1-3}, e arialaquila, em que o dito alquila C_{1-6}, arila, acila, e heterocicloalquila são opcionalmente substituídos com até três grupos R_{52}; ou

R_{27} e R_{28} juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são anexados podem formar um anel heterocíclico saturado de 5 ou 6 membros que pode incluir um de átomo O, N, ou S adicional do anel, o dito anel heterocíclico saturado opcionalmente substituído com um carboxilato ou grupos alquila C_{1-3};

R_{31} é selecionado do grupo que consiste em trialquilsilila, alcoxicarbonila C_{1-6}, alquila C_{1-6}, alquenila C_{2-6}, heteroarilalquila, heterocicloalquila e arialaquila, em que o dito alquila C_{1-6}, o dito arilalquila e o dito heteroarilalquila são cada qual opcionalmente substituídos com até três grupos R_{53} independentemente selecionados, e o dito heterocicloalquila é opcionalmente substituído com até três grupos alquila C_{1-6};

R_{32} é selecionado do grupo que consiste em H, acila C_{1-6}, heteroarila e alquila C_{1-6}, em que o dito heteroarila é opcionalmente substituído com até três grupos alquila C_{1-3}, e o dito alquila C_{1-6} é opcionalmente substituído com até três heteroarila ou grupos R_{52};

R_{33} é selecionado do grupo que consiste em heterocicloalquila, arila, peraloalquila C_{1-3}, -N(R_{27})(R_{28}) e alquila C_{1-6}, em que o dito arila, alquila C_{1-6}, heterociclo-

alquila, são opcionalmente substituídos com até três grupos selecionados de halogênio, alquila C_{1-6}, arila, OH e $-N(R_{27})(R_{28})$;

R_{34} é selecionado do grupo que consiste em arilóxi, alquila C_{1-6}, arila e alcóxi, em que o dito arila é opcionalmente substituído com COOH, e o dito alcóxi é opcionalmente substituído com $-N(R_{27})(R_{28})$;

R_{35} é selecionado do grupo que consiste em dialquilamino, ou alquila C_{1-6} que é opcionalmente substituído com -COOH ou com $-N(R_{27})(R_{28})$;

R_{41} é selecionado do grupo que consiste em $-R_{100}$, $-R_{102}R_{100}$, $-R_{102}OR_{100}$, $-R_{102}OH$, e $-R_{102}Q$;

R_{50} é selecionado do grupo que consiste em heterocicloalquila, (N=H), NH_2, -NHCOalquila C_{1-3}, alquila C_{1-3}, -NHCOcicloalquila C_{1-3}, -NHCOheterocicloalquila C_{1-3}, -OH, -CN, -COOH, $-N(R_{27})(R_{28})$, $-SO_2N(R_{27})(R_{28})$, halogênio, heteroarila e arila, em que o dito arila, heteroarila, ou heterocicloalquila são opcionalmente substituídos com um grupo selecionado de alquila C_{1-3}, C(O)H, alcóxi C_{1-4}, e $-CONHN(R_{21})_2$, e até três grupos selecionados de halogênio, e NH_2;

R_{52} é independentemente selecionado do grupo que consiste em COH, OH, CN, NH_2, $-NHR_{21}$, $-N(R_{21})_2$, alquila C_{1-6}, arila, -COarila, heterocicloalquila, halogênio, peraloalquila C_{1-3}, e -cicloalquila C_{3-6}, em que o arila pode ser substituído com COOH;

R_{53} é selecionado do grupo que consiste em OH, alquila C_{1-6}, arilalquilóxi, heterocicloalquila, alcóxi C_{1-3}, halogênio e cicloalquila C_{3-6};

R_{100} é selecionado do grupo que consiste em alquila C_{1-12}, cicloalquila C_{3-6} arila, heteroarila, alquenila C_{2-6}, e alquinila C_{2-6};

R_{102} é um alquila C_{1-6} divalente;

R_{200} é selecionado do grupo que consiste em $-(CR_{201}R_{201})_qR_{203}$, $-N(R_{201})C(O)(CH_2)_qR_{203}$, $N(R_{201})(CH_2)_qR_{203}$ e $-NHC(O)NH-R_{203}$;

R_{201} é selecionado do grupo que consiste em H e alquila C_{1-6};

R_{203} é selecionado do grupo que consiste em dialquilamino e um anel heterocicloalquila de 5 a 7 membros tendo até três heteroátomos do anel selecionado de O, N e S, o dito anel heterocicloalquila sendo opcionalmente substituído com até três Grupos R_{204} independentemente selecionados;

R_{204} é selecionado do grupo que consiste em OH, COOH, alquila C_{1-6}, alcoxicarbonila, arialaquila, heteroarilalquila, alquenila C_{2-6}, cicloalquila C_{3-6}, arila, alcóxi C_{1-6}, Acila C_{2-6}, heterocicloalquila, $-C(O)N(R_{300})(R_{300})$, $-NHC(O)R_{300}$, $-N(R_{201})(R_{201})$, e $-NHC(=O)N(R_{201})(R_{201})$,

em que o dito alquila C_{1-6} é opcionalmente substituído com até três grupos R_{207} independentemente selecionados,

em que o dito arilalquila e o dito heteroarilalquila são cada qual opcionalmente substituídos com até três grupos R_{206} independentemente selecionados,

em que o dito acila C_{2-6} pode opcionalmente conter uma ligação dupla, e pode opcionalmente ser substituído com $-NR_{10}R_{11}$,

em que o dito heterocicloalquila é opcionalmente substituído com até três grupos alquila C_{1-6} independentemente selecionados;

R_{206} é independentemente alquila C_{1-6} ou $C(O)NH_2$;

R_{207} é independentemente selecionado do grupo que consiste em CN, heterocicloalquila, alcóxi C_{1-3}, OH, $N(R_{27})(R_{28})$ e cicloalquila C_{3-6};

R_{209} é R_{211}, $R_{212}-C\equiv C-$, ou $(R_{212})_2C=C(R_{212})-$;

R_{210} é alquila C_{1-6}, ou alcóxi C_{1-6};

R_{211} é arila e heteroarila em que o dito arila e o dito heteroarila, são cada qual opcionalmente substituídos com até quatro grupos R_{12} independentemente selecionados;

R_{212} é alquila C_{1-6}, arila, e heteroarila, em que o dito alquila C_{1-6} é opcionalmente substituído com até três grupos R_{13} independentemente selecionados em que o dito arila e o dito heteroarila, são cada qual opcionalmente substituídos com até quatro grupos R_{12} independentemente selecionados;

R_{214} é R_{41}, ou R_{211};

R_{300} é selecionado do grupo que consiste em H, alcóxi C_{1-3} e alquila C_{1-6} em que o dito alquila C_{1-6} é opcionalmente substituído com um grupo dialquilamino;

e é 0 ou 1, desde que, quando R_3 for OR ou NRR, então e é 0;

f é 0-5;

k' é 1-6;

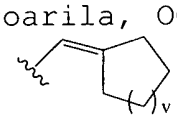
m é 0, 1, ou 2;

n é 1-4;

q é 1-3;

r é 2-1.800;

v é 1 ou 2;

G^1, G^2, G^3 e G^4 são cada qual independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, -CN, $-OCF_3$, $-NO_2$, -COOH, $-CONH_2$, $-CF_3$, OH, SH, N_3, -C(O)H, heteroarila, alcóxi C_{1-6}, heterocicloalquila, arila, cicloalquila C_{3-10}, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-6}, alquinila C_{2-6}, $-COR_{100}$, -Ocicloalquila C_{3-10}, -Oarila, $-OR_{100}$, R_{209} R_{211}, Q, $-OS(O)_2NH_2$, $OS(O)_2R_{22}$, $-S(O)_mR_{100}$, -C(O)Q, $C(O)OR_{100}$, $-NHR_{100}$, $-NR_{100}$arila, $-OR_{102}$arila, $-SR_{102}$arila, $-NHR_{102}OH$, $-NHR_{102}OR_{100}$, $-NHR_{102}NHR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}OH$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}NH_2$, $-NR_{100}R_{102}NHR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}OR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}OH$, $-OR_{102}OR_{100}$, $-OR_{102}NH_2$, $-OR_{102}NHR_{100}$, $-OR_{102}Q$, $-OCOR_{100}$, $-OR_{102}COR_{100}$, $-NHCOR_{100}$, $-NHCONH_2$, $-NHCONHR_{100}$, $-NHR_{102}COR_{100}$, $-NHR_{102}NH_2$, -NHOH, $-NHOR_{100}$, $-CONR_{10}R_{11}$, $-NHSO_2R_{100}$, -NHC(O)-heteroarila, $-NHC(O)R_{102}$-heteroarila, $OC(O)CH_2$halogênio, $OC(O)CH_2S(CH)_mO$-PEG, OC(O)NH-PEG,  , $NHC(O)R_{102}$-arila, e NHC(O)NH-heterocicloal-

quila opcionalmente substituído com até três grupos alquila C_{1-3};

em que o dito arila, o dito heteroarila, e o dito heterocicloalquila são cada qual opcionalmente substituídos com até quatro grupos R_{12} independentemente selecionados;

em que o dito alquenila C_{2-6}, o dito alquila C_{1-6}, alcóxi C_{1-6}, e o dito alquinila C_{2-6} são cada qual opcionalmente substituídos com até três grupos R_{13} independentemente selecionados;

Q é $-NR_{100}R_{100}$ opcionalmente os grupos R100 tomados juntamente com o nitrogênio ao qual eles são anexados formam um anel heterocíclico de 3 a 8 átomos com 1 ou 2 heteroátomos adicionais selecionados do grupo N, O, e S, o dito anel heterocíclico pode opcionalmente ser substituído com grupos que consistem em OH, Oalquila C_{1-6}, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOalquila\ C_{1-6}$, $NR_{10}R_{11}$, $(CH_2)_nNR_{10}R_{11}$, e alquila C_{1-6};

Q" é selecionado do grupo que consiste em O, S, e NH;

Z pode estar ausente ou ser selecionado do grupo que consiste em H, arila, heteroarila, cicloalquila, dialquilamino, COOH, heterociclo, piridona, alquila C_{1-12}, em que o dito alquila é opcionalmente substituído com até 3 grupos selecionados de um grupo OH, Q, NHQ, COOH, e um sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis com até quatro heteroátomos do anel independentemente selecionados de O, N e S,

em que o dito arila, o dito piridona, o dito cicloalquila, o dito heteroarila, e o dito heterociclo são

cada qual opcionalmente substituídos com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em R_{210}, R_{41}, R_{209}, R_{211}, R_{214}, OR_{41}, (=O), OH, $COOR_{100}$, alquila C_{1-6}, alcóxi C_{1-6}, peraloalquila C_{1-3}, halogênio, peraloalquilóxi C_{1-3}, (=NH), NH_2,-NO_2, C(O)H, -C(O)OH, -C(O)NH_2, CN, Q, heterociclo, heteroarila, S-alquila C_{1-3}, S-peraloalquila C_{1-3}, S-heteroarila, arila, alquinila C_{2-6}, C(NH)NH_2, heterocicloalquila, alquenila C_{2-6}, -O-C(O)-R_{20}, -O-C(O)OR_{21}, -NHS(O)$_2R_{22}$, -R_{102}NHS(O)$_2R_{23}$, -NHC(O)R_{24}, -R_{102}NHC(O)R_{24}, -NHC(O)$(CH_2)_mR_{25}$, -$CH_2N(R_{27})(R_{28})$, -OC(O)$N(R_{27})(R_{28})$, -$N(R_{27})(R_{28})$, -OR_{31}, -S(O)$_2$NHR_{32}, -S(O)$_2R_{33}$, -C(O)R_{34}, -CH_2C(O)OH, -C(O)NHR_{35}, R_{200}, -CH_2NHS(O)$_2R_{21}$, OC(O)CH_2halogênio, OC(O)R_{100}, -OC(O)CH_2S(CH_2)mO-PEG, -OC(O)NH-PEG, H, -CN, -OCF_3, -CF_3, SH, N_3, -C(O)H, -COR_{100}, -OR_{100}, -Sarila, -C(O)Q, C(O)OR_{100}, -C(O)NHR_{100}, -NR_{100}arila, -OR_{102}arila, -SR_{102}arila, -NHS(O)$_2$-R_{100}, - $NHR_{102}OH$, -$NHR_{102}OR_{100}$, -$NHR_{102}NHR_{100}$, -$NR_{100}R_{102}OH$, -$NHR_{102}Q$, -$NR_{100}R_{102}NH_2$, -$NR_{100}R_{102}NHR_{100}$, -$NR_{100}R_{102}OR_{100}$, -$NR_{100}R_{102}Q$, -$OR_{102}OH$, -$OR_{102}OR_{100}$, -$OR_{102}NH_2$, -$OR_{102}NHR_{100}$, -$OR_{102}Q$, -$OCOR_{100}$, -$OR_{102}COR_{102}OR_{102}COR_{100}$, -$OR_{102}COR_{102}OR_{102}OR_{100}$, -$NHCOR_{100}$, -$NHCONH_2$, -$NHCONHR_{100}$, -$NHR_{102}COR_{100}$, -$NHR_{102}NH_2$, -NHS(O)$_2$-arila, -NHOH, -NHC(O)arila, --$NHOR_{100}$, -NHC(O)-heteroarila, -NHC(O)R_{102}-heteroarila, OC(O)CH_2halogênio, OC(O)CH_2S$(CH)_m$O-PEG, OC(O)NH-PEG, OS(O)$_2NH_2$, OS(O)$_2R_{22}$, -$N(R_{10})(R_{11})$, NHC(O)R_{102}-arila, e NHC(O)NH-heterociclo que é opcionalmente substituído com até três grupos alquila C_{1-3},

em que o dito alquenila C_{2-6}, o dito alquila C_{1-6}, e o dito alquinila C_{2-6} são cada qual opcionalmente

substituídos com até três grupos R_{13} independentemente selecionados,

em que o dito alquila C_{1-6}, o dito -S-alquila C_{1-6}, e alcóxi C_{1-6} são cada opcionalmente substituído com até três grupos R_{50} independentemente selecionados,

em que o dito arila é opcionalmente substituído com até três grupos independentemente selecionado de OH e NH_2,

em que o dito heteroarila e o dito S-heteroarila, heterociclo, e o dito heterocicloalquila, são cada qual opcionalmente substituídos com até três grupos R_{51} independentemente selecionados,

em que o dito alquenila C_{2-6} é opcionalmente substituído com COOH,

em que qualquer dos dois átomos de carbono adjacentes do dito arila, heteroarila ou heterocicloalquila pode opcionalmente ser unidos entre si por um grupo da fórmula -O-C(Ra)(Rb)-O- em que R_a e R_b são independentemente H, alquila C_{1-3}, fenila ou alcoxicarbonila; e alcóxi C_{1-3} e peraloalquila C_{1-3}, em que o dito arila pode ser substituído com COOH.

Entre as modalidades dos compostos da Fórmula (I) desta invenção incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis destes estão aquelas nas modalidades a seguir, em que as outras variáveis da Fórmula (I) nas modalidades são da maneira definida anteriormente em que:

Em uma modalidade, A^1 é CO ou $C(R_1)(R_2)$.

Em uma outra modalidade, e é 1; f é 0; Y^1 é CR_3; Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, arila bicíclico, heteroarila bicíclico, heterociclo, e um sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis, e tendo até quatro heteroátomos do anel selecionados de O, N e S,

em que o dito arila, o dito heteroarila, o dito arila bicíclico, o dito heteroarila bicíclico, e o dito heterociclo são cada qual opcionalmente substituídos com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-CH_2N(R_{27})(R_{28})$, $-NHR_{102}NHR_{100}$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}NH_2$, $-NR_{100}R_{102}NHR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}NH_2$, $-OR_{102}NHR_{100}$, $-OR_{102}Q$, e $-NHR_{102}NH_2$.

Em uma outra modalidade, e é 1; f é 0; A^1 é C=O; A^2 é H; Y^1 é CR_3; Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, arila bicíclico, heteroarila bicíclico, heterociclo, e um sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis, e tendo até quatro heteroátomos do anel selecionados de O, N e S,

em que o dito arila, o dito heteroarila, o dito arila bicíclico, o dito heteroarila bicíclico, e o dito heterociclo são cada qual opcionalmente substituídos com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-CH_2N(R_{27})(R_{28})$, $-NHR_{102}NHR_{100}$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}NH_2$, $-NR_{100}R_{102}NHR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}NH_2$, $-OR_{102}NHR_{100}$, $-OR_{102}Q$, e $-NHR_{102}NH_2$.

Em uma modalidade, e é 1; f é 0; A^1 é CH_2; A^2 é H; Y^1 é CR_3; Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, arila bicíclico, heteroarila bicíclico, heterociclo, e um sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis, tendo até quatro heteroátomos do anel selecionados de O, N e S,

em que o dito arila, o dito heteroarila, o dito arila bicíclico, o dito heteroarila bicíclico, e o dito heterociclo são cada qual opcionalmente substituídos com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-CH_2N(R_{27})(R_{28})$, $-NHR_{102}NHR_{100}$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}NH_2$, $-NR_{100}R_{102}NHR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}NH_2$, $-OR_{102}NHR_{100}$, $-OR_{102}Q$, e $-NHR_{102}NH_2$.

Em uma outra modalidade, e é 1; f é 0; A^1 é CR_1R_2; A^2 é H; Y^1 é CR_3; Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, arila bicíclico, heteroarila bicíclico, heterociclo, e um sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis, tendo até quatro heteroátomos do anel selecionados de O, N e S,

em que o dito arila, o dito heteroarila, o dito arila bicíclico, o dito heteroarila bicíclico, e o dito heterociclo são cada qual opcionalmente substituídos com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-CH_2N(R_{27})(R_{28})$, $-NHR_{102}NHR_{100}$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}NH_2$, $-NR_{100}R_{102}NHR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}NH_2$, $-OR_{102}NHR_{100}$, $-OR_{102}Q$, e $-NHR_{102}NH_2$.

Em modalidades adicionais, Z é selecionado de um anel arila, heteroarila ou heterocíclico de seis membros e adicionalmente desde que o substituinte independentemente selecionado em Z esteja na posição do dito anel de seis membros.

Em uma modalidade, e é 1; Y^1 é CR_3; Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, arila bicíclico, heteroarila bicíclico, heterociclo, e um sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis, tendo até quatro heteroátomos do anel selecionados de O, N e S,

em que o dito arila, o dito heteroarila, o dito arila bicíclico, o dito heteroarila bicíclico, e o dito heterociclo são cada qual opcionalmente substituídos com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C_{1-6}, alcóxi C_{1-6}, S-alquila C_{1-3}, alquinila C_{2-6}, e alquenila C_{2-6} em que o dito alquila é substituído com $OR_{102}NR_{15}R_{16}$, NH_2 ou $N(R_{27})(R_{28})$, alquenila e alquinila são substituído com $OR_{102}NR_{15}R_{16}$ e em que os ditos S-alquila e alcóxi são substituídos com NH_2 ou $N(R_{27})(R_{28})$.

Em uma outra modalidade, e é 1; A^1 é C=O; A^2 é H; Y^1 é CR_3; Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, arila bicíclico, heteroarila bicíclico, heterociclo, e um sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis, e tendo até quatro heteroátomos do anel selecionados de O, N e S,

em que o dito arila, o dito heteroarila, o dito arila bicíclico, o dito heteroarila bicíclico, e o dito heterociclo são cada qual opcionalmente substituídos com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C_{1-6}, alcóxi C_{1-6}, S-alquila C_{1-3}, alquinila C_{2-6}, e alquenila C_{2-6} em que o dito alquila é substituído com $-OR_{102}NR_{15}R_{16}$, NH_2 ou $-N(R_{27})(R_{28})$, alquenila e alquinila são substituído com $-OR_{102}NR_{15}R_{16}$ e em que os ditos S-alquila e alcóxi são substituídos com NH_2 ou $-N(R_{27})(R_{28})$.

Em uma modalidade, e é 1; A^1 é CH_2; A^2 é H; Y^1 é CR_3; Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, arila bicíclico, heteroarila bicíclico, heterociclo, e um sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis, e tendo até quatro heteroátomos do anel selecionados de O, N e S,

em que o dito arila, o dito heteroarila, o dito arila bicíclico, o dito heteroarila bicíclico, e o dito heterociclo são cada qual opcionalmente substituídos com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C_{1-6}, alcóxi C_{1-6}, S-alquila C_{1-3}, alquinila C_{2-6}, e alquenila C_{2-6} em que o dito alquila é substituído com $-OR_{102}NR_{15}R_{16}$, NH_2 ou $-N(R_{27})(R_{28})$, alquenila e alquinila são substituído com $-OR_{102}NR_{15}R_{16}$ e em que os ditos S-alquila e alcóxi são substituídos com NH_2 ou $-N(R_{27})(R_{28})$.

Em uma modalidade da invenção, e é 1; A^1 é CR_1R_2; A^2 é H; Y^1 é CR_3; Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, arila bicíclico, heteroarila bicíclico, heterociclo, e um sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis, e tendo até quatro heteroátomos do anel selecionados de O, N e S,

em que o dito arila, o dito heteroarila, o dito arila bicíclico, o dito heteroarila bicíclico, e o dito heterociclo são cada qual opcionalmente substituídos com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C_{1-6}, alcóxi C_{1-6}, S-alquila C_{1-3}, alquinila C_{2-6}, e alquenila C_{2-6} em que o dito alquila é substituído com $OR_{102}NR_{15}R_{16}$, NH_2 ou $N(R_{27})(R_{28})$, alquenila e alquinila são substituído com $OR_{102}NR_{15}R_{16}$ e em que os ditos S-alquila e alcóxi são substituídos com NH_2 ou $N(R_{27})(R_{28})$.

Em uma modalidade adicional, e é 1; f é 0; Y^1 é N; Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, arila bicíclico, e heteroarila bicíclico, e um sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis, e tendo até quatro heteroátomos do anel selecionados de O, N e S,

em que o dito arila, o dito heteroarila, o dito arila bicíclico, e o dito heteroarila bicíclico são cada qual opcionalmente substituídos com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-CH_2N(R_{27})(R_{28})$, $-NHR_{102}NHR_{100}$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}NH_2$, $-NR_{100}R_{102}NHR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}NH_2$, $-OR_{102}NHR_{100}$, $-OR_{102}Q$, e $-NHR_{102}NH_2$.

Em uma outra modalidade, e é 1; f é 0; A^1 é C=O; A^2 é H; Y^1 é N; Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, arila bicíclico, e heteroarila bicíclico, e um sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis, e tendo até quatro heteroátomos do anel selecionados de O, N e S,

em que o dito arila, o dito heteroarila, o dito arila bicíclico, e o dito heteroarila bicíclico são cada qual opcionalmente substituídos com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-NHR_{102}NHR_{100}$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}NH_2$, $-NR_{100}R_{102}NHR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}NH_2$, $-OR_{102}NHR_{100}$, $-OR_{102}Q$, e $-NHR_{102}NH_2$.

Em uma modalidade, e é 1; f é 0; A^1 é CH_2; A^2 é H; Y^1 é N; Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, arila bicíclico, e heteroarila bicíclico, e um sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis, e tendo até quatro heteroátomos do anel selecionados de O, N e S,

em que o dito arila, o dito heteroarila, o dito arila bicíclico, e o dito heteroarila bicíclico são cada qual opcionalmente substituídos com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-NHR_{102}NHR_{100}$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}NH_2$, $-NR_{100}R_{102}NHR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}NH_2$, $-OR_{102}NHR_{100}$, $-OR_{102}Q$, e $-NHR_{102}NH_2$.

Em uma outra modalidade, e é 1; f é 0; A^1 é CR_1R_2; A^2 é H; Y^1 é N; Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, arila bicíclico, e heteroarila bicíclico, e um sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis, e tendo até quatro heteroátomos do anel selecionados de O, N e S,

em que o dito arila, o dito heteroarila, o dito arila bicíclico, e o dito heteroarila bicíclico são cada qual opcionalmente substituídos com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-NHR_{102}NHR_{100}$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}NH_2$, $-NR_{100}R_{102}NHR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}NH_2$, $-OR_{102}NHR_{100}$, $-OR_{102}Q$, e $-NHR_{102}NH_2$.

Em uma modalidade, *e* é 1; f é 0; Y^1 é CR_3; Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, ou heteroarila

em que o dito arila, e o dito heteroarila, são cada qual opcionalmente substituídos com até três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em

R_{210}, R_{41}, R_{209}, R_{211}, R_{214}, OR_{41}, OH, alquila C_{1-6}, alcóxi C_{1-6}, peraloalquila C_{1-3}, halogênio, peraloalquilóxi C_{1-3}, NH_2, Q, heterociclo, heteroarila, S-alquila C_{1-3}, S-peraloalquila C_{1-3}, S-heteroarila, arila, $-O-C(O)-R_{20}$, $-NHC(O)R_{24}$, $-NHC(O)(CH_2)_mR_{25}$, $-OC(O)N(R_{27})(R_{28})$, $-N(R_{27})(R_{28})$, $-OR_{31}$, R_{200}, $OC(O)R_{100}$, $-OC(O)CH_2S(CH_2)mO$-PEG, -OC(O)NH-PEG, $-OCF_3$, $-CF_3$, SH, $-OR_{100}$, -Sarila, NR_{100}arila, $-OR_{102}$arila, $-SR_{102}$arila, $-NHR_{102}OH$, $-NHR_{102}OR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}OH$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}OR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}OH$, $-OR_{102}OR_{100}$, $-OR_{102}Q$, $-OCOR_{100}$, $OR_{102}COR_{102}OR_{102}OR_{100}$, -NHC(O)arila, -NHC(O)-

heteroarila, -NHC(O)R_{102}-heteroarila, OC(O)CH_2S(CH)$_m$O-PEG, OC(O)NH-PEG, -N(R_{10})(R_{11}), e NHC(O)R_{102}-arila.

Em uma modalidade, *e* é 1; f é 0; A^1 é C=O; A^2 é H; Y^1 é CR_3; Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, ou heteroarila

em que o dito arila, e o dito heteroarila, são cada qual opcionalmente substituídos com até três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em

R_{210}, R_{41}, R_{209}, R_{211}, R_{214}, OR_{41}, OH, alquila C_{1-6}, alcóxi C_{1-6}, peraloalquila C_{1-3}, halogênio, peraloalquilóxi C_{1-3}, NH_2, Q, heterociclo, heteroarila, S-alquila C_{1-3}, S-peraloalquila C_{1-3}, S-heteroarila, arila, -O-C(O)-R_{20}, -NHC(O)R_{24}, -NHC(O)$(CH_2)_m R_{25}$, -OC(O)N(R_{27})(R_{28}), -N(R_{27})(R_{28}), -OR_{31}, R_{200}, OC(O)R_{100}, -OC(O)CH_2S(CH_2)mO-PEG, -OC(O)NH-PEG, -OCF_3, -CF_3, SH, -OR_{100}, -Sarila, NR_{100}arila, -OR_{102}arila, -SR_{102}arila, -NHR_{102}OH, - $NHR_{102}OR_{100}$, -$NR_{100}R_{102}$OH, -NHR_{102}Q, -$NR_{100}R_{102}OR_{100}$, -$NR_{100}R_{102}$Q, -OR_{102}OH, -$OR_{102}OR_{100}$, -OR_{102}Q, -$OCOR_{100}$, $OR_{102}COR_{102}OR_{102}OR_{100}$, -NHC(O)arila, -NHC(O)-heteroarila, -NHC(O)R_{102}-heteroarila, OC(O)CH_2S(CH)$_m$O-PEG, OC(O)NH-PEG, -N(R_{10})(R_{11}), e NHC(O)R_{102}-arila.

Em uma outra modalidade, *e* é 1; f é 0; A^1 é CH_2; A^2 é H; Y^1 é CR_3; Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, ou heteroarila

em que o dito arila, e o dito heteroarila, são cada qual opcionalmente substituídos com até três

substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em

R_{210}, R_{41}, R_{209}, R_{211}, R_{214}, OR_{41}, OH, alquila C_{1-6}, alcóxi C_{1-6}, peraloalquila C_{1-3}, halogênio, peraloalquilóxi C_{1-3}, NH_2, Q, heterociclo, heteroarila, S-alquila C_{1-3}, S-peraloalquila C_{1-3}, S-heteroarila, arila, $-O-C(O)-R_{20}$, $-NHC(O)R_{24}$, $-NHC(O)(CH_2)_mR_{25}$, $-OC(O)N(R_{27})(R_{28})$, $-N(R_{27})(R_{28})$, $-OR_{31}$, R_{200}, $OC(O)R_{100}$, $-OC(O)CH_2S(CH_2)mO-PEG$, $-OC(O)NH-PEG$, $-OCF_3$, $-CF_3$, SH, $-OR_{100}$, -Sarila, NR_{100}arila, $-OR_{102}$arila, $-SR_{102}$arila, $-NHR_{102}OH$, $-NHR_{102}OR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}OH$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}OR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}OH$, $-OR_{102}OR_{100}$, $-OR_{102}Q$, $-OCOR_{100}$, $OR_{102}COR_{102}OR_{102}OR_{100}$, $-NHC(O)$arila, $-NHC(O)$-heteroarila, $-NHC(O)R_{102}$-heteroarila, $OC(O)CH_2S(CH)_mO-PEG$, $OC(O)NH-PEG$, $-N(R_{10})(R_{11})$, e $NHC(O)R_{102}$-arila.

Em uma modalidade, *e* é 1; f é 0; A^1 é CR_1R_2; A^2 é H; Y^1 é CR_3; Y^2 é NR_1;

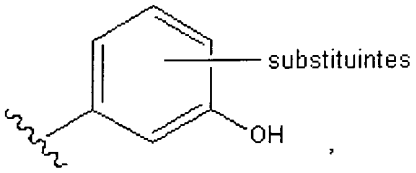
Z é selecionado do grupo que consiste em arila, ou heteroarila,

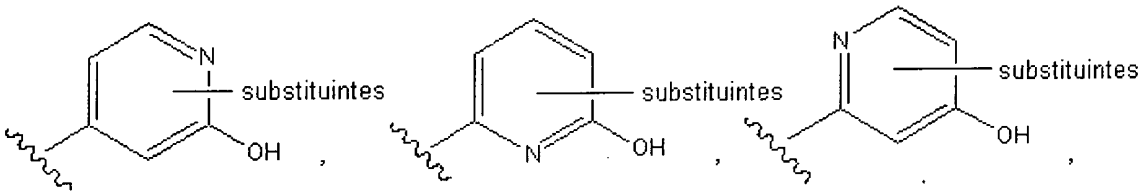
em que o dito arila, e o dito heteroarila, são cada qual opcionalmente substituídos com até três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em

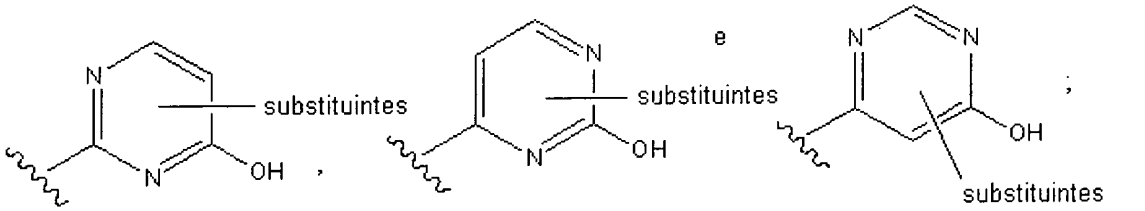
R_{210}, R_{41}, R_{209}, R_{211}, R_{214}, OR_{41}, OH, alquila C_{1-6}, alcóxi C_{1-6}, peraloalquila C_{1-3}, halogênio, peraloalquilóxi C_{1-3}, NH_2, Q, heterociclo, heteroarila, S-alquila C_{1-3}, S-peraloalquila C_{1-3}, S-heteroarila, arila, $-O-C(O)-R_{20}$, $-NHC(O)R_{24}$, $-NHC(O)(CH_2)_mR_{25}$, $-OC(O)N(R_{27})(R_{28})$, $-N(R_{27})(R_{28})$, $-OR_{31}$, R_{200}, $OC(O)R_{100}$, $-OC(O)CH_2S(CH_2)mO-PEG$, $-OC(O)NH-PEG$,

$-OCF_3$, $-CF_3$, SH, $-OR_{100}$, -Sarila, NR_{100}arila, $-OR_{102}$arila, $-SR_{102}$arila, $-NHR_{102}OH$, - $NHR_{102}OR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}OH$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}OR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}OH$, $-OR_{102}OR_{100}$, $-OR_{102}Q$, $-OCOR_{100}$, $OR_{102}COR_{102}OR_{102}OR_{100}$, -NHC(O)arila, -NHC(O)-heteroarila, $-NHC(O)R_{102}$-heteroarila, $OC(O)CH_2S(CH)_mO$-PEG, OC(O)NH-PEG, $-N(R_{10})(R_{11})$, e $NHC(O)R_{102}$-arila.

Em uma modalidade, Z é selecionado das frações das fórmulas

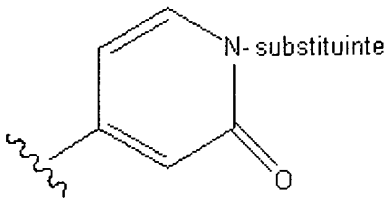






opcionalmente substituído com até 3 substituintes independentemente selecionados.

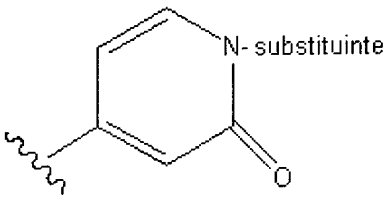
Em uma modalidade, e é 1; f é 1; Y^1 é CR_3; Y^2 é NR_1; Z é selecionado de uma fração da fórmula



em que o dito Z é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em R_{41}, R_{211}, R_{214}, alquila C_{1-6}, peraloalquila C_{1-3}, heterociclo, heteroarila, arila, e heterocicloalquila.

Em uma modalidade, *e* é 1; f é 1; A^1 é C=O; A^2 é H; Y^1 é CR_3; Y^2 é NR_1;

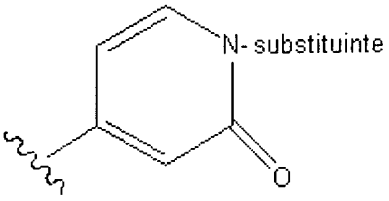
Z é selecionado de uma fração da fórmula



em que o dito Z é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em R_{41}, R_{211}, R_{214}, alquila C_{1-6}, peraloalquila C_{1-3}, heterociclo, heteroarila, arila, e heterocicloalquila.

Em uma outra modalidade, *e* é 1; f é 1; A^1 é CH_2; A^2 é H; Y^1 é CR_3; Y^2 é NR_1;

Z é selecionado de uma fração da fórmula

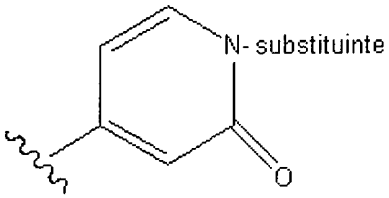


em que o dito Z é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em R_{41}, R_{211},

R_{214}, alquila C_{1-6}, peraloalquila C_{1-3}, heterociclo, heteroarila, arila, e heterocicloalquila.

Em uma outra modalidade, e é 1; f é 1; A^1 é CR_1R_2; A^2 é H; Y^1 é CR_3; Y^2 é NR_1;

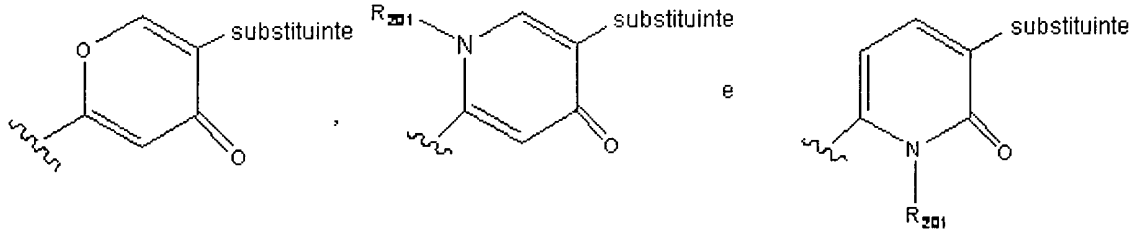
Z é selecionado de uma fração da fórmula



em que o dito Z é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em R_{210}, R_{41}, R_{211}, R_{214}, alquila C_{1-6}, peraloalquila C_{1-3}, heterociclo, heteroarila, arila, e heterocicloalquila.

Em uma modalidade, e é 1; f é 1; Y^1 é CR_3; Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em



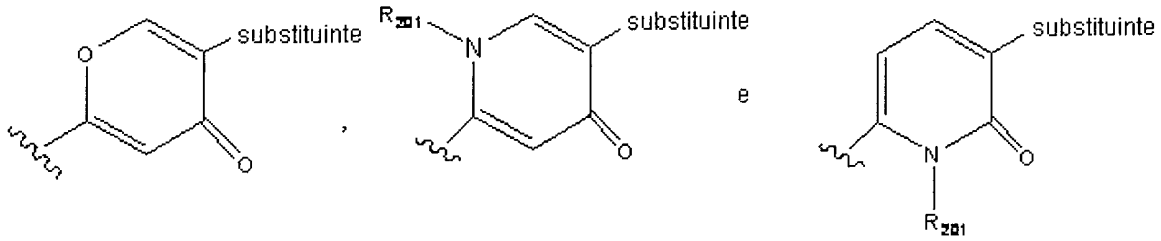
em que o dito Z é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em

R_{211}, OR_{41}, OH, alcóxi C_{1-6}, peraloalquilóxi C_{1-3}, heteroarila, S-alquila C_{1-3}, S-peraloalquila C_{1-3}, S-heteroarila, arila, $-O-C(O)-R_{20}$, $-O-C(O)OR_{21}$, $OC(O)N(R_{27})(R_{28})$, $-OR_{31}$, $OC(O)R_{100}$, $-OC(O)CH_2S(CH_2)_mO$-PEG, $-OC(O)NH$-PEG, $-OCF_3$, $-OR_{100}$, -Sarila, $-OR_{102}$arila, $-SR_{102}$arila,

$-OR_{102}OH$, $-OR_{102}OR_{100}$, $-OR_{102}Q$, $-OCOR_{100}$, $OR_{102}COR_{102}OR_{102}OR_{100}$, $OC(O)CH_2S(CH)_mO$-PEG, e $OC(O)NH$-PEG.

Em uma outra modalidade, e é 1; f é 1; A^1 é C=O; A^2 é H; Y^1 é CR_3; Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em

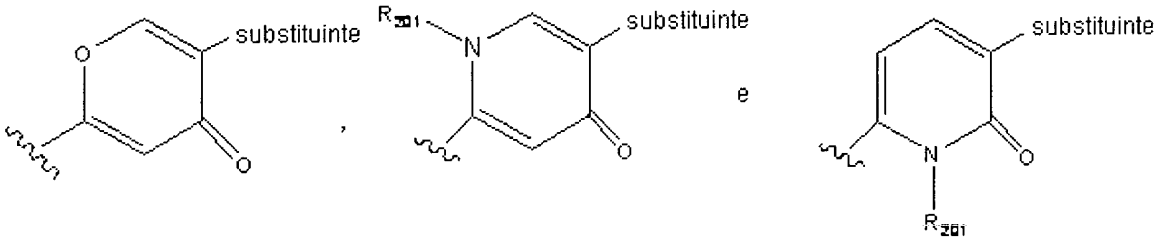


em que o dito Z é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em

R_{211}, OR_{41}, OH, alcóxi C_{1-6}, peraloalquilóxi C_{1-3}, heteroarila, S-alquila C_{1-3}, S-peraloalquila C_{1-3}, S-heteroarila, arila, $-O-C(O)-R_{20}$, $-O-C(O)OR_{21}$, $OC(O)N(R_{27})(R_{28})$, $-OR_{31}$, $OC(O)R_{100}$, $-OC(O)CH_2S(CH_2)_mO$-PEG, $-OC(O)NH$-PEG, $-OCF_3$, $-OR_{100}$, -Sarila, $-OR_{102}$arila, $-SR_{102}$arila, $-OR_{102}OH$, $-OR_{102}OR_{100}$, $-OR_{102}Q$, $-OCOR_{100}$, $OR_{102}COR_{102}OR_{102}OR_{100}$, $OC(O)CH_2S(CH)_mO$-PEG, e $OC(O)NH$-PEG.

Em uma outra modalidade, e é 1; f é 1; A^1 é CH_2; A^2 é H; Y^1 é CR_3; Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em

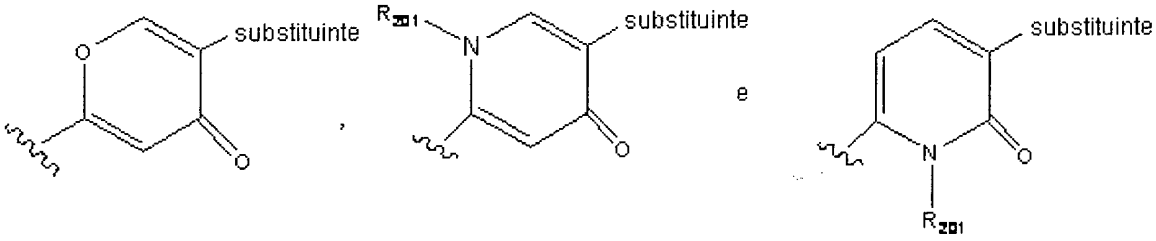


em que o dito Z é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em

R_{211}, OR_{41}, OH, alcóxi C_{1-6}, peraloalquilóxi C_{1-3}, heteroarila, S-alquila C_{1-3}, S-peraloalquila C_{1-3}, S-heteroarila, arila, $-O-C(O)-R_{20}$, $-O-C(O)OR_{21}$, $OC(O)N(R_{27})(R_{28})$, $-OR_{31}$, $OC(O)R_{100}$, $-OC(O)CH_2S(CH_2)_mO$-PEG, $-OC(O)NH$-PEG, $-OCF_3$, $-OR_{100}$, -Sarila, $-OR_{102}$arila, $-SR_{102}$arila, $-OR_{102}OH$, $-OR_{102}OR_{100}$, $-OR_{102}Q$, $-OCOR_{100}$, $OR_{102}COR_{102}OR_{102}OR_{100}$, $OC(O)CH_2S(CH)_mO$-PEG, e $OC(O)NH$-PEG.

Em uma modalidade, *e* é 1; f é 1; A^1 é CR_1R_2; A^2 é H; Y^1 é CR_3; Y^2 é NR_1;

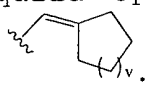
Z é selecionado do grupo que consiste em



em que o dito Z é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em

R_{211}, OR_{41}, OH, alcóxi C_{1-6}, peraloalquilóxi C_{1-3}, heteroarila, S-alquila C_{1-3}, S-peraloalquila C_{1-3}, S-heteroarila, arila, $-O-C(O)-R_{20}$, $-O-C(O)OR_{21}$, $OC(O)N(R_{27})(R_{28})$, $-OR_{31}$, $OC(O)R_{100}$, $-OC(O)CH_2S(CH_2)mO$-PEG, $-OC(O)NH$-PEG, $-OCF_3$, $-OR_{100}$, -Sarila, $-OR_{102}$arila, $-SR_{102}$arila, $-OR_{102}OH$, $-OR_{102}OR_{100}$, $-OR_{102}Q$, $-OCOR_{100}$, $OR_{102}COR_{102}OR_{102}OR_{100}$, $OC(O)CH_2S(CH)_mO$-PEG, e $OC(O)NH$-PEG.

Em uma outra modalidade, G^1, G^3, e G^4 = H; G^2 é selecionado do grupo que consiste em halogênio, heteroarila,

heterocicloalquila, arila, cicloalquila C_{3-10}, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-6}, alquinila C_{2-6}, -Oarila, NHarila, e  .

Em uma modalidade adicional, estão exemplos ilustrativos ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes da Fórmula (I) que incluem:

(4*Z*)-4-{[(4-metoxifenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-4-({[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]amino}metileno)-1,4-diidro-3(2*H*)- isoquinolinona;

(4*Z*)-4-({[4-(1*H*-imidazol-4-il)fenil]amino}metileno)-1,4-diidro-3(2*H*)-isoquinolinona;

(4*Z*)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina 1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-4-({[4-(2-pirrolidin-1-iletil)fenil]amino}metileno)isoquinolina- 1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-4-{[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-4-[(1*H*-indazol-6-ilamino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-4-[(quinolin-6-ilamino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4E)-4-[4-(dimetilamino)benzilideno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona-(4Z)-4-[4-(dimetilamino)benzilideno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (1:1);

(4E)-4-(4-hidroxibenzilideno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4*Z*)-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4Z-4-[{3-cloro-4[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({3-cloro-4-{(4clorobenzil)óxi]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[3-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona) (1b);

(4Z)-4-({[3-(azepan-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona) (1c);

(4Z)-4-({[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (3);

(4Z)-4-[({4-[(4-metilpiperazina-1-il)metil]fenilamino)metileno]isoquilin-1,3(2H,4H)-diona (4);

(4Z)-4-[(1,1'-bifenil-4-ilamino)metileno]isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona;

(4Z)-4-({[3-(2-pirrolidin-1-iletil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil]fenil}amino)metileno]isoquinolin-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metilenoisoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona;

(4Z)-4-[({4[(dimetilamino)metil]fenil}amino)metileno]isoquinolin-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(azepan-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona) (1d);

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil}amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-hidróxi-3-metoxibenzil)amino] metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (3a);

N-(4-{[(Z)-(1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}fenil)-1,3(2H,4H)-diona N-metil-2-piperidin-1-ilacetamida;

(4Z)-6-bromo-4-{[(piridin-3-ilmetil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(piridin-4-ilmetil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-nitro-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil}amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona;

1-carboxilato de 4-(4-{[(Z)-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}piperazina-terc-butila;

(4Z)-6,7-dimetóxi-4-({[4-(-metilpiperazina-1-il) fenil}amino)metileno]isoquinolin-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-{[(2s)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(3,4-diidroxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[2-(piperidin-1-ilmetil)fenil}amino)metileno]isoquinolin-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-nitro-4-{[(4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metilenoisoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[2-(1H-indol-3-il)etil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4Z)-7-bromo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-7-bromo-4-({[4-(4-metilpiperzin-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidroxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4-diona;

acetato de 2-(acetilóxi)-4-({[(Z)-(1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}-metil) fenila;

N-[(4Z)-1,3-dioxo-4-({[4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]acetamida;

(4Z)-2-metil-4-{[(4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metilenoisoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

ácido (4*Z*)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-6-carboxílico;

(4Z)-4-{[(3-aminobenzil)amino]metileno}-6-bromo-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-clorobenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

acetato de 2-(acetilóxi)-4-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]-amino}metil) fenila;

(4Z)-6-cloro-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-didroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino)metil)benzenossulfonamida;

acetato de 5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)-2-metoxi-fenila;

ácido 5-{[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}-2-hidroxibenzóico;

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(1H-pirrol-1-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-{[(4-hidroxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-hidroxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-4-{[(3-hidroxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(3,5-diidroxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-N,N-dimetil-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-6-carboxamida;

(4Z)-N,N-dimetil-1,3-dioxo-4-({[4-(piperidinilmetil)fenil]amino}metileno)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-6-carboxamida;

(4Z)-6-cloro-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino] metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-flúor-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

éster 3--acetóxi-5-{[(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenílico do ácido acético;

(4Z)-6-flúor-4-({[4-(4-metilpiperzin-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-flúor-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino)metileno}-6-(1H-pirrol-1-il)isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-4-({[4-pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)}-6-(1H-pirrol-1-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-{[(4-[(dimetilamino)metil)metil}fenil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-4-({[4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)}-6-(1H-pirrol-1-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil}fenil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

éster metílico do éster 5-{[(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-2-metoxicarboniloxi- fenílico do ácido carbônico;

diacetato de 5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino)metil)-2,3-metoxifenila;

(4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4,5-dimetoxibenzil) amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(3,4,5-triidroxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-6-iodo-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (5c);

(4Z)-6-iodo-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (11a);

(4Z)-6-iodo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (11a);

carbonato de 5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)-2-metoxifenil metila (8b);

(4Z)-5-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1, 3(2H, 4H)-diona;

(4Z)-4-{[(3-hidróxi-4,5-dimetoxibenzil)amino)metileno}-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-4-{[(3-hidróxi-4,5-dimetoxibenzil)amino)metileno}-6-fenilisoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-{[(3-hidróxi-4,5-dimetoxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (5b);

(4Z)-6-iodo-4-{[(3-hidróxi-4,5-dimetoxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-metóxi-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-metóxi-4-[(4-piperidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil) amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-({[4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-(3,5-dibromo-4-hidroxibenzilideno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-fenil-4-({[4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-hidroxifenil)-4-({[4-piperidin-1-ilmetil) fenil]amino}metileno)}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

3-[(4Z)-1,3-dioxo-4-({[4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-6-il]tiofeno-2-carbaldeído;

(4Z)-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (3d);

dietilcarbamato de 5-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)-2-metoxifenila;

(4Z)-6-(4-fenoxifenil)-4-{[(3-hidróxi-4,5-dimetoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-fenoxifenil)-4-({[4-piperidin-1-ilmetil) fenil]amino}metileno)}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-6-piridin-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-hidroxifenil)-4-({[4-piperidin-1-ilmetil) fenil]amino}metileno)}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[4-(2-morfolin-4-iletil)piperazin-1-il]metileno}isoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-{[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]metileno}-6-bromoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-1,3-dioxo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-6-carbonitrila;

(4Z)-6-(4-clorofenil)-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-[(1E)-5-cloropent-1-enil]-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-clorofenil)-4-{[(3-hidróxi-4,5-dimetoxi-benzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-metoxifenil)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

4-[(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il]benzaldeído;

(4Z)-6-(4-metoxifenil)-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-metoxifenil)-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-piperidin-1-il-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-piperidin-1-il-4-({[4-(metilpiperzin-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-morfolin-4-il-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-{[(4-amino-3-hidroxibenzil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-[(4-metil-piperizin-1-il]-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

5-[(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetradydroisoquinonlin-6-il]-2-furaldeído;

4Z)-6-iodo-4-({[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil}amino)metileno]isoquinolin-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-({[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-anilino-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(1H-indol-6-ilmetil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino] metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(3Z)-3-(1-{[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino} etilideno)piperidina-2,6-diona;

(4Z)-4-{[(4-amino-3-hidroxibenzil)amino]metileno}-6-(4 fluorfenil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-7-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino] metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno} -6-(1H-pirazol-4- il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-isopropoxibenzil) amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-[({4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[3-hidróxi-4-(2-hidroxietóxi)benzil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(3Z)-3-{1-[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]etilideno}-4-fenilpiperidina-2,6-diona;

acetato de 2-(acetilamino)-5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil) fenila;

N-[4-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)-2-hidroxifenil]acetamida;

(4Z)-6-bromo-4-({[3-hidróxi-4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)benzil]amino}metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

Cloridrato de 6-bromo-4-[(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-hidrazono]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

N-[4-({[(Z)-(1,3-dioxo-6-tien-3-il-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)-2-hidroxifenil]acetamida;

acetato de 2-(acetilamino)-5-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)fenila;

(4Z)-4-({[4-(benziloxi)-3-hidroxibenzil]amino}metileno)-6-bromoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-butóxi-3-hidroxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(aliloxi)-3-hidroxibenzil]amino}metileno)-6-bromoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(heliloxi)-3-hidroxibenzil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

N-[2-hidróxi-4-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]acetamida;

4-[(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-hidrazono]-6-tiofen-3-il-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-benzonitrila;

6-(3-flúor-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-furan-3-il-4-[(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-hidrazono]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-4-{[(4-metil-3-hidroxibenzil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-'1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[3-hidróxi-4-(2-etoxietóxi)benzil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4*Z*)-4-[({4-[2-(benzilóxi)etóxi]-4-hidroxibenzil}amino)metileno]-6-bromoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolina-3-ona;

(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-[3-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)prop-1-inil]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (7);

4-[(4-piperidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

(4*Z*)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)(metil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

6-bromo-4-{[4-(1H-imidazol-4-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolin-1,3-diona;

(4Z)-4-{[(4-cloro-3-hidroxibenzil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-'1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-etóxi-3-hidroxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4*Z*)-1,2-diacetil-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}-1,4-diidrocinolin-3(2*H*)-ona;

6-furan-2-il-4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4{[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-metileno}-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(feniletinil)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-[(4-metoxifenil)etinil]-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}-metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(2,5-diidroxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3 (2*H*,4*H*)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(2-hidroxibenzil)amino]metileno} isoquinolina-1,3 (2*H*,4*H*)-diona;

(4Z)}-6-bromo-4-{[(2,3,4-triidroxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3 (2*H*,4*H*)-diona;

6-bromo-4-{[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolin-1,3-diona;

(4Z)-6-(3-metoxiprop-1-inil)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}-metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

2,2-dicarboxilato de (Z)-dietil 5-(((6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metilamino)metil) benzo[d][1,3]dioxol;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-difluormetóxi-3-hidroxibenzil) amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-{[(3-flúor-4-metoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4Z)-6-(2,2'-bitien-5-il)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}-6-tieno-3-ilisoquinolina-,3(2H, 4H)-diona;

carbonato de 5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)-2-[(metoxicarbonil)amino]fenil metila;

5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ciclopropanocarboxilato ilideno)metil]amino}metil)-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]fenila;

N-[(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]acetamida;

(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(tien-3-iletinil)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]benzenossulfonamida N-[(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo;

(4*Z*)-6-bromo-4-({[1-(3-hidróxi-4-metoxifenil)etil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}-metil)-2-propionato de propoxifenila ;

carbonato de 5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}-metil)-2-propoxifenil metila;

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-fluorfenil)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3,4-difluorfenil)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)}-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-5-propoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3 (2*H*,4*H*)-diona;

N-((4Z)-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il)benzenossulfonamida;

N-((4Z)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]-2-tien-2-ilacetamida14;

1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]-2-tien-2-ilacetamida N-[(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo;

(4*Z*)-4-({[4-(difluormetóxi)-3-hidroxibenzil]amino}metileno)-6-(3-furil) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-4-({[4-(difluormetóxi)-3-hidroxibenzil]amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

N'-[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]-3-hidróxi-4-metoxibenzoidrazida;

N-(4-metilpiperazina-1-il)-N'-[(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-'il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]uréia;

(4Z)-4-{[(3-amino-4,5-diidroxibenzil)amino]metileno}-6-bromoisoquinolina-1,3 (2*H*,4*H*)-diona;

(4Z)-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(4-fluorfenil)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(3-furil)iso-quinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}iso-quinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-fluorfenil)-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}iso-quinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(3,5-diidróxi4-metoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3 (2*H*,4*H*)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-hidroxibutil)amino]metileno} isoquinolina-1,3 (2*H*,4*H*)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4,5-dipropoxibenzil) amino]metileno}isoquinolina-1,3 (2*H*, 4*H*)-diona;

N-[5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]-2,3-diidroxifenil]acetamida;

(4Z)-6-bromo-4-[(2,3-diidro-1*H*-indol-5-ilamino)metileno] isoquinolina-1,3 (2*H*, 4*H*)-diona;

N-(4-{[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}fenil)-4-metilpiperazina-1-carboxamida;

(4Z)-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (30);

N-(4-{[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}fenil)-N'-(4-metilpiperazina-1-il)uréia;

N-[4-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)-2-hidroxifenil]-2,2,2-trifluoracetamida;

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(ciclopropilmetóxi)-3-hidroxibenzil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-2-(hidroximetil)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

6-iodo-4-{[4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-({[(2-metoxipiridin-4-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,4- diidroisoquinolin-3(2H)-ona;

(4*Z*)-6-bromo-4-({[(7-hidróxi-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-({[(2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4Z)-6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-{[(4-amino-3-hidroxibenzil)amino]metileno}-6-bromoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

éster 5-{[(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-2-propóxi-fenílico do ácido PEG5000tio-acético;

(4*Z*)-6-bromo-4-{[(4-{[2-(dimetilamino)etil]tio}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

2-hidróxi-4-[(3-hidróxi-4-propóxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-({[4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-[({4-[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)metileno]-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)metileno]-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-nitroisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (42);

(4Z)-6-iodo-4-({[6-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)metileno]-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-({[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)metileno]-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

6-bromo-7-metóxi-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-{[(4-{[2-(dimetilamino)etil]sulfonil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

6-bromo-4-[(3-hidróxi-4-propóxi-benzilamino)-metileno]-7-metóxi-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-iodo-4-({[4-(piridin-2-ilmetóxi)fenil]amino}metileno)isoquinolina1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(3,4-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-({[6-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[6-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

6-bromo-7-metóxi-4-[(4-piperidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(4-flúor-fenil)-7-metóxi-4-[(4-piperidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-furan-3-il-7-metóxi-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[metil(2-pirrolidin-1-iletil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[metil(2-piperidin-1-iletil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[{2-[butil(metil)amino]etil}(metil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[2-(dimetilamino)etóxi]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-{[(2-metil-2,3-diidro-1*H*-isoindol-5-il)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-({[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-{[(4-{metil[2-(4-metilpiperazina-1-il)etil]amino}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[metil(2-morfolin-4-iletil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-{[(4-{[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-{[(4-{[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-{[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-{[(4-difluormetóxi-3-hidroxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4-diona;

acetato de 6-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-ila;

ciclopropanocarboxilato de 6-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-ila;

(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[3-(dimetilamino)propil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[(quinolin-6-ilamino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-[(quinolin-6-ilamino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[3-(metoxiamino)propil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[(1-metilpirrolidin-3-il)óxi]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

ácido 2-amino-2-{4-[(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}- propiônico;

4-[(3-hidróxi-4-propóxi-benzilamino)-metileno]-6-pirrol-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-metileno}-6-pirrol-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}-*N'*,*N'*-dimetilbenzoidrazida;

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(1,3-tiazolidin-3-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-6-[4-(trifluormetil)fenil]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

2-(4-{[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}fenil)-*N'*,*N'*-dimetilacetoidrazida;

fosfonato de [(4*Z*)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]dietila;

(4Z)-6-iodo-4-{[(4-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenil}amino)metileno]-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (60);

(4Z)-6-bromo-4-({[3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-[({4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(4-fluorfenil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenil}amino)metileno]-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

éster 5-{[(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-2-propóxi- fenílico do ácido PEG5000tio-acético;

cloroacetato de 5-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)-2-propoxifenila;

carboxilato de 4-(4-{[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}fenil)piperazina-1-terc-butila;

(4Z)-4-({[3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6- iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-({[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(3- furil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-{[(4-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-isopropoxifenil)-4-{[(4-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

N-[4-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)-2-hidroxifenil]acrilamida;

N-[4-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]-2,2-dicloroacetamida;

(4*Z*)-4-[({4-amino-3-[(triisopropilsilil)óxi]benzil}amino)metileno]-6-bromoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(Z)-6-bromo-4-((5-(dimetilamino)pentilamino)metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(Z)-6-bromo-4-((4-(dimetilamino)butilamino)metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(Z)-6-bromo-4-((3-(dimetilamino)propilamino)metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(Z)-6-bromo-4-((2-(piperazin-1-il)etilamino)metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(Z)-6-bromo-4-((4-(dietilamino)butilamino)metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(Z)-6-bromo-4-((3-(pirrolidin-1-il)propilamino)metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(Z)-6-bromo-4-((3-morfolinopropilamino)metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(Z)-6-bromo-4-((3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilamino)metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-{[(5-hidróxi-4-oxo-4H-piran-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-pirrol-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-bromo-4-{[(5-hidróxi-4-oxo-4H-piran-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

ácido (Z)-4-((6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metilamino)butanóico;

ácido (Z)-4-((1,3-dioxo-6-(1H-pirrol-1-il)-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metilamino)butanóico;

6-bromo-4-{[(5-metóxi-4-oxo-4H-piran-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[(5-metóxi-4-oxo-4H-piran-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-pirrol-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-3-fluorfenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-3- fluorfenil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (75);

N-[4-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)-2-hidroxifenil]-2,2-dicloroacetamida;

N-[4-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]propanamida;

N-[4-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]acrilamida;

(4*Z*)-4-[({4-amino-3-[(triisopropilsilil)óxi]benzil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4Z)-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-3-fluorfenil}amino)metileno]-6-(3-furil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-3-fluorfenil}amino)metileno]-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-3- fluorfenil}amino)metileno]-6-(4-fluorfenil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (78);

(4Z)-4-({[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(1H-pirrol-1-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

6-bromo-4-[(4-piridin-4-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-{[(4-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-{[(4-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

6-bromo-4-{[(4-hidróxi-5-metóxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-pirrol-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona;

N-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]benzamida;

N-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]-2-metilpropanamida;

(2*E*)-*N*-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]-2-metilbut-2-enamida;

(2*Z*)-3-cloro-*N*-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]acrilamida;

2-[(dimetilamino)metil]-*N*-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]acrilamida;

N-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]but-2-inamida;

N-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]prop-2-inamida;

N-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]propanamida;

N-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]acrilamida;

2-enoato de 2-[(2*E*)-but-2-enoilamino]-5-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)fenil (2*E*)-but;

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-3- fluorfenil}amino)metileno]-6-(4-metoxifenil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]piridin-3-il}amino)metileno]-6-(3-furil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(dimetilamino)-3-hidroxibenzil]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona;

6-bromo-4-{[4-(4-cloro-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-bromo-4-[(4-piridin-3-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

(4*Z*)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4propoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({6-[(2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-4-il]-5-metilpiridin-3-il}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(1-acetilpiperidin-4-il)fenil]amino}metileno)-6-(3- furil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

ácido 5-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)-2-propoxibenzóico;

5-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)-2-propoxibenzamida;

6-iodo-4-{[4-(1-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-4-[({6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-5-metilpiridin-3-il}amino)metileno]-6-(3-furil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-5-metilpiridin-3-il}amino)metileno]-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-5-metilpiridin-3-il}amino)metileno]-6-(4-metoxifenil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-metoxifenil)-4-[({4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenil}amino)-metileno]-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(2E)-4-(dimetilamino)-N-[2-hidróxi-4-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]but-2-enamida;

6-iodo-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-cicloexilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-iodo-4-{[4-(1-metil-pirrolidin-2-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-iodo-4-{[(4-hidróxi-5-metóxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[(4-hidróxi-5-propóxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-pirrol-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[(4-hidróxi-5-propóxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[(4-hidróxi-5-propóxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-bromo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-4-({[3-hidróxi-4-(propilamino)benzil]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona;

éster metílico do ácido D-1-{4-[(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzil}-pirrolidina-2-carboxílico;

D-4-{[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

D-4-({4-[2-(1-hidróxi-1-metil-etil)-pirrolidin-1-ilmetil]-fenilamino}-metileno)-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({3,5-diflúor-4-[(8aS)-hexaidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({3,5-diflúor-4-[(8aS)-hexaidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]fenil}amino)-metileno]-6-tien-3-iliso-quinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-3-(trifluormetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[(3R,5S)-4-(N,N-dimetilglicil)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)metileno]-6-(3-furil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-({4-[2-(1-hidróxi-etil)-pirrolidin-1-ilmetil]-fenilamino}-metileno)-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-iodo-4-({4-[2-(1-metóxi-etil)-pirrolidin-1-ilmetil]-fenilamino}-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

L-4-{[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

carboxilato de 4-(4-{[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}fenil)piperazina 1- terc-butila;

(4Z)-6-iodo-4-{[(4-piperazin-1-ilfenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)- diona;

(Z)-4-(((6-bromo-5-propoxipiridin-2-il)metilamino) metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[(3R,5S)-4-(N,N-dimetilglicil)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)metileno]-6-tien-3-iliso-quinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-3,5-difluorfenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3 (2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({3-flúor-4-[(8aS)-hexaidropirrol[1,2-a] pirazin-2(1H)-il]fenil}amino)-metileno]-6-tien-3-ilisoquino-lina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-3,5- difluorfenil}amino)metileno]-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (83);

N-[(4*Z*)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]a-crilamida;

(4Z)-6-iodo-4-({[4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-[({4-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-({[4-(4-propilpiperazin-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[4-(2-furilmetil)piperazin-1-il]fenil}amino)metileno]-6- iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[4-(3-furilmetil)piperazin-1-il]fenil}amino)metileno]-6- iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]fenil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)fenil]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-[({4-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-[({4-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[6-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)-6-tien-3- ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[4-(2-hidróxi-1-metiletil)piperazin-1-il]fenil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-[({4-[4-(2-metóxi-1-metiletil)piperazin-1-il]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-{[(4-{4-[2-(dimetilamino)-1-metiletil]piperazin-1-il}fenil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil}amino)metileno]-6- iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-({4-[1-(4-dimetilamino-but-2-enoil)-pirrolidin-2-il]-fenilamino}-metileno)-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4,5-diidro-3H-pirrol-2-il)-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(1,2,3,6-tetraidro-piridin-2-il)-fenilamino]-metileno}-6-tiofen-3-il-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[3-flúor-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)fenil]amino}-metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[3-flúor-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)fenil]amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[6-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[(3R,5S)-4-(N,N-dimetilglicil)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)metileno]-6-tien-3-iliso-quinolina-1,3(2H,4H)-diona;

carboxilato de 4-(5-{[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}piridin-2-il)piperazina-1- terc-butila;

(4Z)-6-iodo-4-{[(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-{[4-(2-etoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(2-dimetilaminometil-pirrolidin-1-il)-3-flúor-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-iodo-4-({[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)-6- iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({6-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)-6-(3-furil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)-6-(3-tienil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({6-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}amino)metileno]-6-(3-tienil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-{[4-(1-alil-pirrolidin-2-il)-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(1-alil-pirrolidin-2-il)-fenilamino]-metileno}-6-tiofen-3-il-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-tiofen-3-il-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-4-{[(4-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-{[(4-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-{[(5-amino-4-hidróxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-4-{[(4-{1-[3-(dimetilamino)propil]piperidin-4-il}fenil)amino]metileno}- 6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-{[3-flúor-4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-iodo-4-{[(5-oxo-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

N-(4-hidróxi-6-{[(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-piridin-3-il)-acrilamida;

1-(4-{[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}fenil)-*N*,*N*-dimetilpiperidina-4-carboxamida;

1-(4-{[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}fenil)piperidina-4-carboxamida;

ácido 1-(4-{[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}fenil)piperidina-4-carboxílico;

1-(4-{[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}fenil)-*N*-metóxi-*N*-metilpiperidina-4-carboxamida;

N-[2-(dimetilamino)etil]-1-(4-{[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}fenil)piperidina-4-carboxamida;

(4*Z*)-4-[({4-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]fenil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-6-iodo-4-[({4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

4-{[4-(2-etil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-bromo-4-{[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-tiofen-2-il-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-4-{[(4-{[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil]fenil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

6-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-{[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-({[5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(Z)-4-((5-bromopiridin-2-ilamino)metileno)-6-(1H-pirrol-1-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4*Z*)-4-({[2-flúor-6-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-4-[({4-[4-({[2-(dimetilamino)etil]amino}metil)piperidin-1-il]fenil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-4-({[2-hidróxi-6-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

4-[(4Z)-4-({[5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il]amino}metileno)-1,3-dioxo- 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]-2-furaldeído;

(4Z)-4-({[5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il]amino}metileno)-6-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-furil]isoqui-nolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-{[4-(1-metil-pirrolidin-2-il)-fenilamino]-metileno}-6-tiofen-2-il-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-furan-3-il-4-{[4-(1-metil-pirrolidin-2-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-bromo-1,1-dimetil-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

(4*Z*)-6-iodo-4-({[(1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-4-{[(4-{4-[(dimetilamino)metil]piperidin-1-il}fenil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-6-iodo-4-({[4-(4-{[metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino]metil}piperidin-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-4-{[(4-{4-[(etilamino)metil]piperidin-1-il}fenil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4Z)-4-({[2-flúor-6-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)-6-(3-furil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

6-furan-3-il-1,1-dimetil-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

(Z)-4-((5-bromopiridin-2-ilamino)metileno)-6-(1H-pirrol-1-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(Z)-6-iodo-4-((5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-ilamino)metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

éster terc-butílico do ácido 2-{4-[(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-pirrolidina-1-carboxílico;

6-iodo-4-[(4-pirrolidin-2-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-furan-3-il-4-{[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-({4-[1-(2-hidróxi-etil)-pirrolidin-2-il]-fenilamino}-metileno)-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(1-etil-pirrolidin-2-il)-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-furan-2-il-4-{[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-(2-furil)-4-{[(4-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona;

(4Z)-4-[({5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]piridin-2-il}amino)metileno]-6-(3-furil)isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]piridin-2- il}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

N-(4-hidróxi-6-{[(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-piridin-3-il)-propionamida;

6-iodo-4-{[(1-metil-4-oxo-5-propóxi-1,4-diidro-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-tiazol-2-il-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(1-etil-pirrolidin-2-il)-fenilamino]-metileno}-6-furan-3-il-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-4-({[6-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)-6-(1-metil-1H-pirrol-2-il)isoquinolina-1,3 (2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-({[2-(4-metilpiperazina-1-il)pirimidin-5-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-({[6-(4-metilpiperazina-1-il)piridazin-3-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[6-(4-metilpiperazina-1-il)piridazin-3-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-{[(5-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}piridin-2-il)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-{[(4-hidróxi-5-metóxi-pirimidin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-4-{[(4-{[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino}metileno)-6-(3-furil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-{[(4-{[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-{[4-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-({[2-(4-metilpiperazina-1-il)pirimidin-5-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]piridin-3-il}amino)metileno]-6-[5-(hidroximetil)-2-furil]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-({[5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-{[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

4-{[(2-hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-{[(4-{[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

5-[(4Z)-1,3-dioxo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]-2-furaldeído;

(Z)-4-(((6-bromo-5-propoxipiridin-2-il)metilamino)metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

6-furan-3-il-4-{[(2-hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(4-butil-3-hidróxi-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(5-hidróxi-2-iodo-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4*Z*)-4-({[2-flúor-6-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)-6-(3-furil)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

4-[(2-furan-2-il-5-hidróxi-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[(4'-flúor-2-hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[(4'-flúor-2-hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-furan-2-il-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-furan-2-il-4-{[(4-hidróxi-5-propóxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-furan-2-il-4-[(5-hidróxi-2-iodo-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-iodo-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(4-furan-2-il-3-hidróxi-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(4-furan-3-il-3-hidróxi-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-iodo-4-({[5-(4-metilpiperazina-1-il)pirazin-2-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-({[5-(4-metilpiperazina-1-il)pirazin-2-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-[(3-hidróxi-4-piridin-2-il-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[(6-hidróxi-5-propóxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-piridin-4-il-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-4-{[(4-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}-6-(4-fluorfenil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-{[(4-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}-6-(3-furil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[3-hidróxi-4-(1H-pirrol-1-il)benzil]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-[(3-hidróxi-4-piridin-3-il-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

N-[2-hidróxi-4-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]-2-furamida;

(4*Z*)-6-iodo-4-({[(2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridin-4-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-6-iodo-4-({[(2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridin-4-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

4-{[(3'-dimetilaminometil-2-hidróxi-bifenil-4-il-metil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(2-flúor-4-furan-3-il-5-hidróxi-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-4-({[3-hidróxi-4-(4-metilpiperazina-1-il)benzil]amino}metileno)-6- iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-({[4-hidróxi-5-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-piridin-2-ilmetil]-amino}-metileno)-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-4-[({3-hidróxi-4-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]benzil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-{[(4-hidróxi-5-fenil-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4*Z*)-4-[({[1-(3-furil)-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il]metil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

N1-[2-hidróxi-4-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]-N2,N2-dimetilglicinamida;

(4Z)-{[(5-furan-3-il-4-hidróxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-terc-butil-4-[(2-furan-3-il-5-hidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-terc-butil-4-[(4-furan-3-il-3-hidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4*Z*)-6-iodo-4-({[(1-butil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

6-terc-butil-4-{[(4-hidróxi-5-propóxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-terc-butil-4-{[(4-hidróxi-5-fenil-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-terc-butil-4-{[(5-furan-3-il-4-hidróxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-terc-butil-4-[({[1-(3-furil)-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il]metil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

6-terc-butil-4-[(2-flúor-4-furan-3-il-5-hidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-terc-butil-4-[(4-furan-3-il-3-hidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-ciclopentil-4-[(4-furan-3-il-3-hidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-ciclopentil-4-{[(5-furan-3-il-4-hidróxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-ciclopentil-4-{[(4-hidróxi-5-propóxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-iodo-4-[({[2-oxo-1-(3-tienil)-1,2-diidropiridin-4-il]metil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-[({[2-oxo-1-(3-tienil)-1,2-diidropiridin-4-il]metil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida;

4-[(2-trifluormetóxi-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

ácido 3-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]- benzóico;

N-(2-dietilamino-etil)-4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzamida;

4-{[2-(3,4-diidróxi-fenil)-etilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(4-amino-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

ácido N-{4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-oxalâmico;

4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzamidina;

ácido {4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenilsulfanil}- acético;

4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-N-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzenossulfonamida;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[2-(1H-benzoimidazol-2-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

ácido 3-[N'-(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-hidrazino]- benzóico;

N-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzenossulfonamida;

N-{4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-N-metil-acetamida;

{4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila;

4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-N-(5-metil-isoxazol-3-il)-benzenossulfonamida;

ácido 3-{4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}- acrílico;

ácido 4-{4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-butírico;

4-[(4-hidróxi-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

ácido 4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-2-hidróxi- benzóico;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

ácido 2-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-5-hidróxi-benzóico;

ácido 5-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-2-hidróxi- benzóico;

4-{[2-(3,4-diidróxi-fenil)-2-hidróxi-etilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(2,6-diidróxi-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

ácido 3-(3,4-diidróxi-fenil)-2-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-propiônico;

ácido 3-(3,4-diidróxi-fenil)-2-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-propiônico;

4-[(2,4-diidróxi-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(8-hidróxi-quinolin-5-ilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(5-cloro-2-hidróxi-4-nitro-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-({4-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino}-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-({4-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino}-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-amino-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(4-dietilaminometil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-({4-[(ciclopropilmetil-propil-amino)-metil]-fenilamino}-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-({4-[(cicloexil-metil-amino)-metil]-fenilamino}-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-aminometil-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(3-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido tiofeno-2-sulfônico;

3-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido propano-2-(sulfônico;

N-(3-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-metanossulfonamida;

(3-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido 2,2,2-triflúor-etanossulfônico;

(3-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido etanossulfônico;

(3-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido propano-1-sulfônico;

N-(3-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-acetamida;

(3-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido ciclopropanocarboxílico;

(3-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido ciclobutanocarboxílico;

(4-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido tiofeno-2-sulfônico;

N-(4[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-metanossulfonamida;

N-(4{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-C-fenil-metanossulfonamida;

(4{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido 2,2,2-triflúoretanossulfônico;

(4{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido propano-1-sulfônico;

N-(4{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-3-metil-butiramida;

4-[(3,4-diidróxi-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4-{4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-piperazin-1-il)-acetonitrila;

4-{[4-(4-alil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-({4-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino}-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-({4-[4-(2-dietilamino-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino}-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-ciclobutilmetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[3-(2,2,2-triflúor-etilamino)-benzilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(4-metilamino-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzilamida do ácido 2,2,2-triflúor-etanossulfônico;

4-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-N-etil-benzenossulfonamida;

4-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-N-piridin-3-ilmetil-benzenossulfonamida;

6-dietilamino-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(1,3-diidro-isoindol-2-il)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-[bis-(3,3,3-triflúor-propil)-amino]-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

N-{4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzil}-metanossulfonamida;

4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzilamida do ácido etanossulfônico;

4-[(4-dipropilaminometil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(3-hidróxi-piperidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(4-{[(2-metóxi-etil)-metil-amino]-metil}-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-(piridin-4-ilaminometileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(5-hidróxi-naftalen-1-ilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-fenil-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-furan-2-il-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(3-fenil-propenil)-4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

{4-[(6-naftalen-1-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila;

{4-[(6-naftalen-2-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila;

{4-[(1,3-dioxo-6-quinolin-8-il-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila;

{4-[(6-benzofuran-2-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila;

{4-[(6-benzo[b]tiofen-2-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila;

{4-[(6-benzo[b]tiofen-3-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila;

(4-{[6-(1H-indol-5-il)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[1,3-dioxo-6-(1H-pirrol-2-il)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[1,3-dioxo-6-(1H-pirrol-3-il)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

4-{[(6-naftalen-2-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida;

4-{[(1,3-dioxo-6-quinolin-8-il-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida;

4-{[(6-benzofuran-2-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida;

4-{[(6-benzo[b]tiofen-2-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida;

4-{[(6-benzo[b]tiofen-3-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida;

4-({[6-(1H-indol-5-il)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[1,3-dioxo-6-(1H-pirrol-2-il)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[1,3-dioxo-6-(1H-pirrol-3-il)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-naftalen-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-naftalen-2-il-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-quinolin-8-il-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-benzofuran-2-il-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-benzo[b]tiofen-2-il-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-benzo[b]tiofen-3-il-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(1H-indol-5-il)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(1H-pirrol-2-il)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4-{[1,3-dioxo-6-(2-piridin-2-il-vinil)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[1,3-dioxo-6-(2-piridin-4-il-vinil)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

{4-[(1,3-dioxo-6-estiril-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila;

(4-{[6-(2-imidazol-1-il-vinil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

4-({[1,3-dioxo-6-(2-piridin-2-il-vinil)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[1,3-dioxo-6-(2-piridin-4-il-vinil)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-{[(1,3-dioxo-6-estiril-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida;

4-({[1,3-dioxo-6-(2-pirazin-2-il-vinil)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(2-cicloexil-vinil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(3-imidazol-1-il-propenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(2-imidazol-1-il-vinil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-[({6-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-vinil]-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil}-amino)-metil]-benzenossulfonamida;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3-fenil-propenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-naftalen-2-il-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-piridin-2-il-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-piridin-4-il-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(2-cicloexil-vinil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3-imidazol-1-il-propenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3-piperazin-1-il-propenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-imidazol-1-il-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-naftalen-2-il-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-benzofuran-2-il-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-benzo[b]tiofen-2-il-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(1H-indol-5-il)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-(1H-pirrol-2-il)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-(1H-pirrol-3-il)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-(2-naftalen-2-il-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-(2-piridin-2-il-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-(2-piridin-4-il-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-estiril-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-(2-pirazin-2-il-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(3-imidazol-1-il-propenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(2-imidazol-1-il-vinil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-vinil]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(4-metóxi-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(2-metóxi-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(2-flúor-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-ácido benzóico;

3-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-ácido benzóico;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-(4-trifluormetil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(4-acetil-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(4-cloro-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(3-cloro-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(2-cloro-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-p-tolil-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-m-tolil-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-o-tolil-4H-isoquinolina-1,3-diona;

3-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-benzonitrila;

6-bifenil-4-il-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-bifenil-3-il-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

ácido 3-[4-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-fenil]-acrílico;

ácido 3-[3-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-fenil]-acrílico;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-(4-metilsulfanil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4-{[6-(4-metóxi-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[6-(3-metóxi-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[6-(2-metóxi-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[6-(4-flúor-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[6-(3-flúor-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[6-(2-flúor-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

ácido 4-{4-[(4-cianometil-fenilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzóico;

ácido 3-{4-[(4-cianometil-fenilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzóico;

(4-{[1,3-dioxo-6-(4-trifluormetil-fenil)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[6-(4-acetil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[6-(2-acetil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[6-(4-cloro-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[6-(3-cloro-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[6-(2-cloro-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

{4-[(1,3-dioxo-6-p-tolil-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila;

{4-[(1,3-dioxo-6-m-tolil-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila;

{4-[(1,3-dioxo-6-o-tolil-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila;

4-{4-[(4-cianometil-fenilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzonitrila;

3-{4-[(4-cianometil-fenilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzonitrila;

{4-[(6-bifenil-4-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila;

{4-[(6-bifenil-3-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila;

(4-{[6-(4-isopropil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[6-(4-metilsulfanil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

6-(3-hidróxi-propenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-[2-(4-amino-fenil)-vinil]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

ácido 4-[2-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-vinil]-benzóico;

4-[2-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-vinil]-benzenossulfonamida;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-[2-(4-trifluormetil-fenil)-vinil]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(3,4-diidróxi-but-1-enil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-[2-(4-flúor-fenil)-vinil]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-[2-(4-metóxi-fenil)-vinil]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-imidazol-1-il-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-imidazol-1-il-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-piridin-2-il-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-[2-(4-dimetilaminometil-fenil)-vinil]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-({[6-(3-metóxi-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(4-flúor-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(3-flúor-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(2-flúor-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

ácido 4-{1,3-dioxo-4-[(4-sulfamoil-benzilamino)-metileno]-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzóico;

ácido 3-{1,3-dioxo-4-[(4-sulfamoil-benzilamino)-metileno]-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzóico;

4-({[1,3-dioxo-6-(4-trifluormetil-fenil)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[1,3-dioxo-6-(3-trifluormetil-fenil)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[1,3-dioxo-6-(2-trifluormetil-fenil)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(4-acetil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(3-acetil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(2-acetil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(4-cloro-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(3-cloro-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(2-cloro-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-{[(1,3-dioxo-6-p-tolil-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida;

4-{[(1,3-dioxo-6-m-tolil-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida;

4-{[(1,3-dioxo-6-o-tolil-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida;

4-({[6-(4-ciano-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(3-ciano-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-{[(6-bifenil-4-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida;

4-{[(6-bifenil-3-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida;

ácido 3-(4-{1,3-dioxo-4-[(4-sulfamoil-benzilamino)-metileno]-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-fenil)-acrílico;

ácido 3-(3-{1,3-dioxo-4-[(4-sulfamoil-benzilamino)-metileno]-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-fenil)-acrílico;

4-({[6-(4-isopropil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(3-isopropil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(4-metilsulfanil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-metóxi-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3-metóxi-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-metóxi-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-flúor-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3-flúor-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-flúor-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

ácido 4-{4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzóico;

ácido 3-{4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzóico;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-trifluormetil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3-trifluormetil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-trifluormetil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(4-acetil-fenil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(3-acetil-fenil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(2-acetil-fenil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(4-cloro-fenil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(3-cloro-fenil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(2-cloro-fenil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-p-tolil-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-m-tolil-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-o-tolil-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzonitrila;

3-{4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzonitrila;

6-bifenil-4-il-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-bifenil-3-il-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

ácido 3-(4-{4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-fenil)-acrílico;

ácido 3-(3-{4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-fenil)-acrílico;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-isopropil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3-isopropil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-metilsulfanil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-metilsulfanil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-[2-(2-dietilamino-etóxi)-vinil]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

ácido 5-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-pent-4-enóico;

6-(4-hidróxi-but-1-enil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(5-hidróxi-pent-1-enil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(6-hidróxi-hex-1-enil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-[3-(2-hidróxi-etóxi)-propenil]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-[3-(2,4-dioxo-imidazolidin-1-il)-propenil]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-[3-(2-hidróxi-fenil)-propenil]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

2-metil-3-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-but-2-enenitrila;

{4-[2-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-vinil]-fenil}-acetonitrila;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-[3-(2-hidróxi-3-metóxi-fenil)-propenil]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

[4-(2-{4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-vinil)-fenil]-acetonitrila;

6-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(4-dimetilamino-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(4-hidroximetil-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

ácido 3-[4-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-fenil]-propiônico;

6-(3-amino-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(2,4-dicloro-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3,4-dimetóxi-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2,4-dimetóxi-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3,4,5-trimetóxi-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-dimetilamino-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-hidroximetil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-trifluormetóxi-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

ácido 3-(4-{4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-fenil)-propiônico;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3-nitro-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(3-amino-fenil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

N-(3-{4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-fenil)-acetamida;

6-(2,4-dicloro-fenil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-piridin-4-il-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-estiril-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-[3-(2,4-dioxo-imidazolidin-1-il)-propenil]-4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-[3-(2-hidróxi-3-metóxi-fenil)-propenil]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-ciclopentilidenometil-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-[2-(4-nitro-fenil)-vinil]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-furan-2-il-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-fenil-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-fenil-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-metóxi-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-naftalen-2-il-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-(1H-indol-5-il)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-(1H-pirrol-2-il)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-furan-2-il-4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-6-(1H-pirrol-2-il)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{1,3-dioxo-4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzonitrila;

6-(4-hidroximetil-fenil)-4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

7-bromo-4-[(4-metóxi-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

7-bromo-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

6-[1-(2-metóxi-etil)-1H-pirrol-3-il]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-bromo-4-[(4-metóxi-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

8-bromo-4-[(4-metóxi-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

6-bromo-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

8-bromo-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

6-bromo-4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

8-bromo-4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

7-bromo-4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-7-tiofen-2-il-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

4-[(4-metóxi-fenilamino)-metileno]-7-(1H-pirrol-2-il)-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

4-[(4-metóxi-fenilamino)-metileno]-7-(1H-pirrol-3-il)-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

2-[5-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-indol-1-il]-acetamida;

6-[1-(2-dietilamino-etil)-1H-indol-5-il]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

2-[3-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-pirrol-1-il]-acetamida;

6-[1-(2-dietilamino-etil)-1H-pirrol-3-il]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[3-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-pirrol-1-il]-butironitrila;

7-cloro-4-[(3-hidróxi-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

4-[(7-cloro-3-oxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzamidina;

7-metil-4-[(4-morfolin-4-il-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

4-[(3-hidróxi-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

4-[(4-piperidin-1-il-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

4-[(7-bromo-3-oxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzamidina;

7-bromo-4-[(3-hidróxi-4-metóxi-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

7-bromo-4-{[4-(2-hidróxi-etil)-fenilamino]-metileno}-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[metil(2-pirrolidin-1-iletil) amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-B-bromo-4-[({4-[metil(2-piperidin-1-iletil) amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[{2-[butil(metil)amino]etil} (metil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[2-(dimetilamino)etóxi]fenil} amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-{[(2-metil-2,3-diidro-1*H*-isoindol-5-il)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-({[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]amino} metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-{[(4-{metil[2-(4-metilpiperazina-1-il)etil]amino}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[metil(2-morfolin-4-iletil) amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

acetato de 6-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidro-isoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-ila;

ciclopropanocarboxilato de 6-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-ila;

(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[3-(dimetilamino)propil]fenil} amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(metoxiamino)propil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[(1-metilpirrolidin-3-il)óxi]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona;

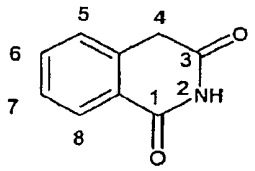
6-bromo-1,1-dimetil-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

6-furan-3-il-1,1-dimetil-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona; e

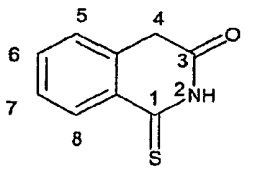
(4Z)-1,2-diacetil-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}-1,4-diidrocinolin-3(2H)-ona;

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

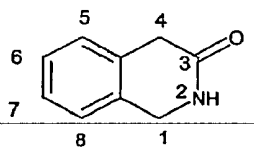
Os compostos desta invenção são certos isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-dionas, 1-tioxo-1,4-diidro-2*H*-isoquinolina-3-onas e 1,4-diidro-3(2*H*)-isoquinolonas substituídos contendo compostos que são particularmente usados em uma modalidade da invenção para o tratamento de câncer. Os sistemas de anel isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona, 1-tioxo-1,4-diidro-2*H*-isoquinolina-3-ona, e 1,4-diidro-3(2*H*)-isoquinolona serão numerados da maneira indicada nas fórmulas:



isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona



1-tioxo-1,4-diidro-2H-isoquinolina-3-ona



1,4-diidro-3(2H)isoquinolina

Os termos usados nesta especificação podem ter seus significados ordinários na tecnologia, o significado no contexto da invenção, e o significado no contexto específico onde cada termo é usado. Certos termos são discutidos a seguir, ou em outro lugar na especificação, para fornecer orientação adicional ao médico na descrição dos compostos, composições e métodos da invenção, e como fazê-las e usá-las. Além disso, deve-se observar que a mesma coisa pode ser dita em mais de que uma maneira. Conseqüentemente, linguagem alternativa e sinônimos podem ser usados para qualquer um ou mais dos termos discutidos aqui, e não deve ser considerado nenhum significado especial se o termo é ou não elaborado ou discutido aqui. O uso de exemplos em qualquer lugar desta especificação, incluindo exemplos de quaisquer termos discutidos aqui, é apenas ilustrativo, e de nenhum modo limita o escopo e significado da invenção ou de qualquer termo exemplificado. Da mesma maneira, a invenção não está limitada aos exemplos apresentados.

"Cerca de" ou *"aproximadamente"* devem no geral significar dentro de 20 porcento, mas pode ser menos, tal como dentro de 10 porcento, ou dentro de 5 porcento de um dado valor ou faixa.

AcCl é algumas vezes usado para o nome químico "cloreto de acetila".

Ac_2O é algumas vezes usado para o nome químico "anidrido acético".

"Acila" denota um radical da fórmula -(C=O) alquila ou -(C=O) perfluoralquila em que o alquila radical

ou perfluoralquila radical é 1 a 7 átomos de carbono; alguns exemplos incluem mas sem limitações, acetila, propionila, butirila, trifluoracetila.

Alquenila refere-se a grupos alifáticos insaturados análogos em comprimento e possível substituição com os alquilas aqui descritos, mas que contêm pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Alquenila pode ser usado sinonimamente com o termo olefina e inclui alquilidenos e inclui tanto cadeias de carbono retas quanto ramificadas de 2-6 átomos de carbono em todos os isômeros configuracionais possível, por exemplo, *cis* e *trans*, e inclui etenila, 3-hexen-1-il e similares. Grupos alquenila exemplares incluem etenila, propenila, 1,4-butadienila, 3-hexen-1-il e similares opcionalmente substituídos com fenila ou fenila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes preferivelmente de um dos três substituintes independentemente selecionados de alquila, alcóxi, peraloalquila, halogênio, nitro, hidróxi, amino, carbóxi, carboxialquila, alquilamino e dialquilamino, tioalquila, alcoxicarbonila e acila.

O termo "alquinila" refere-se a grupos alifáticos insaturados análogos em comprimento e possível substituição com os alquilas aqui descritos, mas que contêm pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono, respectivamente. Substituições análogas podem ser feitas por grupos alquenila e alquinila para produzir, por exemplo, alquenilaminas, alquinilaminas, alquenilamidas, alquinilamidas, alqueniliminas, alquiniliminas, tioalquenilas, tioalquinilas, alqueni-

las substituído por carbonila ou alquinilas, alquenoxilas, alquinoxilas, metaloalquenilas e metaloalquinilas. A porção alquenila dos substituintes alquenila, alquenoiloximetila, alqueniléxi, alquenilsulfonamido, incluem tanto cadeia reta bem como cadeias de carbono ramificadas e um ou mais sítios de insaturação. O termo "aralquila", da maneira aqui usada, refere-se a um grupo alquila substituído com grupo arila (por exemplo, um grupo aromático ou heteroaromático).

Alcóxi significa um grupo alquil-O. Grupos alcóxi exemplares incluem metóxi, etóxi, *n*-propóxi, *i*-propóxi, *n*-butóxi, *t*-butóxi e poliéteres incluindo $-O-(CH_2)_2OCH_3$.

O termo "alquila" refere-se ao radical de grupos alifáticos saturados, incluindo grupos alquila de cadeia reta, grupos alquila de cadeia ramificada, grupos cicloalquila (alicíclicos), grupos cicloalquila substituídos por alquila, e grupos alquila substituídos por cicloalquila. Em uma modalidade, um alquila de cadeia reta ou cadeia ramificada tem 12 ou menos átomos de carbono em sua espinha dorsal. O termo "alquila" pode ser usado sozinho ou como parte de um nome químico como, por exemplo, em "trialquilortoformato". A porção alquila dos substituintes alquila, alcóxi, alcanoilóxi, alcoximetila, alcanoiloximetila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquilsulfonamido, carboalcóxi, carboalquila, alcanoilamino aminoalquila, alquilaminoalquila, N,N-dicicloalquilaminoalquila, hidróxialquila, e alcoxialquila incluem tanto cadeia reta bem como cadeias de carbono ramificadas. Além disso, o termo "alquila" da maneira usada pela especificação e reivindi-

cações deve incluir tanto "alquilas insubstituídos" quanto "alquilas substituídos", o último dos quais refere-se a frações alquila tendo substituintes que substituem um hidrogênio em um ou mais carbonos da espinha dorsal do hidrocarboneto.

Alquilamino pode ser definido como um átomo de nitrogênio substituído com um alquila de 1 a 12 átomos de carbono.

O termo "arila" inclui anel único de 4-, 5-, 6-, 7- e 10-membros ou fração carbocíclica aromática policíclica fundida tendo dois ou mais anéis nos quais dois ou mais carbonos são comuns ao dois anéis vizinhos. Grupos arila têm 6 a 14 átomos de carbono e incluem, por exemplo, fenila e arila bicíclica, por exemplo, naftila. Os anéis aromáticos podem ser opcionalmente independentemente mono-, di-, tri- ou tetrasubstituídos. Substituintes são selecionados do grupo que consiste em, halogênio, azida, alquila, aralquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, hidroxila, amino, nitro, sulfidrila, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonila, carboxila, silila, éter, alquiltio, sulfonila, sulfonamida, cetona, aldeído, éster, heterociclila, frações aromáticas ou heteroaromáticas e -CN. O anéis fundidos exigem pelo menos um dos anéis carbocíclicos para serem aromáticos, por exemplo, os outros anéis podem ser cicloalquilas, cicloalquenilas, cicloalquinilas, e/ou arilas.

Os compostos desta invenção podem conter um átomo de carbono assimétrico e alguns dos compostos desta invenção podem conter um ou mais centros assimétricos e podem assim

dar origem a estereoisômeros, tais como enantiômeros e diastereômeros. Os estereoisômeros da invenção em questão são nomeados de acordo com o Cahn-Ingold-Prelog System. Embora mostrado sem relação a estereoquímica nas fórmulas, a presente invenção inclui todos os o estereoisômeros individuais possíveis; bem como as misturas racêmicas e outras misturas de Estereoisômeros R e S (misturas escalêmicas que são misturas de quantidades desiguais de enantiômeros) e sais farmaceuticamente aceitáveis destas. Deve-se notar que estereoisômeros da invenção tendo a mesma configuração relativa em um centro quiral podem, no entanto, ter diferentes designações R e S dependendo da substituição no centro quiral indicado.

Substituinte azacicloalquil-N-alquila refere-se a um heterociclo monocíclico que contém um átomo de nitrogênio no qual é substituído um radical alquila de cadeia reta ou ramificada. Um substituinte morfolino-N-alquila é um anel morfolina substituído no átomo de nitrogênio com um radical alquila de cadeia reta ou ramificada. Um substituinte piperidino-N-alquila é um anel piperidina substituído em um dos átomos de nitrogênio com um radical alquila de cadeia reta ou ramificada. Um substituinte N-alquil-piperidino-N-alquila é um anel piperidina substituído em um dos átomos de nitrogênio com um grupo alquila de cadeia reta ou ramificada e nos outros átomos de nitrogênio com um radical alquila de cadeia reta ou ramificada.

O termo "base" refere-se a qualquer composto que produz íons de hidroxila em solução aquosa; e que reage com

um ácido para formar água e um sal. Nos esquemas aqui apresentados a base pode ser selecionada de um catalisador, um ligante, Cs_2CO_3, KOt-Bu, e *t*-BuOK.

O termo "carbonila" representa o radical -C=O.

CDI é algumas vezes usado para o nome químico "1,1'-carbonildiimidazol".

O termo "ciano" representa o radical -CN.

Cicloalquila significa um carbociclo simples tendo um anel saturado tendo de 3 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos alquila independentemente selecionados de 1 a 12 átomos de carbono. Anéis cicloalquila exemplares incluem, mas sem limitações, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e adamantila. Anéis cicloalquila podem conter heteroátomos e serem chamados um cicloeteroalquila.

Dialquilamino é definido como um átomo de nitrogênio di-substituído com um alquila de 1 a 12 átomos de carbono.

DME é algumas vezes usado para o nome químico "1,2-dimetoxietano".

DMAP é algumas vezes usado para o nome químico "4-N,N-dimetilaminopiridina".

DMF-acetal é algumas vezes usado para o nome químico "N,N- dimetilformamida acetal".

Os compostos desta invenção um "grupo divalente" como um grupo de ligação, por exemplo, $-CH_2CH_2-$.

Et_3N é algumas vezes usado para o nome químico "trietilamina".

Quando se refere a tempo nos processos do exemplo e intermediários, o símbolo "h" ou "H" significa "hora(s)".

O termo "halogênio" refere-se a um átomo de flúor, cloro, bromo, ou iodo.

O termo "heteroarila" refere-se a uma estrutura de anel de 4 a 10 membros, cuja estrutura de anel inclui um a quatro heteroátomos selecionados de O, N e S. Heteroarilas incluem, mas sem limitações, acridina, benzofurano, benzotiofeno, benzimidazol, benzotriazol, benzotiazol, benzoxazol, benzisoxazol, 1,2-benzopirano, cinolina, carbazol, cromeno, furano, furazano, isotiazol, isoxazol, indolizina, isoindol, indol, indazol, imidazol, isobenzofurano, isoquinolina, 2,3-diidroindol, isoindazol, morfolina, naftiridina, 1,8-naftiridina, oxazol, oxolano, ftalazina, pirido[3,2-b]piridina, pirido[3,4-b]piridina, pirido[4,3-b]piridina, pirido[2,3-d]pirimidina, purina, e pteridina, perimidina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, fenoxatiina, fenantridina, piperidina, piperazina, pteridina, purina, pirazol, pirano, piridina, pirazina, piridazina e pirimidina, pirrol, pirrolidina, quinazolina, quinolizina, quinolina, quinoxalina, tiolano, tiofeno, tiazol, triazol, tiantreno, tetraidroquinolina, xanteno, e similares. Em uma modalidade, heteroarila é um sistema de anel heteroarila de 5 - 10 membros tendo um ou dois anéis e tendo até quatro membros do anel selecionados de O, N, e S. Um heteroarila pode formar um sistema de anel heterocíclico de um a três anéis fundidos, nos quais pelo menos um anel pode ter um caráter aromático e conter 1 a 4

heteroátomos iguais ou diferentes selecionado do grupo que consiste em S, N, e O. Os anéis restantes do sistema de anel pode ser totalmente insaturado, parcialmente saturado, ou totalmente saturado. O heteroarila pode ser independentemente substituído em uma ou mais posições. Em uma modalidade, heteroarila pode também ser heteroarila bicíclico tendo dois anéis fundidos. Uma estrutura de anel de seis membros tendo 1 a 4 heteroátomos é preferida.

Heterociclila ou heterocíclico refere-se a um radical monocíclico saturado ou parcialmente insaturado contendo preferivelmente 3 a 8 átomos do anel selecionados de carbono, nitrogênio, oxigênio e enxofre. Um anel tendo seis átomos dos anéis é preferido. Heterociclos podem incluir 2 ou 3 anéis fundidos. Exemplos específicos incluem, mas sem limitações, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-dióxido, piperidina, piperazina, pirrolidina, aziridina, oxirano, tetraidrotiofeno, tetraidrofurano, 1,2-pirano, 1,4-pirano, dioxano, 1,3-dioxolano, diazabiciclo[2.2.1]heptano e tetraidropirano. O anel heterociclila pode ser oxidado em um átomo de nitrogênio tri-substituído para fornecer o N-óxido correspondente, tal como N-etilpiperazina-N-óxido, ou o anel heterociclila pode conter um grupo carbonila em um dos átomos de carbono, tal como pirrolidinona, piridina e pirona. Piridina e pirona são preferidos. O heteroarila pode ser oxidado em um átomo de nitrogênio para fornecer o N-óxido correspondente, tal como piridina-N-óxido ou quinolina-N-óxido. O heteroarila pode também ser oxidado em um átomo de nitrogênio tri-substituído

para fornecer o N-óxido correspondente, tal como N-etilpiperazina-N-óxido.

Em uma outra modalidade o heteroarila pode conter um grupo carbonila em um dos átomos de carbono, tal como pirrolidinona, 1,3,4-oxadiazol-2-ona, ou 2-indanona.

O termo "heteroátomo" da maneira aqui usada significa um átomo de qualquer elemento sem ser carbono ou hidrogênio e inclui, por exemplo, nitrogênio, oxigênio, enxofre, fósforo, e selênio.

Im é algumas vezes usado para o nome químico "imidazol".

iPrHCl é algumas vezes usado para o nome químico "cloreto de 1,3-bis(2,6-di-i-propilfenil)-4,5-diidroimidazônio".

O último "J" é usado nos esquemas para simbolizar Cl, Br, ou I.

LAH é algumas vezes usado no lugar do nome químico "hidreto de alumínio e lítio".

LDA é algumas vezes usado para o nome químico "lítio diisopropilamida".

LG é algumas vezes usado para o termo "grupo abandonador". Exemplos de grupos abandonadores são Cl, Br, I, OTf, OMs, OTs.

MDS é algumas vezes usado no lugar do nome químico "1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano".

MeI é algumas vezes usado para o nome químico "iodeto de metila".

MOM é algumas vezes usado no lugar do termo "metoximetila".

MS é algumas vezes usado para significar "espectroscopia de massa" ou "espectro de massa".

Ms é algumas vezes usado para significar o composto "metanossulfonila".

Halogênio é definido como I, Br, Cl, F.

OTf é algumas vezes usado para o nome químico "trifluormetanossulfonato".

$Pd_2(dba)_3$ é algumas vezes usado para o nome químico "tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (O)".

PPh_3 é algumas vezes usado para o nome químico "trifenilfosfino".

Fenila da maneira aqui usada refere-se a um anel aromático de 6-membros. O termo fenóxi representa o radical PhO, uma forma de fenol. Um fenol é um hidróxido de arila. Ambos os termos podem ser usados sozinhos ou em conjunto com termos aqui descritos, tal como, tiofenóxi ou fenilamino.

Com propósitos desta invenção "PEG" é qualquer polietileno glicol da fórmula $-(OCH_2CH_2)_rOCH_3$ onde r é 2 a 1.800.

Material de partida é periodicamente referido como "SM" nos procedimentos para os intermediários e exemplos.

Um "anel espirocíclico" é um composto orgânico tendo 2 anéis unidos por um átomo de carbono comum a ambos.

O termo "substituído" é contemplado incluir todos substituintes permissíveis de compostos orgânicos. Em um amplo aspecto, os substituintes permissíveis de compostos

orgânicos incluem substituintes aromáticos e não aromáticos, carbocíclicos e heterocíclicos ramificados e não ramificados acíclicos e cíclicos de compostos orgânicos. Os substituintes permissíveis podem ser um ou mais e iguais ou diferentes for compostos orgânicos apropriados. Com propósitos desta invenção, os heteroátomos tal como nitrogênio podem ter substituintes de hidrogênio e/ou qualquer substituinte permissível de compostos orgânicos aqui descritos que satisfaçam as valências dos heteroátomos. Deve-se entender que "substituição" ou "substituído com" inclui a condição implícita de que tal substituição esteja de acordo com a valência permitida do átomo substituído e do substituinte, no qual a substituição resulte em um composto estável, por exemplo, que não sofre transformação espontaneamente tais como por ré-arranjo, ciclização, eliminação, etc. Exemplos de possível substituintes incluem, mas sem limitações, halogênio, alquila, aralquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, hidroxila, amino, nitro, sulfidrila, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonila, carboxila, silila, éter, alquiltio, sulfonila, acila, aldeído, éster, um cicloeteroalquila, uma fração aromática ou heteroaromáticas, -CN.

TBDMS ou TBS são algumas vezes usados para o nome químico "terc-butildimetilsilila".

TFA é algumas vezes usado para significar o composto "ácido trifluoracético".

TLC é algumas vezes usado para significar o termo "cromatografia de camada delgada".

THF é algumas vezes usado para o nome químico "tetraidrofurano".

Tri-alquilsilila aplica-se a alquila (da maneira aqui anteriormente definida) derivados do grupo sililа, (alquila)$_3$Si, em que cada alquila pode ser igual ou diferente.

Ts é algumas vezes usado para o nome químico "p-toluenossulfonila".

"Inibição" refere-se a um método de colocar em contato uma célula com uma quantidade de um composto da invenção efetivo para diminuir ou impedir câncer. A célula pode ser uma célula mamífera e mais especificamente uma célula humana. A célula pode também ser uma célula bacteriana tal como, por exemplo, *E.coli*. A célula pode incluir qualquer célula que pode ser isolada e inclui, por exemplo, uma célula neuronal, uma célula endotelial, uma célula glial, uma célula microglial, uma célula de músculo macio, uma célula somática, uma célula da medula óssea, uma célula do fígado, uma célula intestinal, uma célula germinal, um miócito, um fagócito mononuclear, uma célula endotelial, uma célula tumoral, uma célula do linfócito, uma célula mesangial, uma célula epitelial retinal, uma célula vascular retinal, uma célula ganglial ou uma célula-tronco. A célula pode ser uma célula normal, uma célula ativada, uma célula neoplástica, uma célula doente, ou uma célula infectada.

Com propósitos desta invenção, um "neoplasma" é usado intercambiavelmente com "câncer" e é definido como

células selecionadas, por exemplo, da mama, rim, bexiga, boca, laringe, esôfago, estômago, cólon, ovário, pâncreas, cérebro, osso, próstata e pulmão. A célula é uma que tem uma morfologia não encontrada na maioria das células de um mamífero. Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método de inibir o neoplasma.

A presente invenção dessa forma fornece a um mamífero (incluindo um humano), uma composição farmacêutica que compreende um composto desta invenção em combinação ou associação com um veículo farmaceuticamente aceitável. O composto desta invenção pode também ser administrado sozinho ou em combinação com outros compostos ou terapias terapeuticamente efetivos para o tratamento ou prevenção do neoplasma.

Em uma modalidade, a administração de uma quantidade efetiva de um composto da Fórmula (I) e em combinação uma quantidade efetiva de um outro agente anticancerígeno terapeuticamente efetivo inibe a resistência de um câncer no composto da Fórmula (I) e/ou os outros agentes anticancerígenos. Em uma modalidade, o câncer é um tumor sólido.

Em uma outra modalidade, outros agentes anti-cancerígenos usados nos métodos e composições da presente invenção incluem, mas sem limitações, compostos ou medicamentos terapeuticamente efetivos nas listas seguintes ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Nitrogênio mostarda: ciclofosfamida, Ifosfamida, Trofosfamida, Clorambucila;

Nitrosouréias: Carmustina (BCNU), Lomustina (CCNU)

Alquilsulfonatos: Busulfan, Treosulfan;

Triazenos: Dacarbazina, Procarbazina, Temozolomida;

Complexos de platina: Cisplatina, Carboplatina, Aroplatina, Oxaliplatina;

Alcalóides da Vinca: Vincristina, Vinblastina, Vindesina, Vinorelbina

Taxanos: Paclitaxel, Docetaxel;

Epipodofilinas: Etoposídeo, Teniposídeo, Topotecano, Irinotecano, 9-aminocamptotecina, Camptotecina;

Inibidores de DNA Topoisomerase, Crisnatol;

Mitomicinas: Mitomicina C;

inibidores de DHFR: Metotrexato, Trimetrexato;

Inibidores IMP deidrogenase: ácido micofenólico, Tiazofurina, Ribavirina, EICAR;

Inibidores da Ribonuclotídeo redutase: hidroxiuréia, Deferoxamina;

Análogos de uracila: 5-fluoruracila, Fluoxuridina, Doxifluridina, Ralitrexed;

Análogos de citosina: Citarabina, Citosina arabinosídeo, Fludarabina, Gemcitabina, Capecitabina;

Análogos de purina: Mercaptopurina, Tioguanina, O-6-benzilguanina;

Antimetabólitos de DNA: 3-HP, 2´-deóxi-5-fluorouridina, 5-HP, alpha-TGDR;

Antimetabólitos de DNA: glicinato de afidicolina, ara-C, 5-aza-2´-deoxicitidina, beta-TGDR, ciclocitidina,

guanazol, inosina glicodialdeído, macebecina II, Pirazoloimidazol;

Anti-estrógeno: Tamoxifeno, Raloxifeno, Megestrol;

Agonistas LHRH: Goserelina, acetato de leuprolídeo;

Anti-andrógenos: Flutamida, Bicalutamida;

Retinóides/Deltóides: ácido Cis-retinóico

Derivado de vitamina A: todos ácidos trans retinóicos (ATRA-IV)

análogos de vitamina D3: EB 1089, CB 1093, KH 1060;

Terapias fotodinâmicas: Vertoporfina (BPD-MA), Ftalocianina, Fotossensitizador Pc4, Demetóxi-hipocrelina A, (2BA-2-DMHA);

Citocinas: Interferon-α, Interferon-β, Interferon-γ. Fator de necrose tumoral, Interleucina-2;

Inibidores de angiogênese: Angiostatina (fragmento de plasminogênio), antitrombina anti-angiogênica Angiozima III, ABT-627, Bay 12-9566, Benefina, Bevacizumab, BMS-275291, inibidor derivado de cartilagem (CDI), CAI, fragmento do complemento CD59, CEP-7055, Col 3, Combretastatina A-4, Endostatina (fragmento de colágeno XVIII), fragmento de Fibronectina, Gro-beta, Halofuginona, Heparinases, Heparina, fragmento de hexassacarídeo, HMV833, gonadotropina crônica Humana (hCG), IM-862, Interleucinas. Kringle 5 (fragmento plasminogênico), Marimastat; inibidores de metaloproteinase, 2-metoxiestradiol, MMI 270 (CGS 27023A), MoAb IMC-1C11, Neovastat, NM-3, Panzem, PI-88, inibidor de ribonuclease Placental, inibidor do ativador de plasminogênio, fator-4

plaquetado (PF4), Prinomastat, fragmento de Prolactina 16 kD, proteína relacionada a Proliferina (PRP), PTK 787/ZK 222594, Retinóides, Solimastat, Esqualamina, SS 3304, SU 5416, SU6668,

SU11248, Tetraidrocortisol-S, Tetratiomolibdato, Talidomida, Trombospondina-1 (TSP-1), TNP-470, fator-beta do crescimento de transformação (TGF-β), Vasculostatina, Vasostatina (fragmento de calreticulina);

Inibidores de angiogênese: ZD6126, ZD 6474, inibidores de farnesil transferase (FTI), Bisfosfonato;

Agentes antimitóticos: Alocolchicina, Halicondrina B, Colchicina, derivado de colchicina, dolastatina 10, Maitansina, Rizoxina, Tiocolchicina, cisteína tritila;

Neurotoxinas Dopaminérgicas: íon 1-metil-4-fenil-piridínio

Inibidores ciclo celulares: Estaurosporina;

Actinomicinas: Actinomicina D, Dactinomicina;

Bleomicinas: Bleomicina A2, Bleomicina B2, Peplomicina;

Antraciclinas: Daunorubicina, Doxorubicina, Idarubicina, Epirubicina, Pirarubicina, Zorubicina, Mitoxantrona;

Inibidores MDR: Verapamil

Inibidores Ca^{2+}ATPase: Tapsigargina

Outros agentes anticancerígenos adequados adicionais usados nos métodos e composições da presente invenção incluem, mas sem limitações, abiraterona, acivicina, aclarubicina, acodazol, acronina, acilfulveno, adecipenol, adozelesina, aldesleucina, um antagonista ALL-TK, altre-

tamina, ambamustina, ambomicina, ametantrona, amidox, amifostina, aminoglutetimida, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, andrografolida, um inibidor angiogênese, antarelix, antramicina, um modulador do gene de apoptose, ácido apurínico, ara-CDP-DL-PTBA, arginina deaminase, L-asparaginase, asperlina, asulacrina, atamestano, atrimustina, axinastatina 1, axinastatina 2, axinastatina 3, azacitidina, azasetron, azatoxina, azetepa, azatirosina, azotomicina, batimastat, benzodepa, bisantreno, bisnafida, bizelesina, brequinar, bropirimina, balanol, um antagonista BCR/ABL, beta-aletina, betaclamicina B, ácido betulínico, bisaziridinilspermina, bisnafida, bistrateno A, bizelesina, calcipotriol, calfostina C, calusterona, canaripox IL-2, carubicina, carboxiamidotriazol, CaRest M3, CARN 700, carzelesina, castanospermina, cecropina B, cetrorelix, cloroquinoxalina, cicaprost, cirolemicina, cladribina, clotrimazol, colismicina A, colismicina B, conagenina, crambescidina 816, crisnatol, criptoficina 8, derivados de criptoficina A, curacina A, ciclopentantraquinonas, cicloplatam, cipemicina, citostatina, dacliximab, decitabina, deidrodidemnina B, deslorelina, dexifosfamida, dexormaplatina, dexrazoxano, dexdiaziquona, didemnina B, didox, dietilnorspermina, diidro-5-acitidina, diidrotaxol, dioxamicina, difenil espiromustina, docosanol, dolasetron, droloxifeno, dronabinol, duazomicina, duocarmicina SA, ecomustina, edatrexato, eflornitina, elsamitrucina, enloplatina, empromato, epipropidina, erbulozol, esorubicina, estramustina, estra-

mustina, um antagonista de estrógeno, etanidazol, etoprina, exemestano, fadrozol, fazarabina, fenretinida, finasterida, flavopiridol, flezelastina, fluasterona, fluordaunorunicina, floxuridina, flurocitabina, forfenimex, formestano, fostriecina, fotemustina, gadolinium texafirina, galocitabina, ganirelix, um inibidor de gelatinase, um inibidor de glutationa, hepsulfam, herbimicina A, heregulina, hexametileno bisacetamida, hipericina, ácido ibandrônico, idoxifeno, idramantona, ilmofosina, ilomastat, mesilato de imatinib, imidazoacridonas, imiquimod, um inibidor IGF-1, iobenguano, iodoipomeanol, iproplatina, irsogladina, isobengazol, isoomoalicondrina B, itasetron, jasplaquinolida, leucovorina, levamisol, leuprorelina, liarozol, lissoclinamida 7, lobaplatina, lombricina, lometrexol, lonidamina, losoxantrona, lovastatina, loxoribina, lurtotecano, texafirina de lutécio, lisofilina, manostatina A, masoprocol, maspina, um inibidor de metaloproteinase matriz, mecloretamina, acetato de megestrol melfalano, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, mitoguazona, mitolactol, mitonafida, mofaroteno, molgramostim, mopidamol, um inibidor de gene de resistência a medicamento múltiplo, miriaporona, N-acetildinalina, nafarelina, nagrestip, napavina, nafterpina, nartograstim, nedaplatina, nemorubicina, ácido neridrônico, nilutamida, nisamicina, um mostarda de nitrogênio, um modulador de óxido nítrico, um nitrosouréia, nitrulina, nocodazol, octreotida, oquicenona, onapristona, oracina, ormaplatina, osaterona, oxaunomicina, palauamina, ácido palmitoilpamidrônico, panaxitriol, panomi-

feno, parabactina, pazeliptina, pegaspargase, peldesina, peliomicina, pentamustina, pentosano, pentostatina, pentrozol, peplomicina, perfosfamida, perflubron, perfosfamida, fenazinomicina, um inibidor da fosfatase, picibanil, pilocarpina, pipobromano, piposulfano, piritrexim, placetina A, placetina B, plicamicina, porfiromicina, plomestano, porfimer sódio, porfiromicina, prednimustina, prednisona, prostaglandina J2, microalgal, puromicina, pirazoloacridina, pirazofurina, um antagonista raf, raltitrexed, ramosetron, uma proteína inibidora de transferase de farnesila ras, um inibidor de ras-GAP, reteliptina demetilada, retinamida RII, riboprina, rogletimida, roituquiina, romurtida, roquinimex, rubiginona B1, ruboxila, safingol, saintopina, SarCNU, sarcofitol A, sargramostim, semustina, um modulador de transdução de sinal, simtrazeno, sizofirano, sobuzoxano, solverol, sonermina, ácido esparfósico, esparfosato, esparsomicina, espicamicina D, espiromustina, espiroplatina, splenopentina, spongistatin 1, um inibidor de divisão de célula-tronco, estipiamida, estreptonigrina, um inibidor da estromelisina, sulfinosina, suradista, suramina, swainsonina, talisomicina, talimustina, tauromustina, tazaroteno, tecogalano, tegafur, telurapirílio, um inibidor de telomerase, teloxantrona, temoporfina, teroxirona, testolactona, tetraclorodecaoxida, tetrazomina, taliblastina, tiamiprina, tiocoralina, trombopoietina, timalfasina, timotrinano, tirapazamina, titanoceno, topsentina, toremifeno, trestolona, tretinoina, triacetiluridina, triciribina, trimetrexato, triptorelina, tropisetron,

tubulozol, turosterida, um inibidor da tirosina quinase, ubenimex, uracil mostarda, uredepa, vapreotida, variolin B, velaresol, veramina, verteporfina, vinxaltina, vinepidina, vinglicinato, vinleurosina, vinrosidina, vinzolidina, vitaxina, vorozol, zanoterona, zeniplatina, zilascorb, zinostatina, e zorubicin. O outro agente anticancerígenos pode opcionalmente ser um agente alquilante, um agente contendo platina, um antraciclina, um alcalóide vinca, um taxano, um inibidor de topoisomerase ou um inibidor de angiogênese.

"Quantidade terapeuticamente efetiva" ou "dose terapeuticamente efetiva" é uma quantidade suficiente para atenuar sintomas de câncer, restenose, aterosclerose, desordens proliferativas do vaso b100d, angiogênese, doença pulmonária obstrutiva crônica, doença óssea, osteoporose, psoríase, desordens inflamatórias, artrite, desordens do sistema nervoso central, Alzheimer, cessação da dor, doença autoimune, rejeição a transplante, trombose, diabetes, desordens metabólicas, doença infecciosa, infecção viral, adenomatose, neuro-fibromatose, infecções fúngicas, choque endotóxico, proliferação vascular de célula lisa, aterosclerose, fibrose pulmonar, glomerulonefrite, estenose e testenose pós-cirúrgica, apoptose, prevenção de AIDS, doença do intestino inflamatório, esclerose lateral amiotrófica, retinite pigmentosa, atrofia muscular espinhal, degeneração do cerebelo, anemia crônica e aplástica, isquemia, doença hepática, osteoporose, rinossinusite, fibrose cística, esclerose múltipla, doença renal, dor,

alopecia, e protozoa parasítica. Com propósitos desta invenção, a dose dada a um paciente irá variar dependendo de o que está sendo administrado, o propósito da administração, a maneira de administração, e similares.

A administração dos compostos da invenção pode ser provida oralmente, por injeção intralesional, intraperitoneal, intramuscular ou intravenosa, infusão, distribuição mediada por liposoma, distribuição tópica, nasal, anal, vaginal, sublingual, ureteral, transdérmica, intratecal, ocular ou ótica. A fim de obter consistência na provisão dos compostos desta invenção, a forma administrada é uma dose unitária. Formas de doses unitárias adequadas incluem comprimidos, cápsulas e pós em sacoletes ou frascos. Tais formas de doses unitárias podem conter de 0,1 a 1.000 mg de um composto da invenção. Os compostos da presente invenção podem ser administrados oralmente a uma faixa de dosagem determinada por estudos de determinação de doses. Tais compostos podem ser administrados múltiplas vezes por dia. A quantidade efetiva dependerá da forma do composto. Versados na técnica podem rotineiramente realizar testes de atividade empíricos para determinar a bioatividade do composto em bioensaios e assim determinar qual dosagem administrar. O composto da presente invenção pode ser distribuído localmente via uma cápsula que permite uma liberação sustentada do composto durante um período de tempo. Composições de liberação controlada ou sustentada incluem formulação em depósitos lipofílicos de liberação lenta (por exemplo, ácidos graxos, ceras, óleos).

Os compostos da invenção podem ser formulados com excipientes convencionais, tais como uma carga, um agente desintegrante, um aglutinante, um lubrificante, um agente flavorizante, um aditivo de cor, ou um veículo. O veículo pode ser, por exemplo, um diluente, um aerossol, um veículo tópico, uma solução aquosa, uma solução não aquosa ou um veículo sólido. O veículo pode ser um polímero ou um dentifrício. O veículo nesta invenção engloba qualquer dos veículos farmaceuticamente aceitos padrões, tais como solução salina tamponada com fosfato, solução salina tamponada com acetato, água, emulsões tal como uma emulsão óleo/água ou uma emulsão de triglicerídeo, vários tipos de agentes umectantes, comprimidos, comprimidos revestidos e cápsulas. Quando dados oralmente ou topicamente, tais compostos seriam dados a um sujeito pela distribuição em diferentes veículos. Tipicamente, tais veículos contêm excipientes tais como amido, leite, açúcar, certos tipos de argila, gelatina, ácido esteárico, talco, gorduras ou óleos vegetais, gomas ou glicóis. O veículo específico teria que ser selecionado com base no método desejado de distribuição, por exemplo, salina tamponada com fosfato (PBS) poderia ser usada para distribuição intravenosa ou sistêmica de gorduras vegetais, cremes, pomadas, ungüentos, ou géis podem ser usados para distribuição tópica.

Os compostos da presente invenção podem ser distribuídos juntamente com diluentes, conservantes, solubilizantes, emulsificantes, adjuvantes e/ou veículos adequados. Tais composições são formulações líquidas ou

liofilizadas ou de outra forma formulações secas e incluem diluentes de vários conteúdos de tampões (por exemplo, Tris-HCl, acetato, fosfato), pH e concentração iônica, aditivos tais como albuminas ou gelatina para impedir absorção nas superfícies, detergentes (por exemplo, TWEEN 20, TWEEN 80, PLURONIC F68, sais de ácido biliar), agentes solubilizantes (por exemplo, glicerol, polietileno glicerol), antioxidantes (por exemplo, ácido ascórbico, metabissulfato de sódio), conservantes (por exemplo, timerosal, álcool benzílico, parabens), substâncias massificantes ou modificadores de tonicidade (por exemplo, lactose, manitol), anexação covalente de polímeros tal como polietileno glicol, complexação com íons de metal, ou incorporação ou aplicação do composto sobre as preparações particuladas de hidrogéis ou liposomas, microemulsões, micelas, vesículas unilamelares ou multilamelares, frações de membrana de eritrócitos, ou esferoblastos. Tais composições afetarão o estado físico, solubilidade, estabilidade, taxa de liberação *in vivo*, e taxa de depuração *in vivo* do composto ou composição. A escolha das composições dependerá das propriedades físicas e químicas do composto.

Os termos "*prevenir*" ou "*prevenção*", na forma aqui usada, referem-se a inibição parcial ou completa do desenvolvimento de uma condição que prejudica o desempenho de uma função do corpo humano. Os termos "*tratar*" ou "*tratamento*", na forma aqui usada, referem-se a uma tentativa de atenuar um problema de doença. Adicionalmente, os termos "*suprimir*" ou "*supressão*" referem-se a uma

inibição completa ou parcial de uma condição, por exemplo, evidenciada por um abrandamento da severidade dos sintomas associados com essa condição.

Sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula (I) com uma fração ácida podem ser formados de bases orgânicas e inorgânicas. Por exemplo, com metais alcalinos ou metais alcalinos terrosos tais como sódio, potássio, lítio, cálcio, ou magnésio ou bases orgânicas e sais de N-tetraalquilamônio tais como sais de N-tetrabutilamônio. Similarmente, quando um composto desta invenção contém um fração básica, sais podem ser formados de ácidos orgânicos e inorgânicos. Por exemplo, sais podem ser formados de ácido acético, propiônico, lático, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maléico, malônico, mandélico, málico, ftálico, clorídrico, bromídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanossulfônico, naftalenossulfônico, benzenossulfônico, toluenossulfônico, camforsulfônico e ácidos aceitáveis similarmente conhecidos. Os compostos podem também ser usados na forma de ésteres, carbamatos e outras formas de pró-medicamento convencionais, que, quando administrados em tal forma, convertem na fração ativa *in vivo*.

Além das utilidades aqui descritas, alguns dos compostos desta invenção são intermediários usados para a preparação de outros compostos desta invenção.

Uma modalidade desta invenção é um método de tratar ou inibir polipose adenomatosa familiar, psoríase, neuro-fibromatosis, infecções fúngicas, choque endotóxico, rejeição a transplante, proliferação vascular de célula lisa

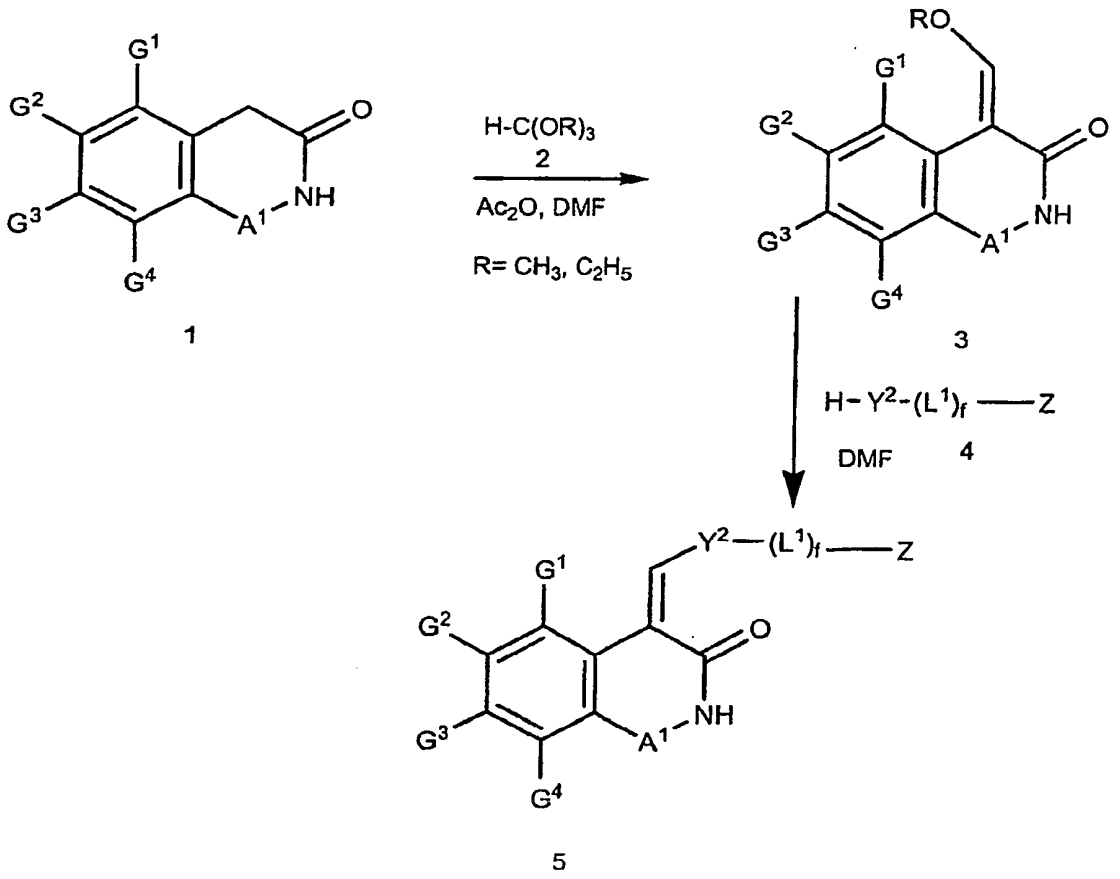
associada com aterosclerose, fibrose pulmonária, artrite, glomerulonefrite, e estenose e testenose pós-cirúrgica em um mamífero que necessita deste, compreendendo administrar ao dito mamífero uma quantidade efetiva de um composto da Fórmula (I).

Uma modalidade desta invenção é um método para tratar ou tratar infecções virais, por exemplo, herpevírus, poxvírus, vírus de Epstein-Barr, vírus de Sindbis e adenovírus; prevenção de AIDS, doenças autoimunes, lupus eritematoso sistêmico, glomerulonefrite autoimune medicada, artrite reumatóide, psoríase, doença do intestino inflamatório, e diabetes melito autoimune, desordens neurodegenerativas, por exemplo, doença de Alzheimer, relacionado a AID demência, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, retinite pigmentosa, atrofia muscular espinha e degeneração do cerebelo; síndromes mielo-displásticas, anemia esplástica, lesão isquêmica associada com infartos do miocárdio, acidente vascular cerebral e reperfusão lesão, arritmia, aterosclerose, doenças do fígado relacionada a álcool ou induzida por toxina, doenças hematológicas, por exemplo, anemia crônica e anemia aplástica; doenças degenerativas de o sistema musculoesqueletal, por exemplo, osteoporose e artrite, sensível a aspirina rinossinusite, fibrose cística, esclerose múltipla, doenças do rim e dor do câncer, em um mamífero que necessita deste, compreendendo administrar ao dito mamífero uma quantidade efetiva de um composto da Fórmula (I).

Exemplos de caminhos sintéticos que são usados para produzir isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-dionas, 1-tioxo-1,4-diidro-2*H*-isoquinolina-3-onas, e 1,4-diidro-3(2*H*)-isoquinolonas da Fórmula (I) são apresentados nos Exemplos a seguir e generalizados nos Esquemas 1-52. Em general, variáveis tais como G^1, G^2, G^3, G^4, A^1, A^2, Y^1, Y^2,L^1, Z, e e f e similares são da maneira definida anteriormente para a Fórmula (I).

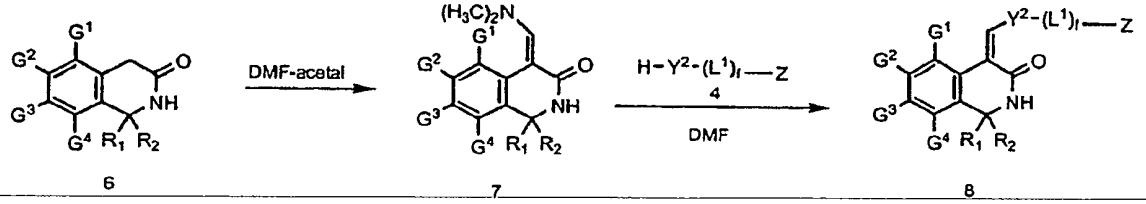
Esquema 1, ilustra mais detalhadamente um método usado para produzir compostos da Fórmula (I). O composto oxo substituído 1 pode reagir com um ortoformato 2 que inclui ortoformato de trimetila e ortoformato de trietila na presença de um anidrido que inclui anidrido acético em um solvente polar tal como N,N-dimetilformamida (DMF) para fornecer o éter 3. Adicionalmente, a condensação do éter 3 com o intermediário 4 na presença de um solvente polar que inclui DMF disponibiliza o composto oxo substituído 5.

ESQUEMA 1



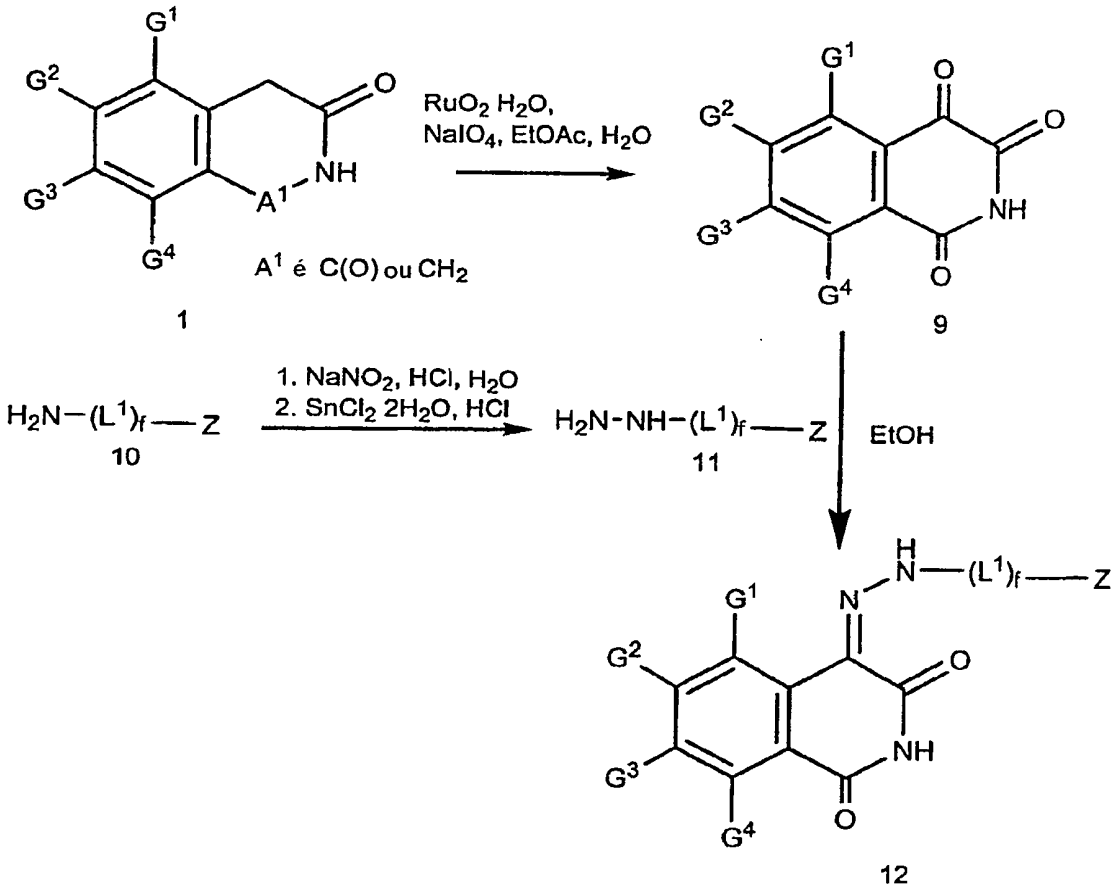
Da maneira apresentada no Esquema 2, o composto oxo 6 pode reagir com um acetal que inclui DMF-acetal para fornecer amina 7 que pode adicionalmente reagir com o intermediário 4 em um solvente que inclui DMF para dar o composto oxo substituído 8.

ESQUEMA 2



De acordo com o Esquema 3, a oxidação de composto 1 oxo substituído ou di-ona fornece tri-ona 9 usando métodos que incluem óxido de rutênio, na presença de periodato de sódio aquoso em acetato de etila. O intermediário 11 pode ser preparado pela reação de amina 10 com nitreto de sódio na presença de ácido aquoso seguido por tratamento adicional com cloreto de estanho (II) também na presença de ácido aquoso. A continuidade da reação de tri-ona 9 com o intermediário 11 fornece oxo substituído 12.

ESQUEMA 3

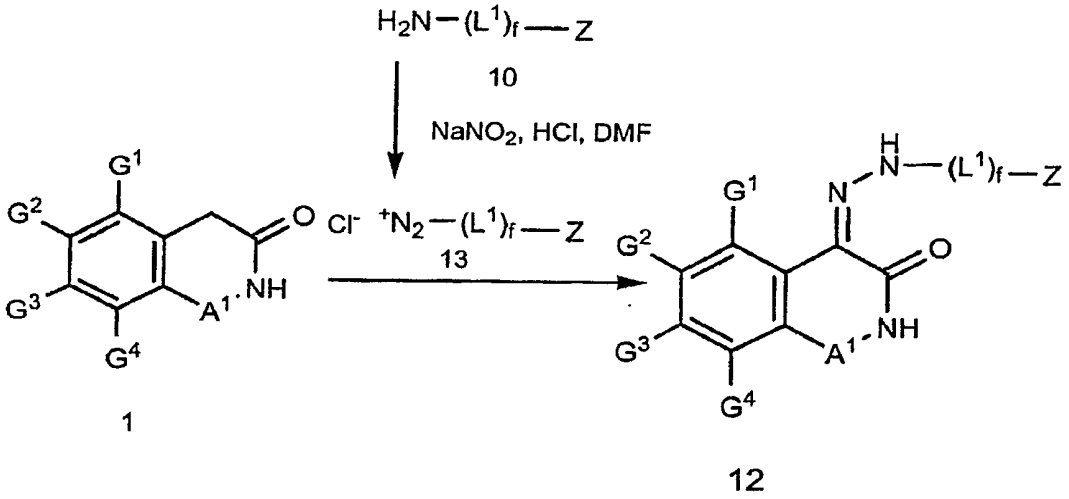


Alternativamente, conforme mostrado no Esquema 4, a reação do composto oxo substituído 1 com diazônio 13

preparado reagindo amina 10 com nitreto de sódio na presença de ácido aquoso em DMF fornece oxo substituído 12.

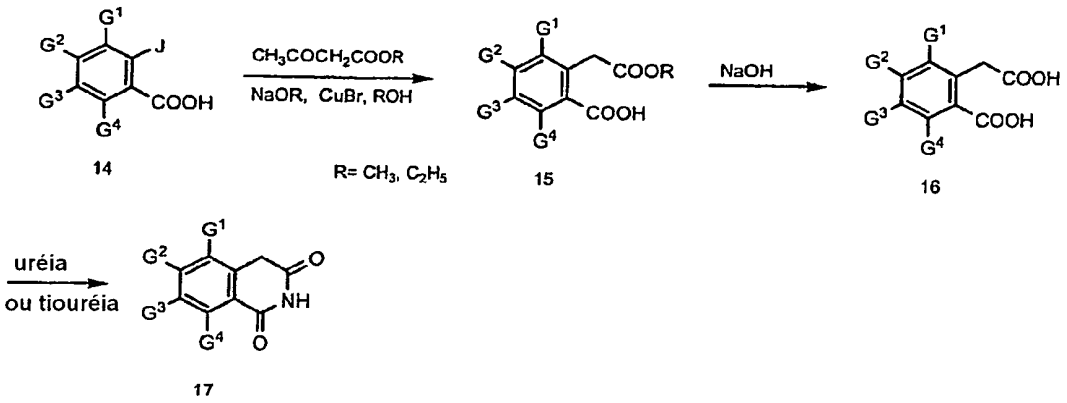
Amina 10 pode reagir com nitreto de sódio na presença de ácido aquoso para dar o sal de diazônio 13, que pode reagir com o composto oxo 1 em etanol contendo acetato de sódio para dar hidrazona 12.

ESQUEMA 4



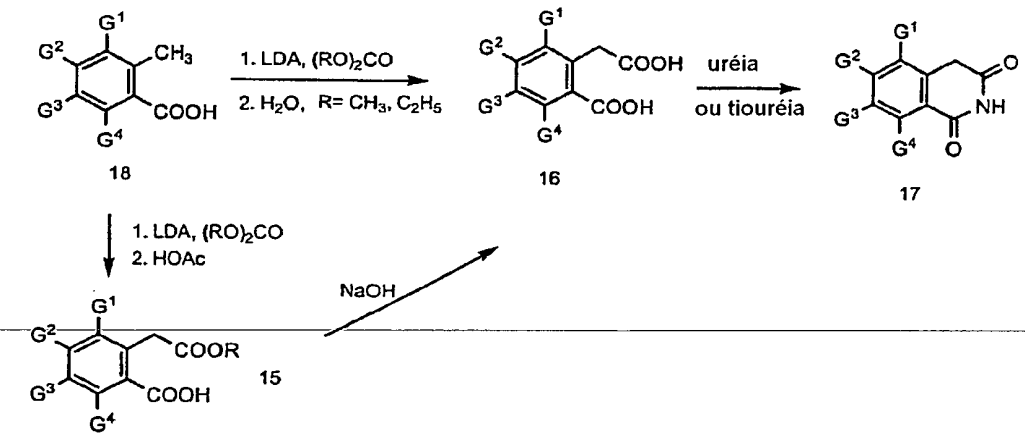
Conforme descrito no Esquema 5, éster 15 é formado de ácido carboxílico 14 onde J é halogênio pela reação com um acetoacetato na presença de alcóxido, cobre bromo e um álcool onde R é, por exemplo, metila ou etila. Hidrólise base incluindo hidróxido de metal alcalino aquoso (lítio, potássio e hidróxido de sódio) do éster 15 disponibiliza ácido dicarboxílico 16 que adicionalmente reage com uréia ou tiouréia em um solvente tal como 1,2-diclorobenzeno para fornecer diona 17.

ESQUEMA 5



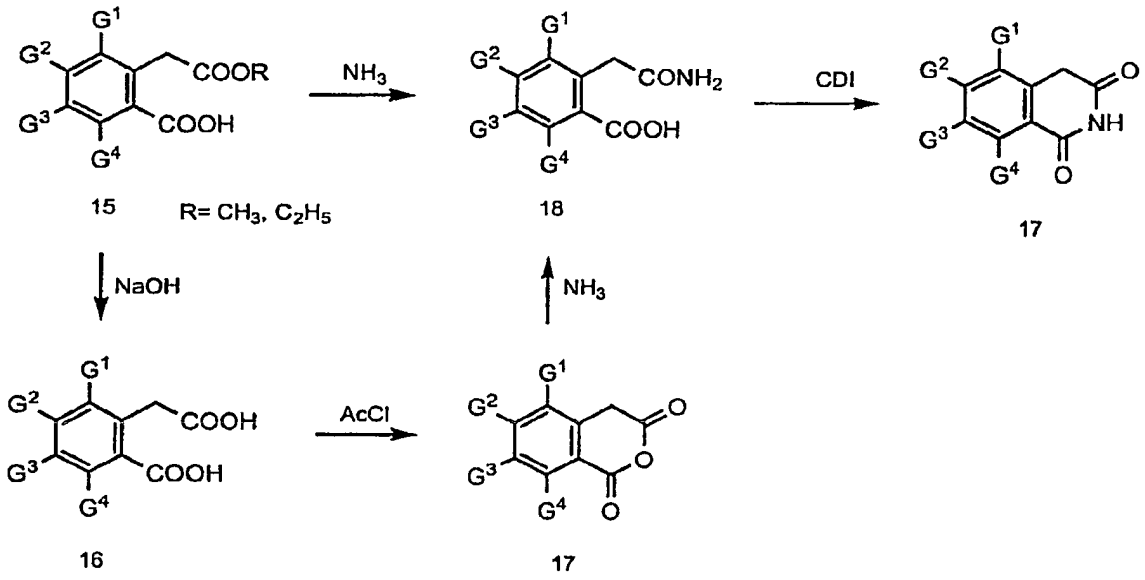
De acordo com o Esquema 6, ácido carboxílico 18 pode ser convertido em ácido dicarboxílico 16 pela reação com lítio diisopropilamida (LDA) seguido pela reação com um didialquilcarbonato onde R é, por exemplo, metila ou etila, seguido pelo tratamento com água. Reação de ácido dicarboxílico 16 com uréia ou tiouréia em um solvente tal como 1,2-diclorobenzeno fornece diona 17. Ácido carboxílico 18 pode ser convertido em éster 15 pela reação com LDA seguido pela reação com um dialquilcarbonato onde R é, por exemplo, metila ou etila, seguido pelo tratamento com ácido acético. Éster 15 pode ser hidrolisado com base aquosa para disponibilizar ácido dicarboxílico 16.

ESQUEMA 6



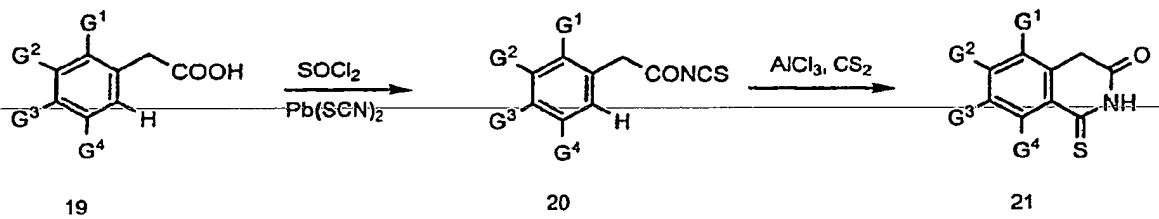
Conforme descrito no Esquema 7, éster 15 pode ser hidrolisado com base aquosa para dar ácido dicarboxílico 16 que pode adicionalmente reagir com cloreto de acetila para disponibilizar diona 17. Amida 18 pode ser preparado pela reação do éster 15 ou diona 17 com amônia. Reação de amida 18 com carbonila diimidazol (CDI) fornece diona 17.

ESQUEMA 7



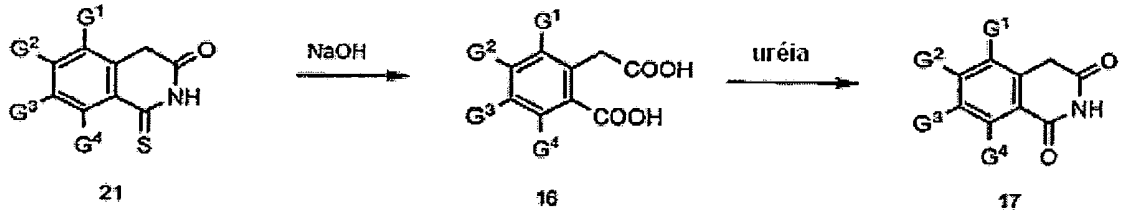
Conforme mostrado no Esquema 8, ácido carboxílico 19 pode ser convertido em isotiocianato 20 pela reação com cloreto de tionila seguido pela reação com tiocianato de chumbo (II). Reação de isotiocianato 20 com cloreto de alumínio e dissulfeto de carbono fornece tioxo 21.

ESQUEMA 8



Da maneira apresentada no Esquema 9, tratamento de tioxo 21 com base aquosa fornece ácido dicarboxílico 16 que, quando tratado com uréia, forma diona 17.

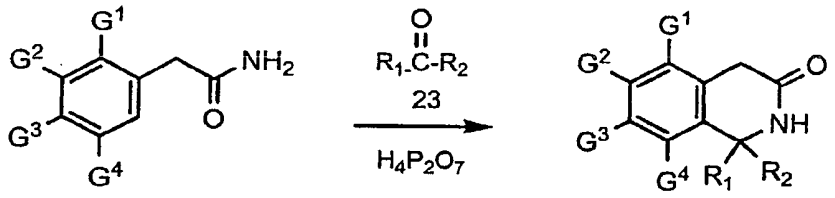
ESQUEMA 9



21 16 17

Conforme ilustrado no Esquema 10, amida 22 pode ser reagida com cetona 23 na presença de ácido pirofosfórico ($H_4P_2O_7$) para dar oxo 6.

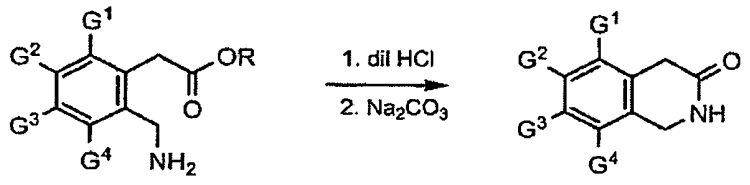
ESQUEMA 10



22 6

Conforme mostrado no Esquema 11, amina 23 pode ser tratada com ácido clorídrico diluído seguido por carbonato de sódio para fornecer o composto oxo 24.

ESQUEMA 11

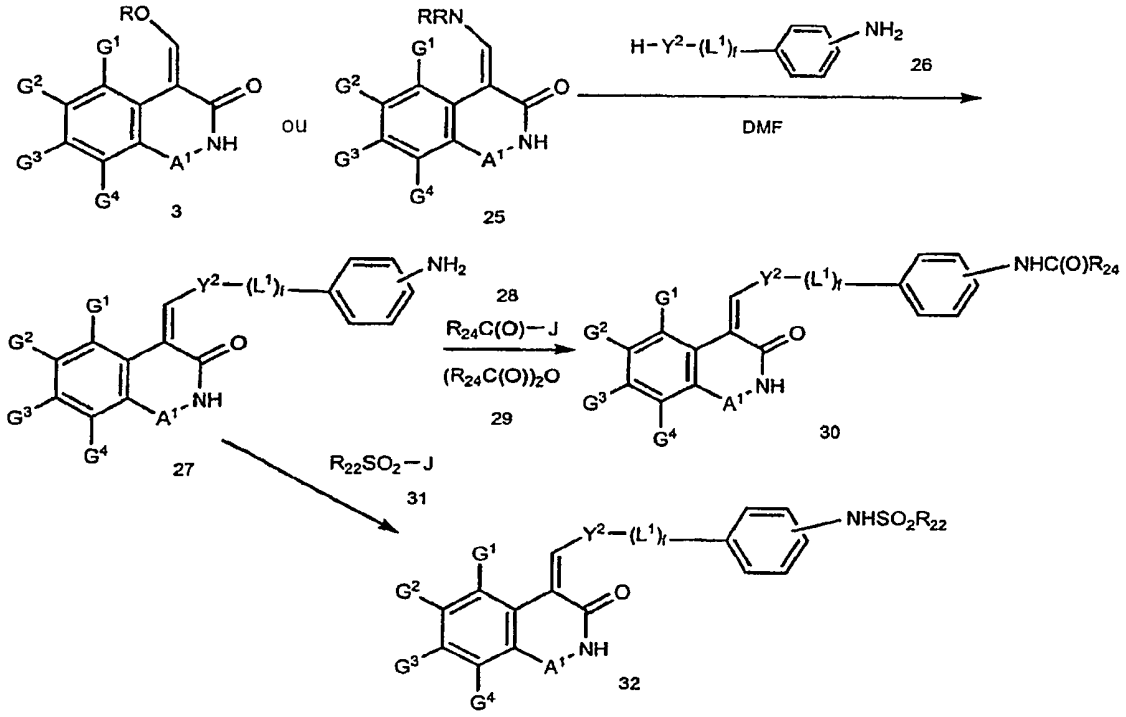


23 24

Conforme ilustrado no Esquema 12, éter 3 ou amina 25 pode reagir com anilina 26 em um solvente polar tal como

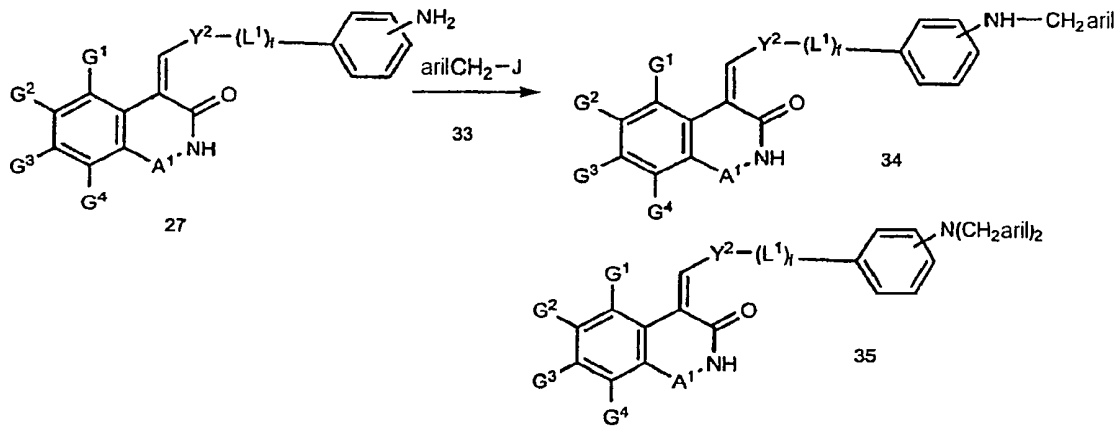
DMF para fornecer o composto oxo substituído 27. O composto oxo substituído 27 pode reagir com cloreto ácido 28 ou anidrido 29 para fornecer amida 30. Tioamida 32 pode ser formada pela reação de oxo substituído 27 com cloreto de sulfonila 31 onde J é halogênio.

ESQUEMA 12



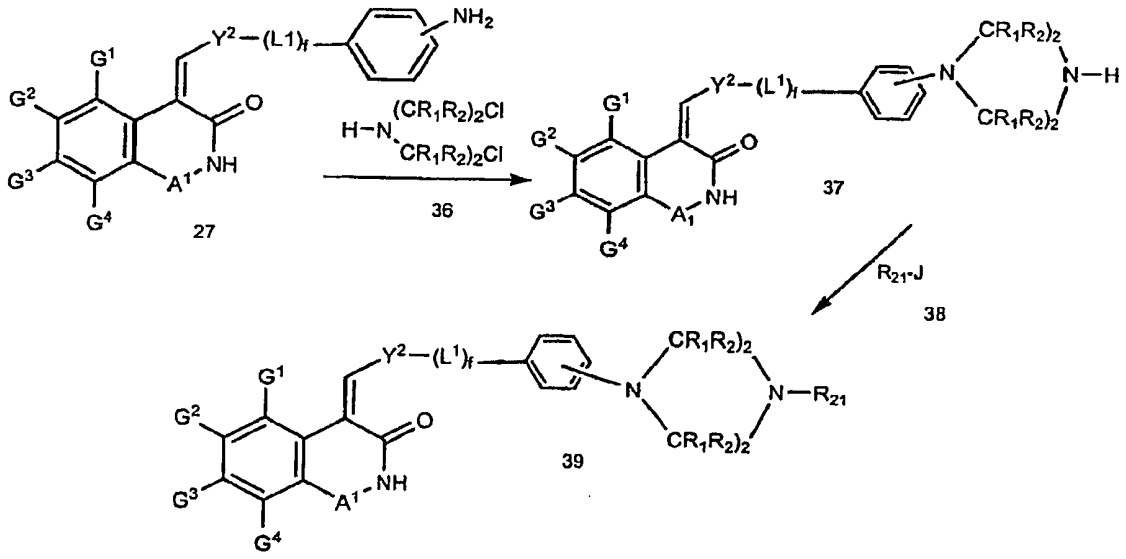
De acordo com o Esquema 13, oxo substituído 27 pode reagir com cloreto de benzila para fornecer benzilamina 34 e dibenzilamina 35, que podem ser separadas por cromatografia.

ESQUEMA 13



Conforme ilustrado no Esquema 14, ona substituído 27 pode reagir com amina 36 para fornecer piperazina 37 que é adicionalmente alquilado com R_{21}-J para fornecer adicionalmente piperazina substituído 39.

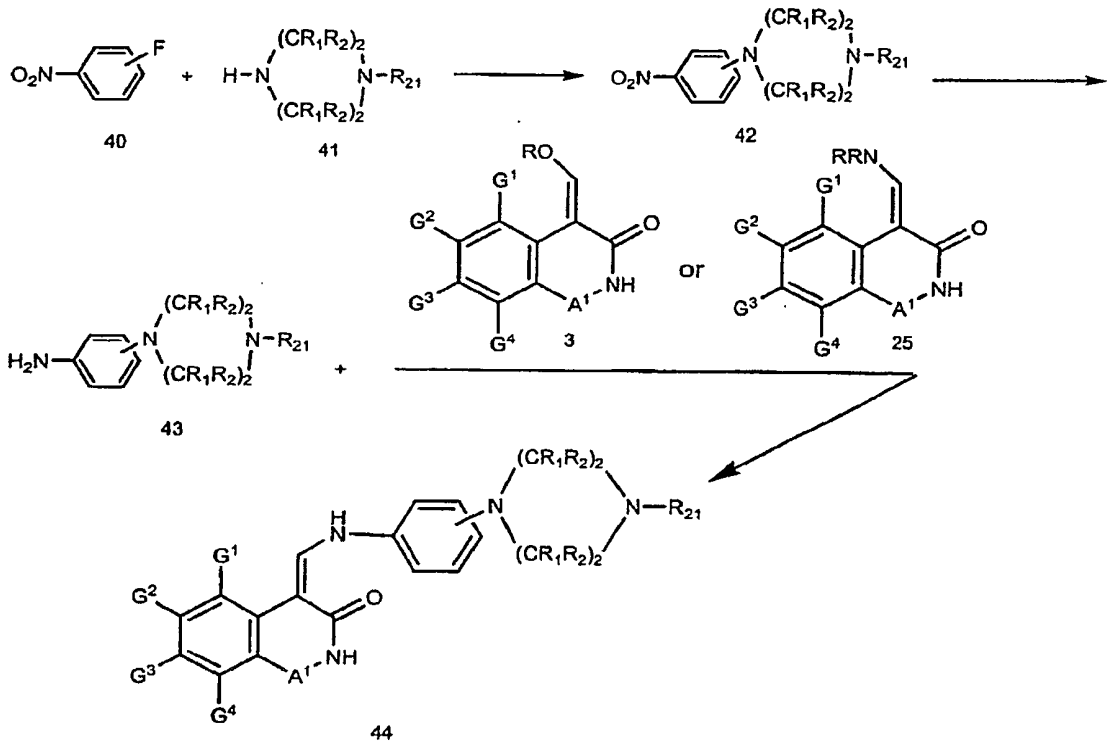
ESQUEMA 14



Conforme mostrado no Esquema 15, o composto nitro 40 pode reagir com piperidina substituído 41 para fornecer o composto piperazina 42 que é então reduzido para dar anilina

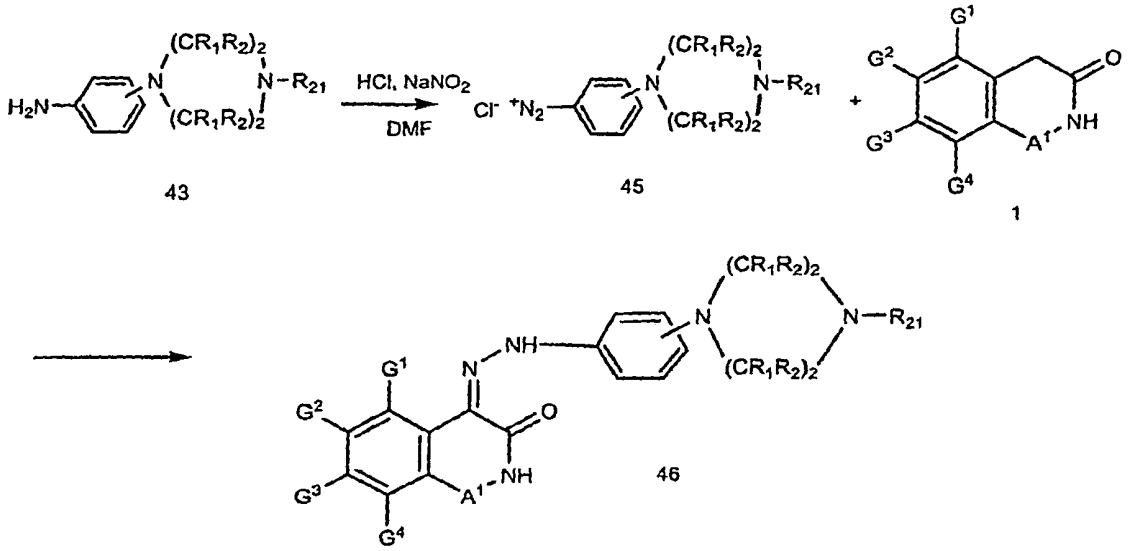
43. A reação de anilina 43 com éter 3 ou amina 25 fornece piperazina 44.

ESQUEMA 15



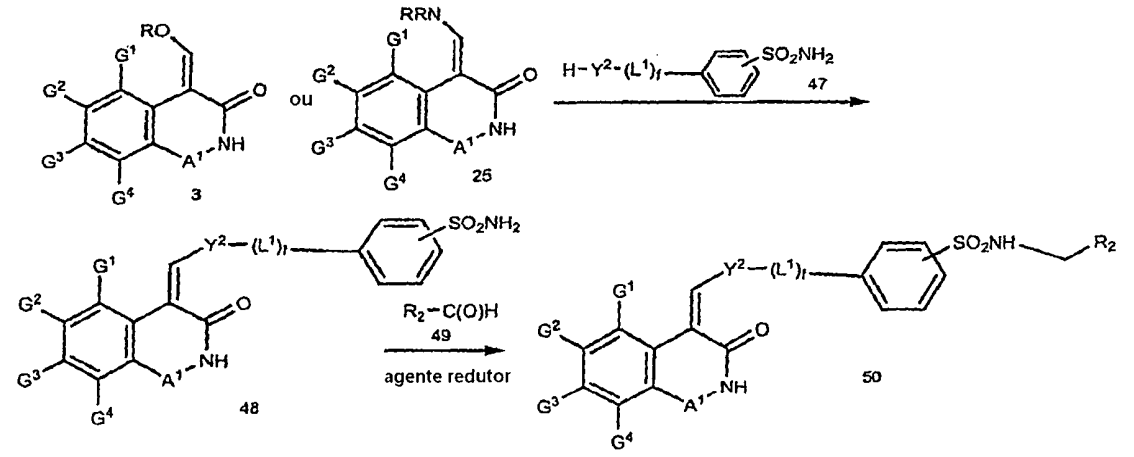
Conforme descrito no Esquema 16, anilina 43 pode ser diazotizada com nitreto de sódio na presença de ácido clorídrico em DMF para disponibilizar piperazina substituído 45 que pode adicionalmente reagir com oxo substituído 1 para dar piperazina substituído 46.

ESQUEMA 16



Sulfonamida 47 pode reagir com éter 3 ou amina 25 para fornecer sulfonamida 48 que pode adicionalmente reagir com aldeído 49 na presença de agente redutor incluindo $NaBH_3CN$ e $NaBH(OAc)_3$ para dar sulfonamida substituído 50 conforme ilustrado no Esquema 17.

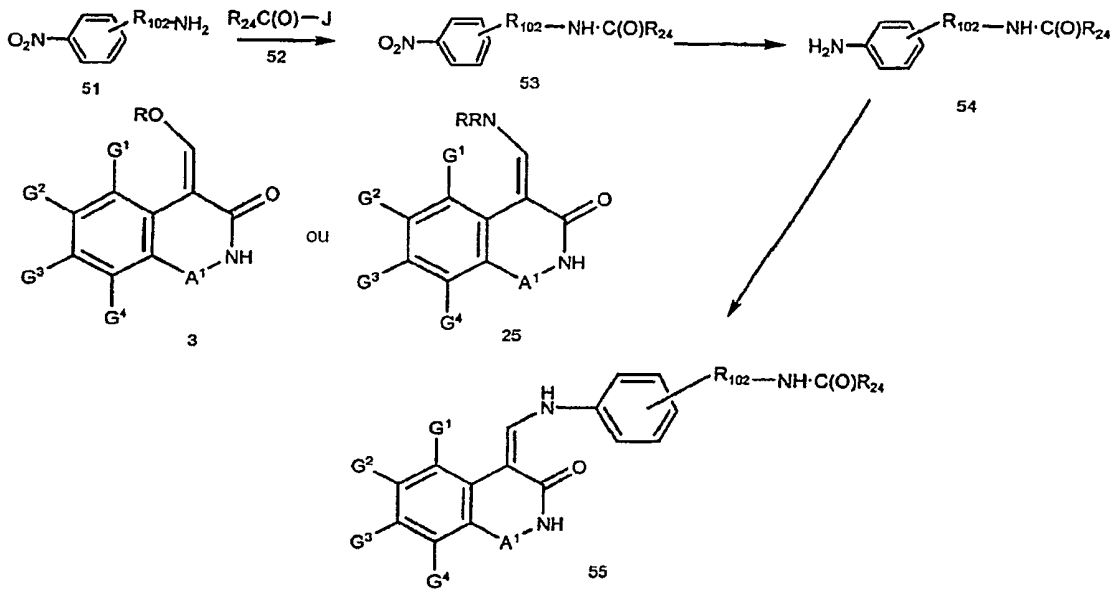
ESQUEMA 17



Conforme mostrado no Esquema 18, amina 51 pode reagir com cloreto ácido 52 onde J é halogênio para fornecer o composto nitro 53 que pode ser reduzido para dar anilina

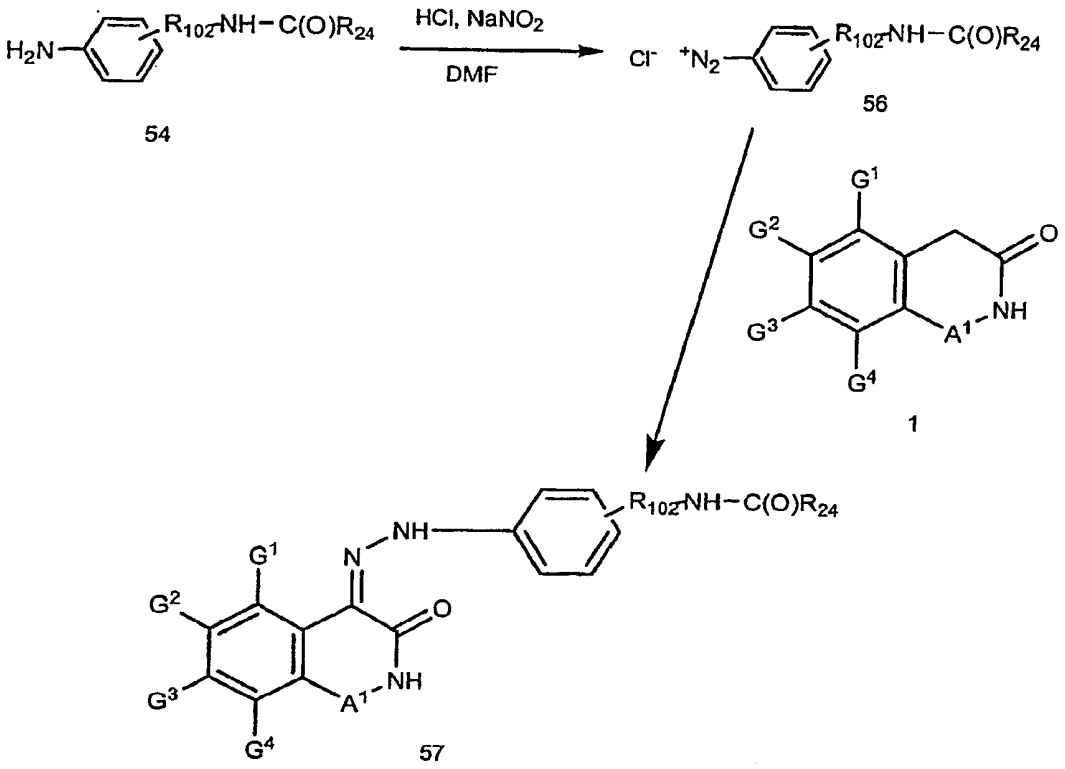
54. Anilina 54 pode adicionalmente reagir com éter 3 ou amina 25 para dar amida 55.

ESQUEMA 18



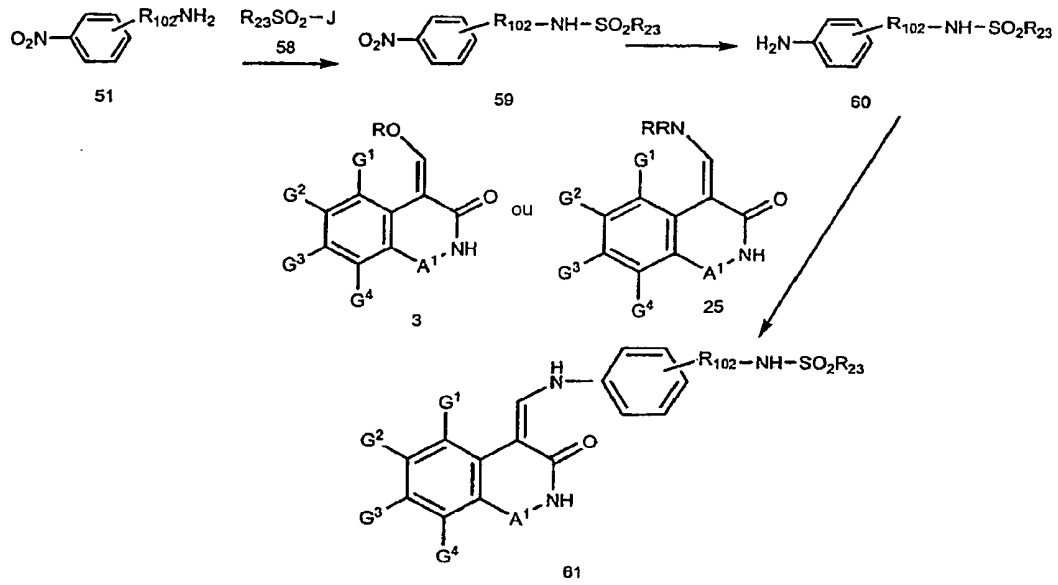
Conforme descrito no Esquema 19, anilina 54 pode ser diazotizada com nitreto de sódio na presença de ácido clorídrico em DMF para disponibilizar diazônio 56 que pode adicionalmente reagir com o composto oxo substituído 1 para dar amida substituído 57.

ESQUEMA 19



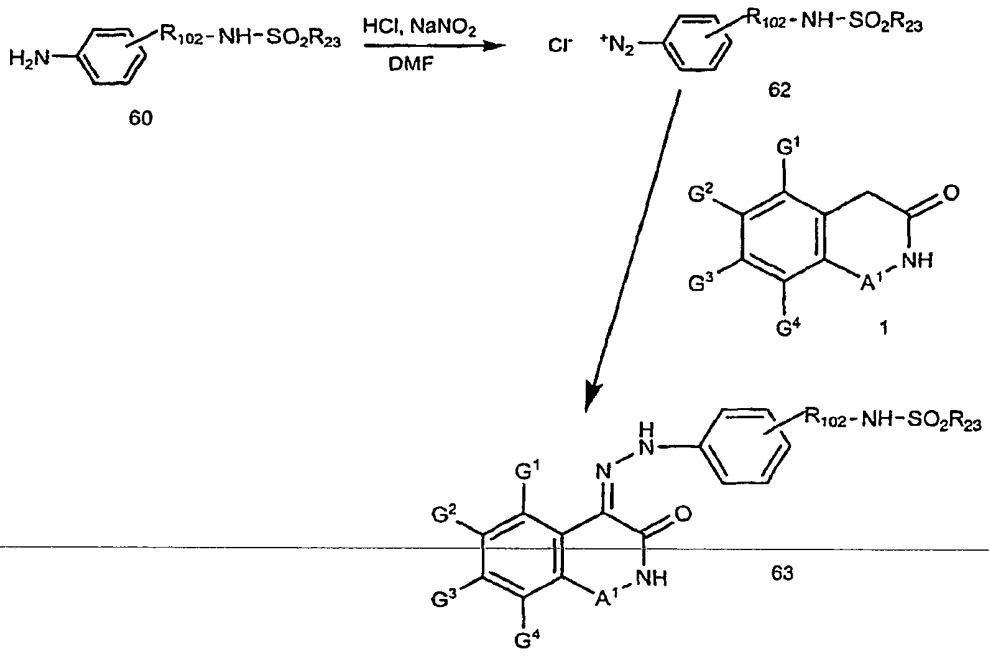
Conforme ilustrado no Esquema 20, amina 51 pode reagir com cloreto de sulfonila 58 para fornecer o composto nitro 59 que pode ser reduzido para dar anilina 60. Anilina 60 pode adicionalmente reagir com éter 3 ou amina 25 para dar sulfonamida substituído 61.

ESQUEMA 20



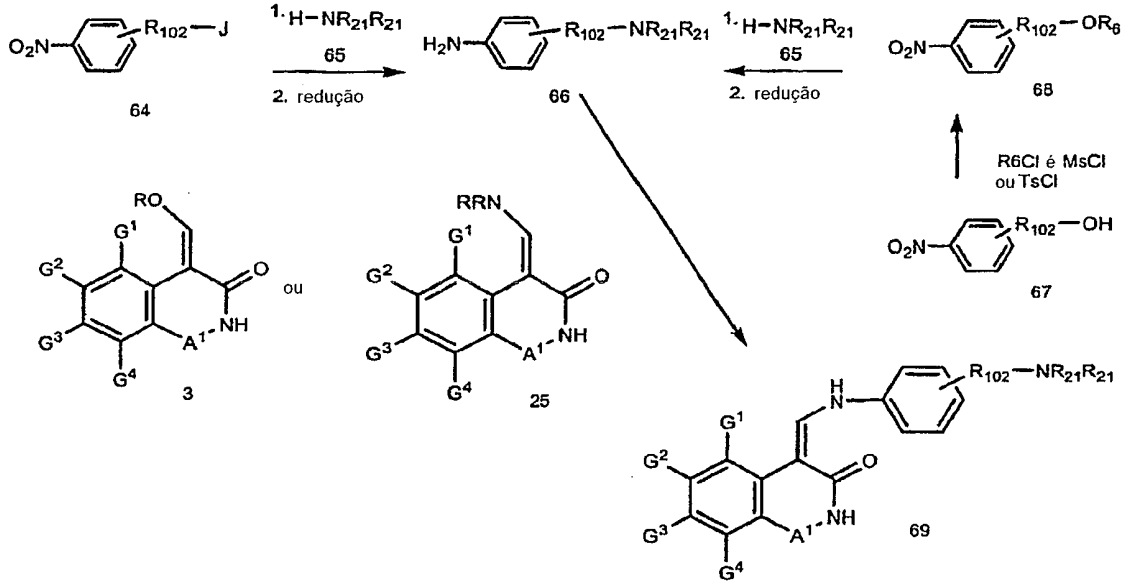
Conforme descrito no Esquema 21, anilina 60 pode ser diazotizada com nitreto de sódio na presença de ácido clorídrico em DMF para disponibilizar diazônio 62 que pode adicionalmente reagir com o composto oxo substituído 1 para dar sulfonamida substituído 63.

ESQUEMA 21



Conforme descrito no Esquema 22, o composto nitro 64 pode reagir com amina 65 e em seguida reduzido para disponibilizar anilina 66. Alternativamente, álcool 67 pode reagir com cloreto de metanossulfonila ou cloreto de *p*-toluenossulfonila para dar o composto nitro 68 que pode reagir com amina 65 seguido por redução para dar anilina 66. Reação adicional de anilina 66 com éter 3 ou amina 25 fornece amina 69.

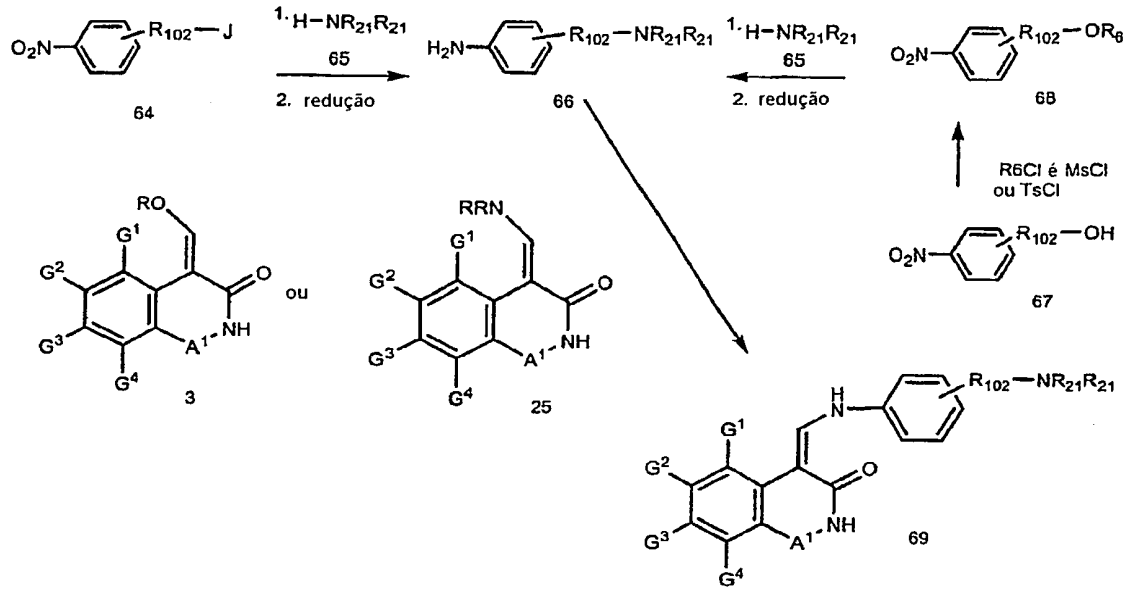
ESQUEMA 22



Conforme descrito no Esquema 23, o composto nitro 70 onde J é halogênio pode reagir com amina 65 para fornecer, depois da redução, anilina 71. Alternativamente, álcool 73 pode reagir com cloreto de metanossulfonila ou cloreto de *p*-toluenossulfonila para dar o composto nitro 72 que pode reagir com amina 65 seguido por redução para dar anilina 71. Anilina 71 pode ser diazotizada com nitreto de sódio na presença de ácido clorídrico em DMF para

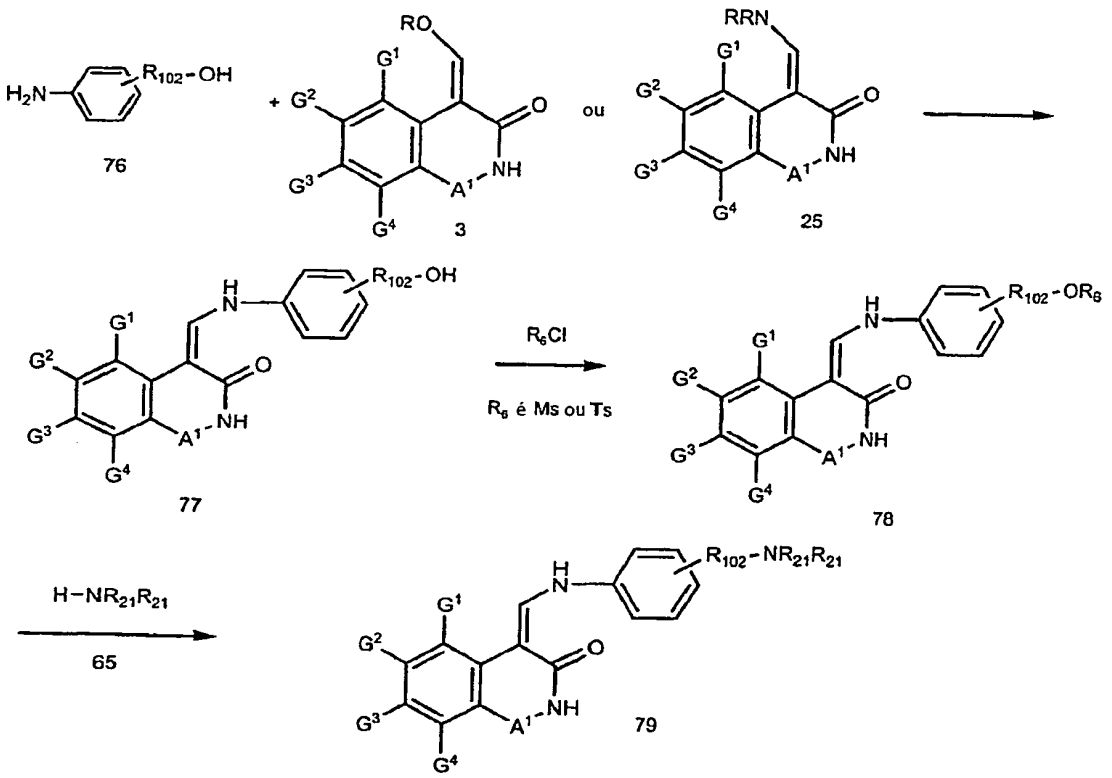
disponibilizar diazônio 74 que pode adicionalmente reagir com oxo substituído 1 para dar o amina 75.

ESQUEMA 23



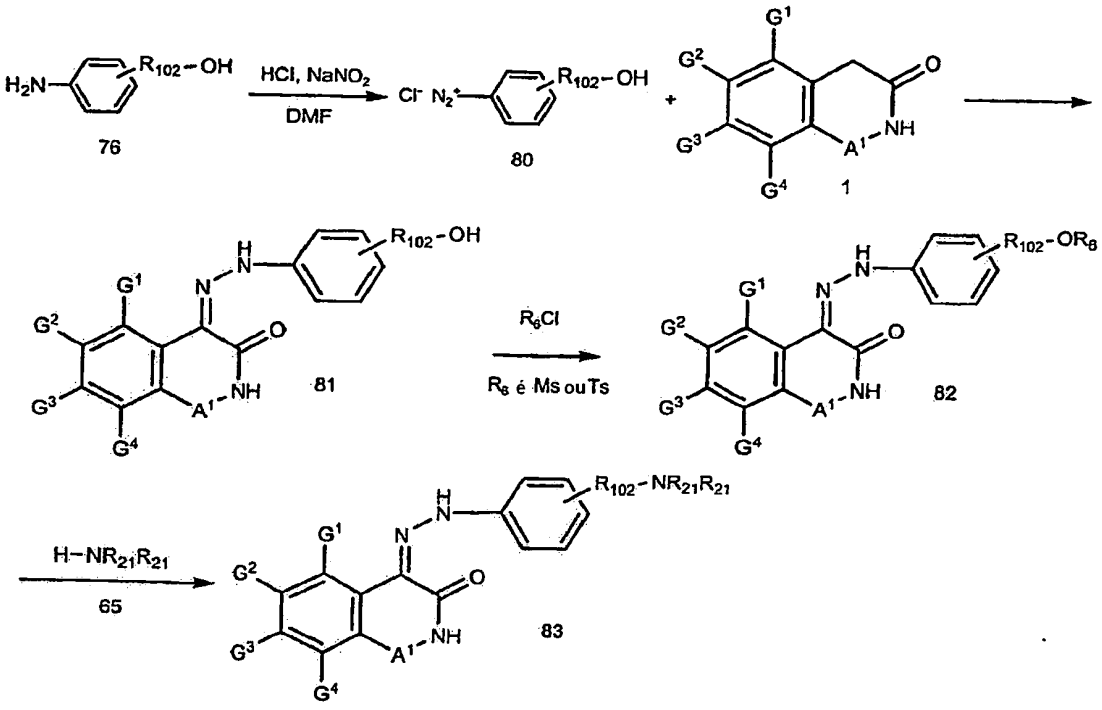
Conforme descrito no Esquema 24, anilina 76 preparado pela redução de álcool 73 pode reagir com éter 3 ou amina 25 para disponibilizar álcool 77 que pode adicionalmente reagir com cloreto de metanossulfonila ou cloreto de *p*-toluenossulfonila para dar oxo 78. Reação de oxo 78 com amina 65 disponibiliza amina 79.

ESQUEMA 24



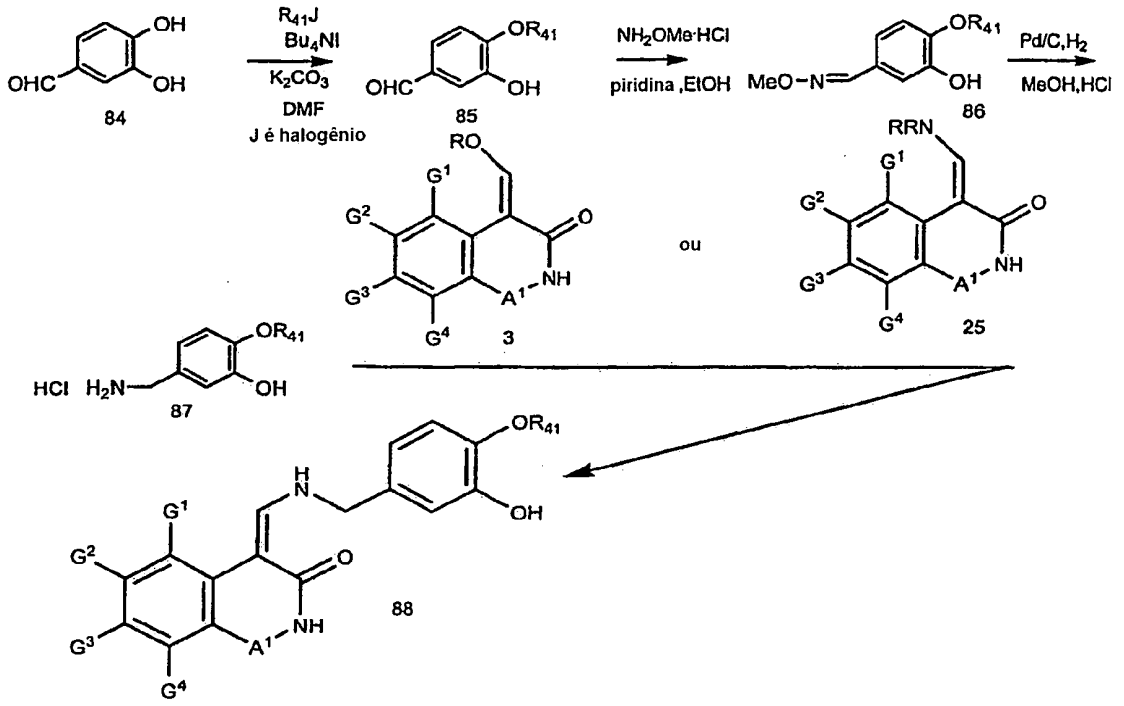
Conforme ilustrado no Esquema 25, anilina 76 pode ser diazotizada com nitreto de sódio na presença de ácido clorídrico em DMF para disponibilizar diazônio 80 que pode adicionalmente reagir com oxo substituído 1 para dar álcool 81. Álcool 81 pode reagir com cloreto de metanossulfonila ou cloreto de *p*-toluenossulfonila para dar oxo 82 que pode adicionalmente reagir com amina 65 para dar oxo 83.

ESQUEMA 25



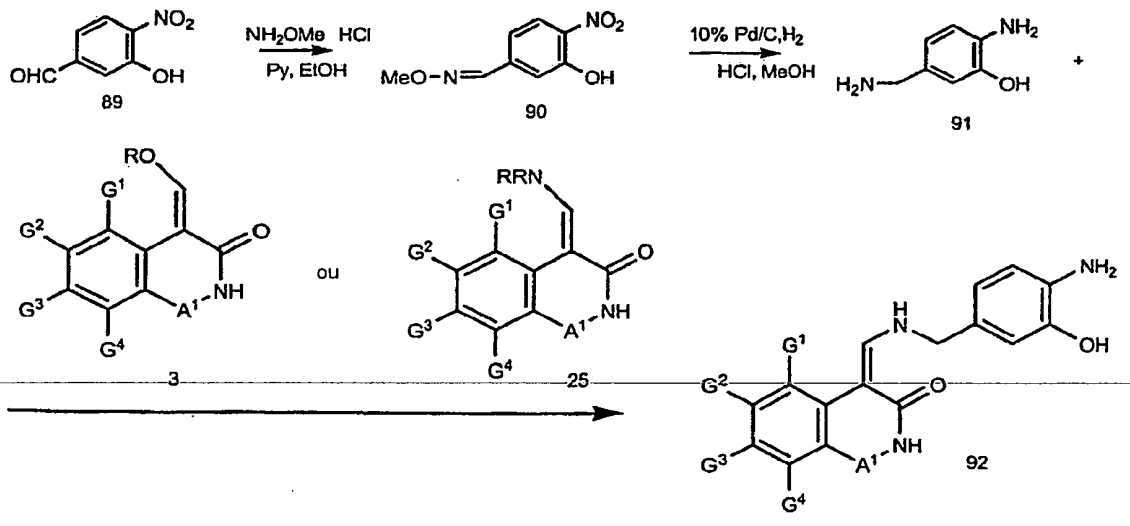
Da maneira apresentada no Esquema 26, aldeído 84 pode ser convertido em fenol 85 que pode ser subseqüentemente convertido em O-metil-oxima 86 pela reação com cloridrato de O-metil-hidroxilamina que pode ser adicionalmente reduzido para disponibilizar benzilamina 87. Reação adicional de benzilamina 87 com éter 3 ou amina 25 fornece fenol 88.

ESQUEMA 26



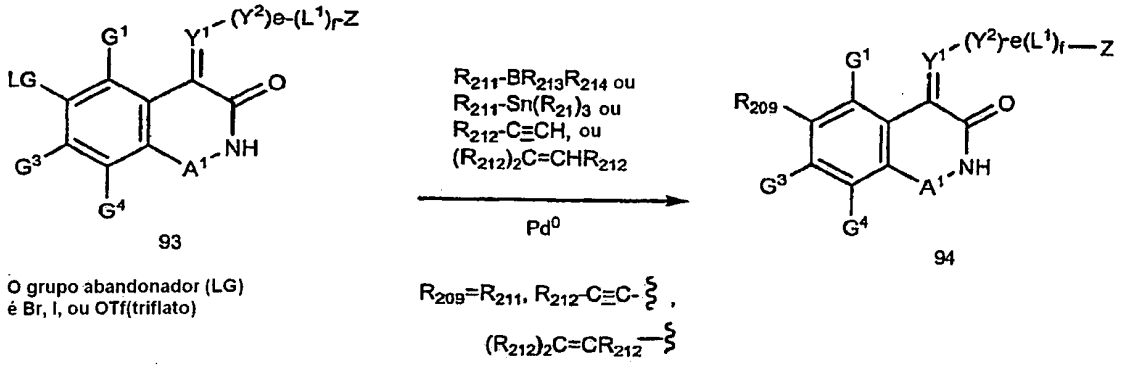
Conforme mostrado no Esquema 27, aldeído 89 pode ser convertido em O-metil-oxima 90 pela reação com cloridrato de O-metil-hidroxilamina e que pode ser adicionalmente reduzido para disponibilizar benzilamina 91. Reação de benzilamina 91 com éter 3 ou amina 25 fornece anilina 92.

ESQUEMA 27



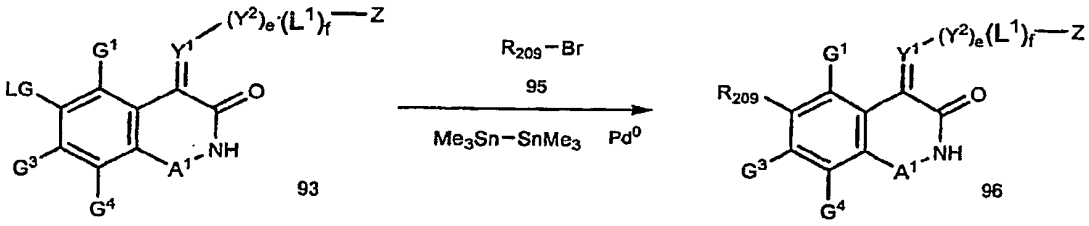
Conforme mostrado no Esquema 28, ona 93 contendo um grupo abandonador (LG) que inclui Br, I ou OTf (triflato) pode reagir com reagentes de organoboro (R_{211}-$BR_{213}R_{214}$), organoestanho (R_{211}-$Sn(R_{21})_3$, organozinco (R_{211}-ZnBr), alquenos (R_{212}-C≡CH) ou alquinos ($(R_{212})_2C=CH(R_{212})$) na presença de catalisadores que incluem tetraquis (trifenilfosfino)paládio (O) [$Pd(PPh_3)_4$], cloreto de bis(difenilfosfino)paládio (II) e [1,1'-dicloreto de bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) [$PdCl_2$ (dppf)$_2$] para disponibilizar ona 94. Outros catalisadores incluindo cloreto de paládio (II), diacetato de paládio (II), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (O) [$Pd_2(dba)_3$] na presença de ligantes incluindo trifenilfosfino, tri-t-butilfosfino com ou sem iodeto de cobre (I) podem ser usados para gerar ona 94. Solventes preferidos incluem N.N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, dimetoxietano e dioxano. Bases preferidas incluem carbonato de sódio aquoso, carbonato de césio e trietilamina. As reações ocorrem pelo aquecimento de 110°C a 200°C em banho de óleo ou em um forno microondas. Os grupos R_{213} e R_{214} são independentemente hidroxila, alquila de 1 a 12 átomos de carbono ou alcóxi de 1 a 12 átomos de carbono. Além do mais, os ligantes $R_{213}R_{214}$ podem ser tomados juntamente com o boro ao qual eles são anexados para formar um éster de boro cíclico, onde $R_{213}R_{214}$ pode ser oxietilenóxi.

ESQUEMA 28



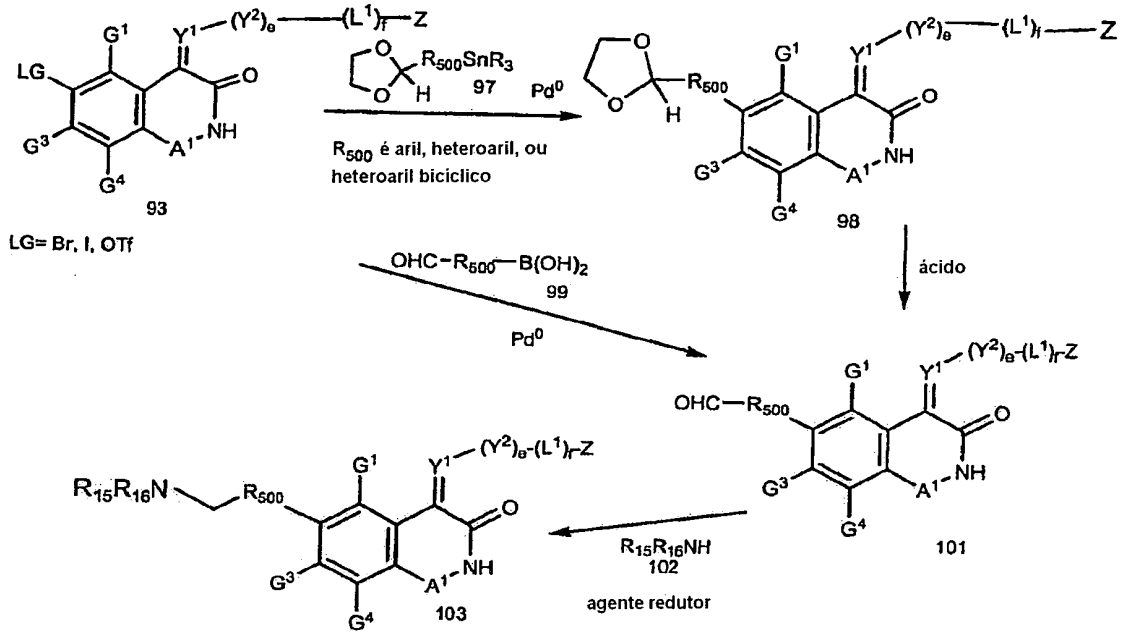
Da maneira apresentada no Esquema 29, ona 93 pode reagir com R_{209}-Br, hexametilditina e um catalisador tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio (o) em dioxano a temperatura elevada para gerar ona substituído 96.

ESQUEMA 29



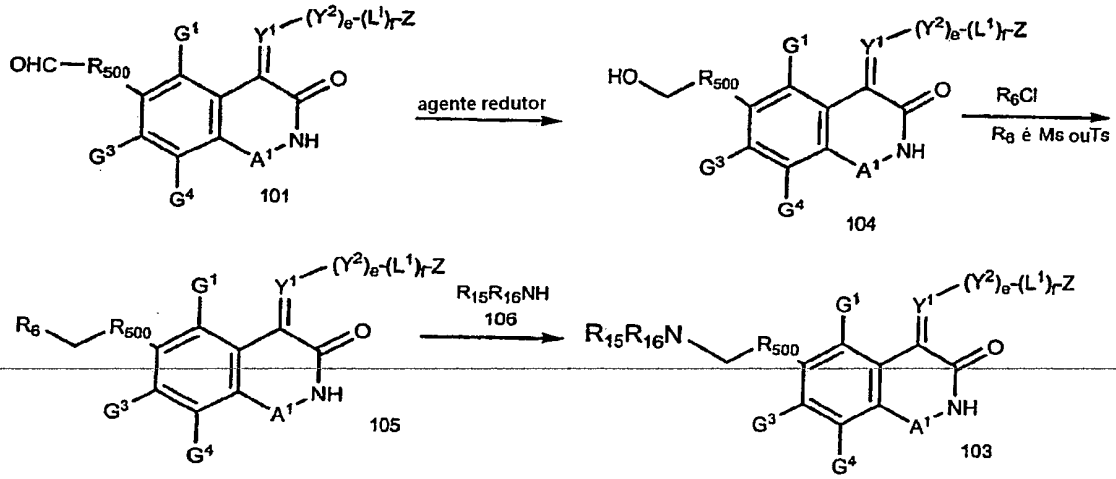
Conforme descrito no Esquema 30, oxo 93 pode reagir com reagente de estanho 97 na presença de Pd° para disponibilizar dioxolano 98 que pode ser tratado com ácido para disponibilizar oxo 101. Alternativamente, o tratamento de oxo 93 com aldeído 99 na presença de Pd° disponibiliza oxo 101. Tratamento adicional de oxo 101 com amina 102 na presença de um agente redutor tal como cianoboroidreto de sódio ou triacetoxiboroidreto de sódio dá amina 103.

ESQUEMA 30



Conforme descrito no Esquema 31, oxo 101 pode ser reduzido usando agentes redutores que incluem hidrogenação catalítica, $NaBH_4$ ou BH_3 para disponibilizar álcool 104 que pode ser convertido em oxo 105 em que R_6Cl pode ser MsCl ou TsCl seguido pela reação com amina 106 para formar o amina 103.

ESQUEMA 31

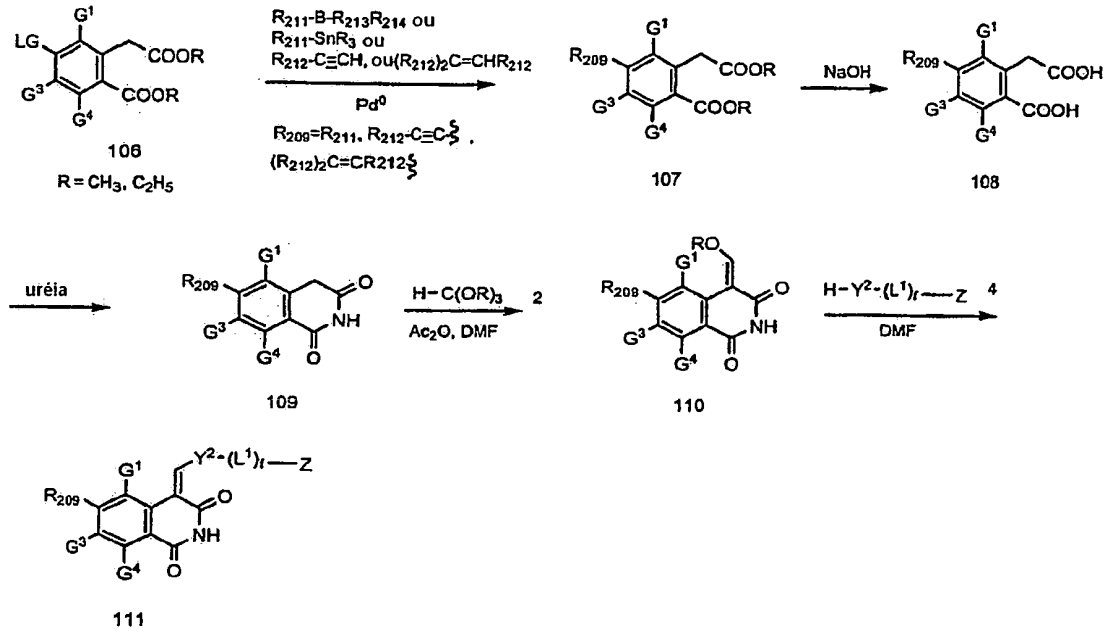


Conforme mostrado no Esquema 32, diéster 106 contendo um grupo abandonador (LG) que inclui Br, I ou OTf (triflato) pode reagir com reagentes de organoboro (R_{211}-$BR_{213}R_{214}$), organoestanho (R_{211}-$Sn(R_{21})_3$, organozinco (R_{211}-ZnBr), alquenos (R_{13}-C≡CH) ou alquinos ($(R_{13})_2C=CH(R_{13})$) na presença de catalisadores que incluem tetraquis (trifenilfosfino)paládio (O) [$Pd(PPh_3)_4$], cloreto de bis(difenilfosfino)paládio (II) e [1,1'-dicloreto de bis(difenilfosfino) ferroceno]paládio (II) [$PdCl_2$ (dppf)$_2$] para disponibilizar diéster 107. Outros catalisadores incluindo cloreto de paládio (II), diacetato de paládio (II), tris(dibenzilideneacetona)dipaládio (O) [$Pd_2(dba)_3$] na presença de trifenilfosfino, tri-t-butilfosfino com ou sem iodeto de cobre (I) podem ser usados para gerar ona 94. Solventes preferidos incluem N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, dimetoxietano e dioxano. Bases preferidas incluem carbonato de sódio aquoso, carbonato de césio e trietilamina. As reações ocorrem pelo aquecimento de cerca de 110°C a 200°C em banho de óleo ou em um forno microondas. Os grupos R_{213} e R_{214} são independentemente hidroxila, alquila de 1 a 12 átomos de carbono ou alcóxi de 1 a 12 átomos de carbono. Além do mais, os ligantes $R_{213}R_{214}$ podem ser tomados juntamente com o boro ao qual eles são anexados para formar um éster de boro cíclico, onde $R_{213}R_{214}$ pode ser oxietilenóxi e similares.

Diéster 107 pode ser hidrolisado com base aquosa para dar diácido 108. O tratamento de diácido 108 com uréia dá diona 109 que pode ser tratado com ortoformato 2 que

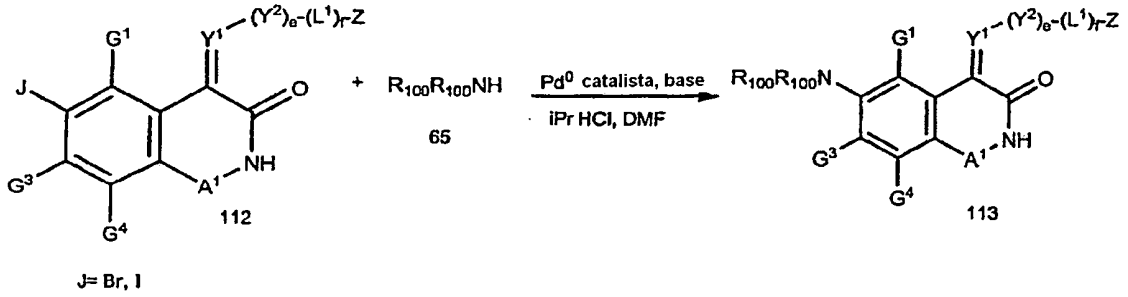
inclui ortoformato de trimetila na presença de um anidrido que inclui anidrido acético em um solvente polar tal como N,N-dimetilformamida (DMF) para dar o éter 110. A continuidade da condensação de éter 110 com o intermediário 4 na presença de um solvente incluindo DMF disponibiliza diona substituído 111.

ESQUEMA 32



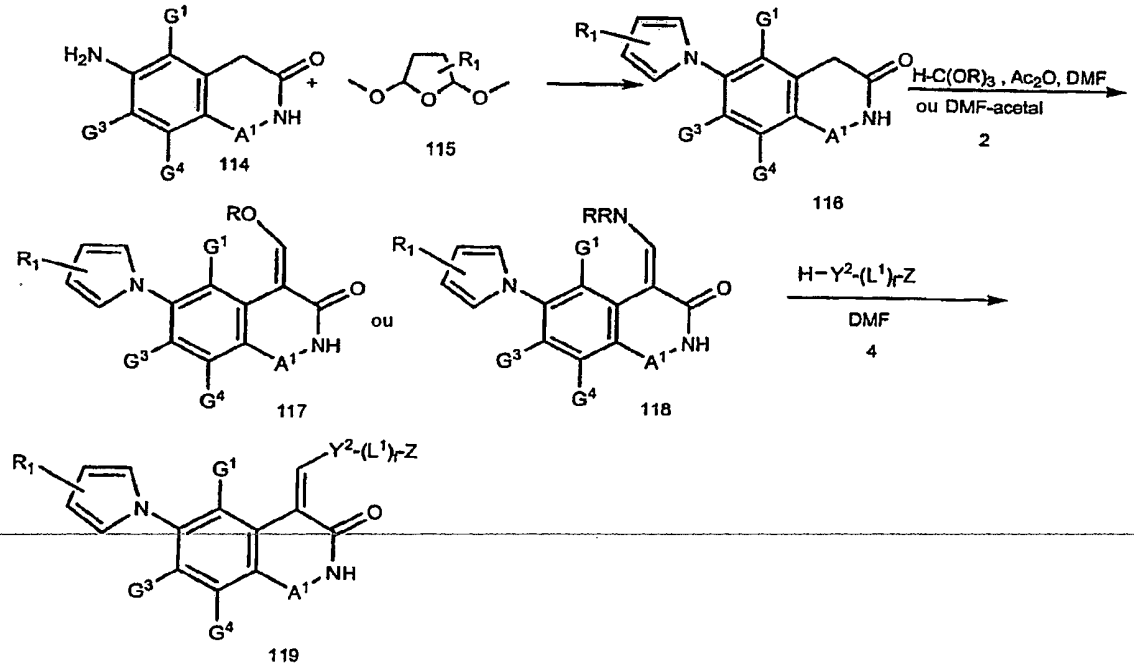
Conforme descrito no Esquema 33, a reação de oxo 112 com amina 65 na presença de Pd° tal como ligante tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) tal como tri-terc-butilfosfino, base tal como sódio *t*-butóxido abd, cloreto de 1,3-bis(2,6-di-1-propilfenil)-4,5-diidroimidazônio (IPr HCl) em um solvente polar que inclui DMF e N-metilpirrodinona disponibiliza amina 113.

ESQUEMA 33



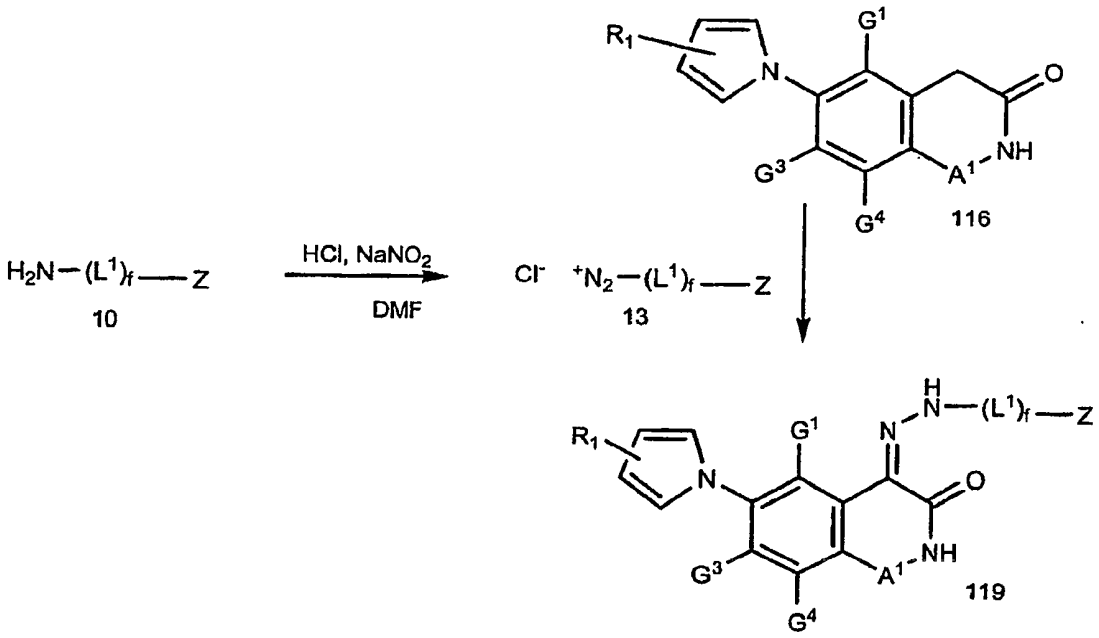
Conforme descrito no Esquema 34, a reação de oxo 114 com 2,5-dimetoxitetraidrofurano 115 em ácido acético ou DMF contendo cloridrato de 4-cloropiridina disponibiliza pirrol 116 que pode reagir com ortoformato 2 que inclui ortoformato de trimetila na presença de um anidrido que inclui anidrido acético em um solvente polar tal como N,N-dimetilformamida (DMF) para dar o éter 117 ou com DMF-acetal para produzir amina 118 que pode adicionalmente reagir com o intermediário 4 para dar oxo 119.

ESQUEMA 34



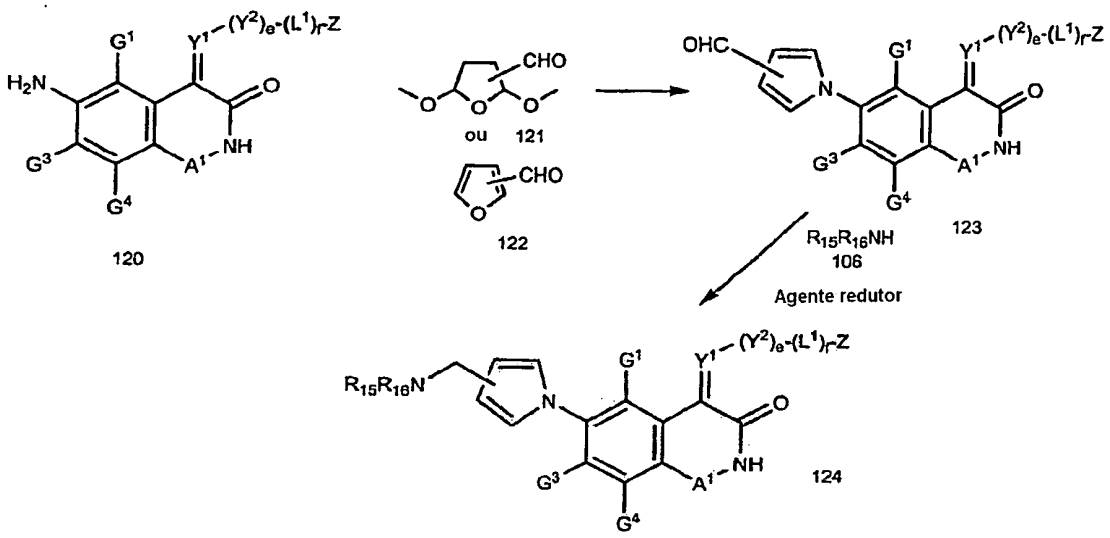
Conforme descrito no Esquema 35, a reação de pirrol 116 com diazônio 13 preparado pela reação de amina 10 com nitreto de sódio na presença de ácido aquoso fornece oxo substituído 119.

ESQUEMA 35



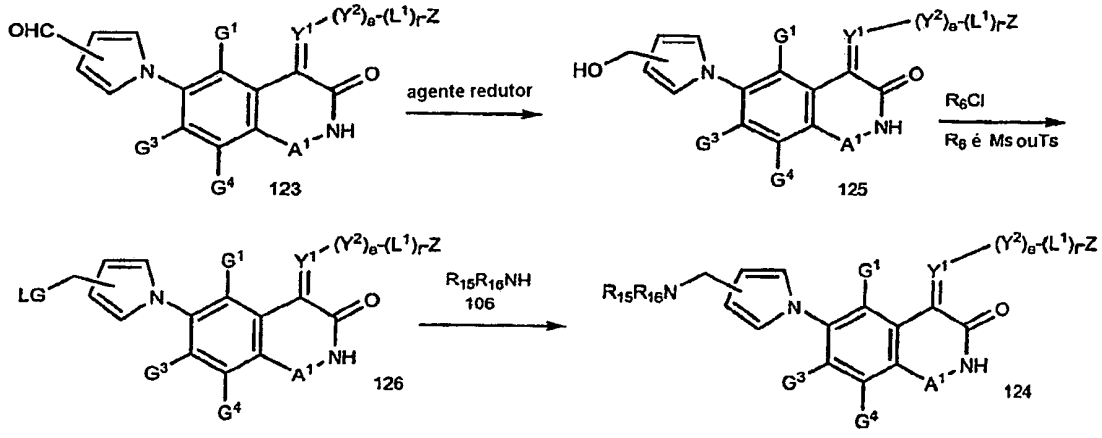
Conforme descrito no Esquema 36 reação de oxo substituído 120 com tetraidrofurano substituído 121 ou furano 122 disponibiliza pirrol 123 que pode adicionalmente reagir com amina 106 na presença de um agente redutor incluindo cianoboroidreto de sódio e triacetoxiboroidreto de sódio para disponibilizar pirrol substituído 124.

ESQUEMA 36



Conforme mostrado no Esquema 37, pirrol 123 pode ser reduzido por hidrogenação catalítica, $NaBH_4$ ou BH_3 para formar álcool 125 que pode adicionalmente reagir com MsCl ou TsCl para formar oxo 126. A continuidade da reação de oxo 126 com amina 106 fornece oxo 124.

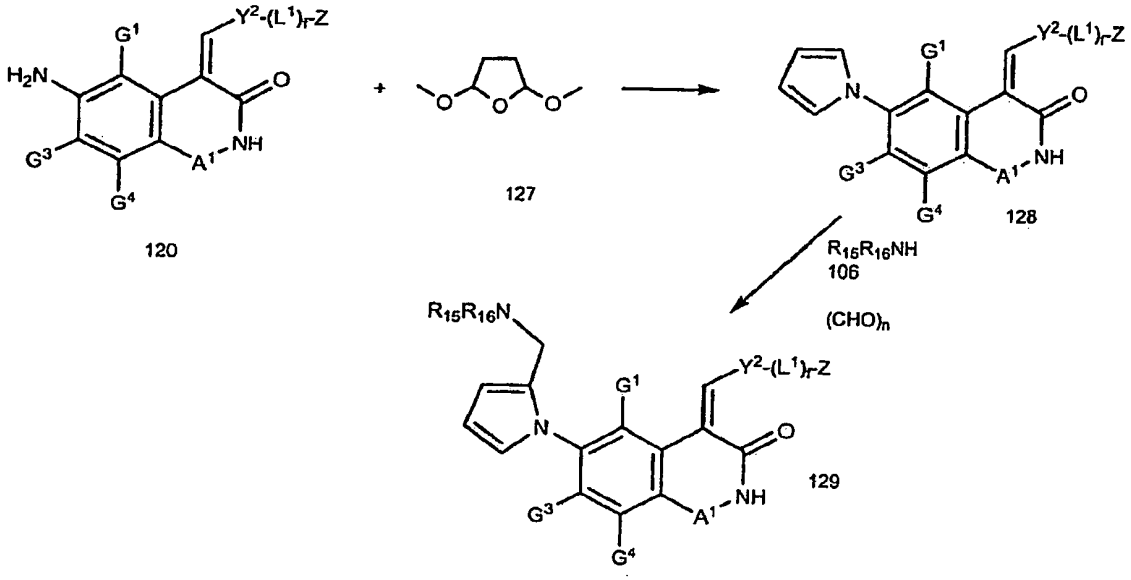
ESQUEMA 37



Conforme descrito no Esquema 38, a reação de oxo substituído 120 com 2,5-dimetoxitetraidrofurano 127 em ácido acético ou DMF contendo cloridrato de 4-cloropiridina disponibiliza pirrol 128 que pode adicionalmente reagir com

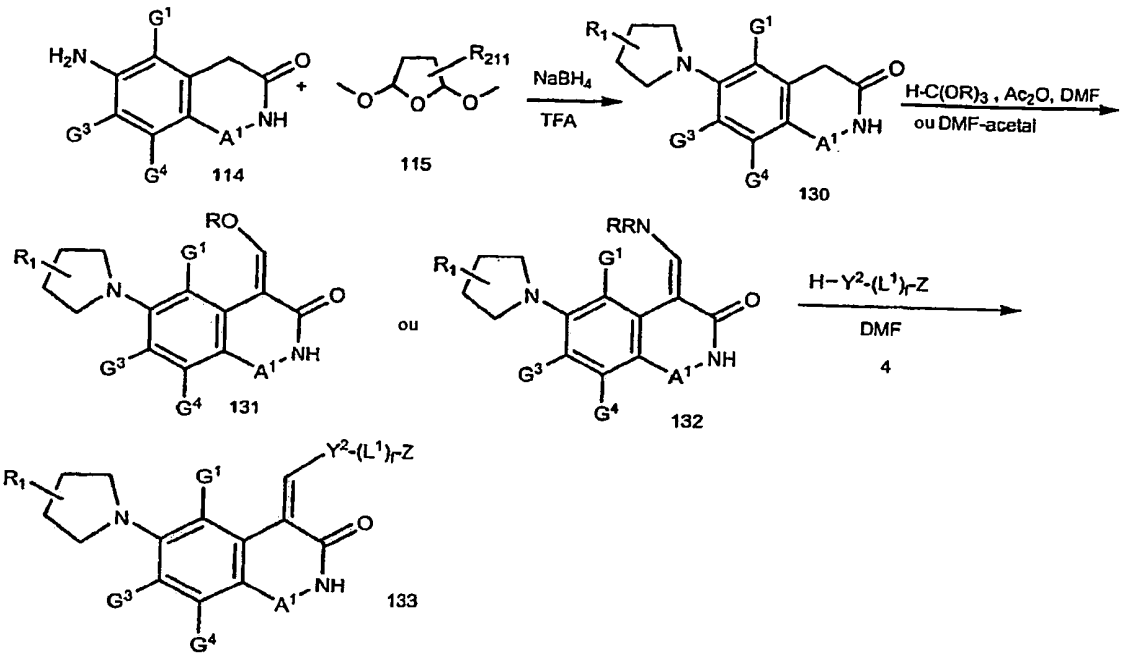
amina 106 na presença de paraformaldeído para disponibilizar pirrol substituído 129.

ESQUEMA 38



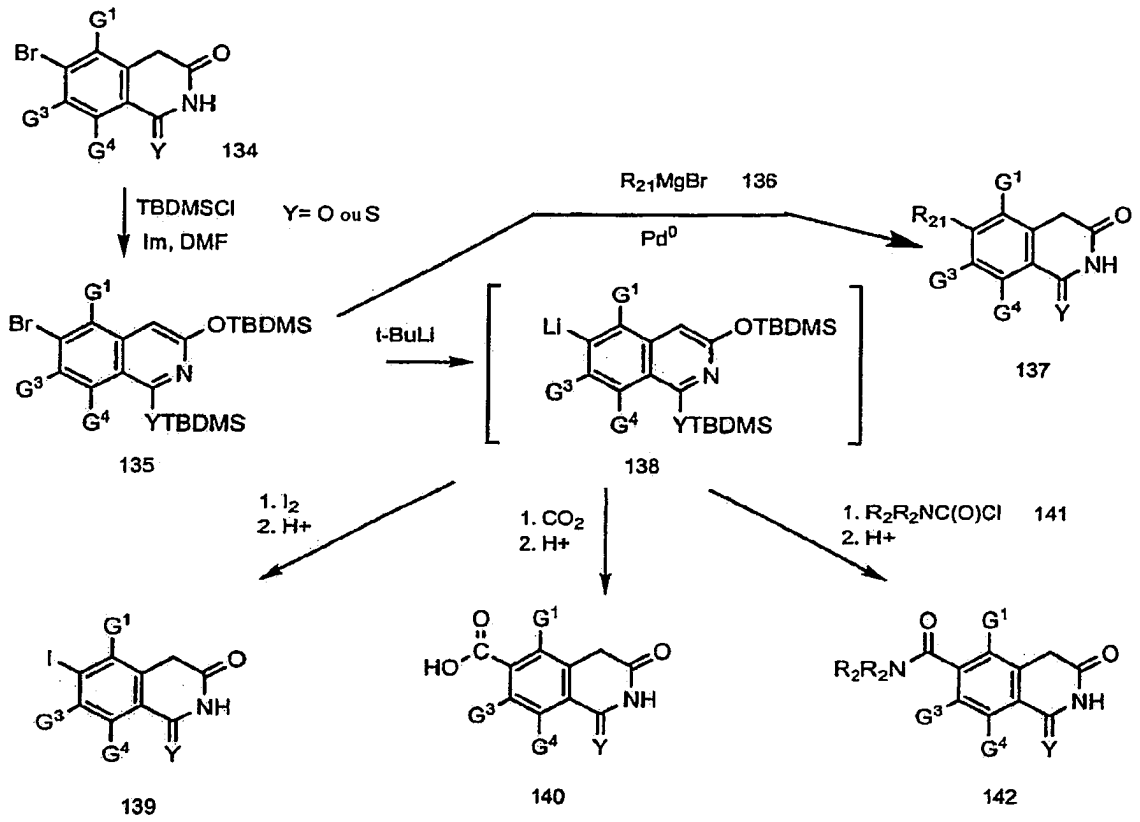
De acordo com o Esquema 39, a reação de oxo 114 com 2,5-dimetoxitetraidrofurano 115 na presença de boroidreto de sódio e ácido trifluoracético (TFA) disponibiliza pirrolidina 130 que pode reagir com ortoformato 2 que inclui ortoformato de trimetila na presença de um anidrido que inclui anidrido acético em um solvente polar tal como N,N-dimetilformamida (DMF) para dar o éter 131 ou com DMF-acetal para dar o amina 132 que pode adicionalmente reagir com o intermediário 4 para dar oxo 133.

ESQUEMA 39



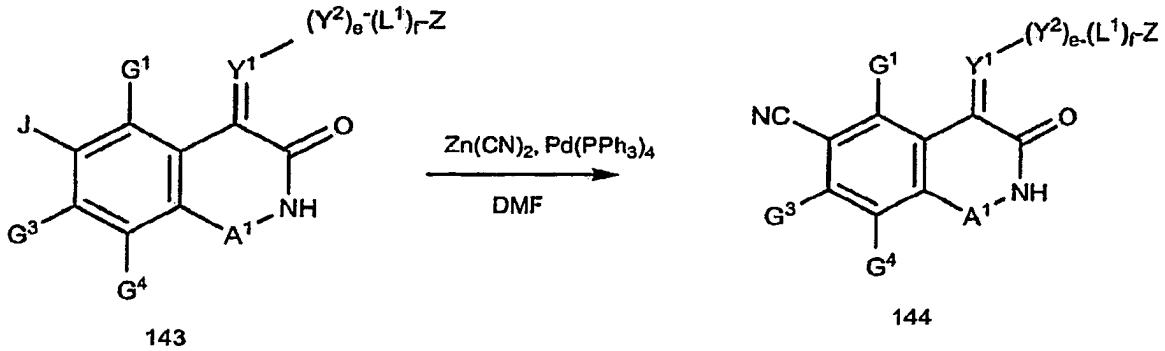
Conforme ilustrado no Esquema 40, bromo composto 134 pode reagir com cloreto de butildimetilsilia terciário (TBDMSCl) para disponibilizar o composto de bromo bloqueado 135 que pode adicionalmente reagir com reagente de Grignard 136 na presença de reagente paládio tetraquis(trifenil-fosfino)paládio para dar oxo 137. O tratamento do composto de bromo bloqueado 135 com butil lítio disponibiliza *in situ* sal de lítio 138 que forma composto de iodo 139, quando reagido com iodo, ou ácido carboxílico 140, quando reagido com dióxido de carbono, ou amida substituído 142, quando reagido com o reagente 141.

ESQUEMA 40



Conforme descrito no Esquema 41, a reação de oxo 143 com cianeto de zinco e tetraquis(trifenilfosfino)paládio em um solvente polar DMF para dar composto ciano 144.

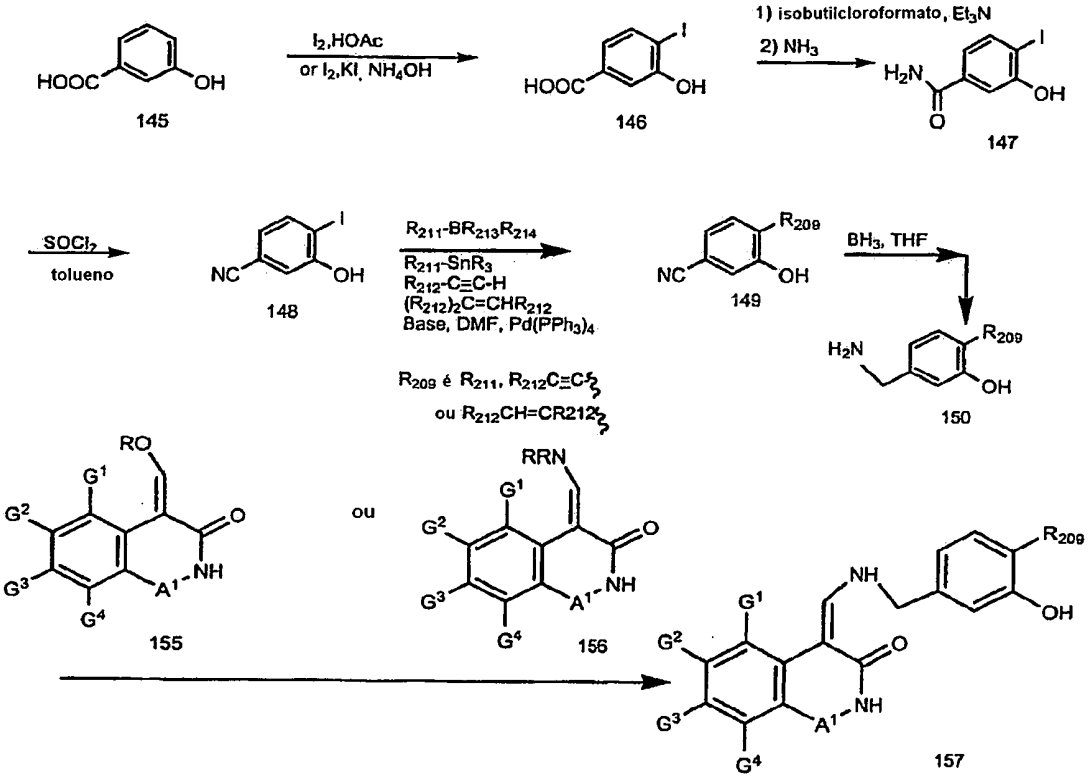
ESQUEMA 41



Conforme ilustrado no Esquema 43, ácido carboxílico 145 pode reagir com iodo em ácido acético ou iodo, iodeto de potássio e hidróxido de amônio para dar o

composto de iodo 146 que pode adicionalmente reagir com isobutilcloroformato e trietilamina (TEA) seguido pelo tratamento com amônia para dar amida 147. A reação de amida 147 com cloreto de tionila em um solvente inerte tal como tolueno disponibiliza amina 148 que pode adicionalmente reagir para disponibilizar fenol substituído 149 que pode ser reduzido com diborano em um solvente inerte tal como THF para dar o amina 150.

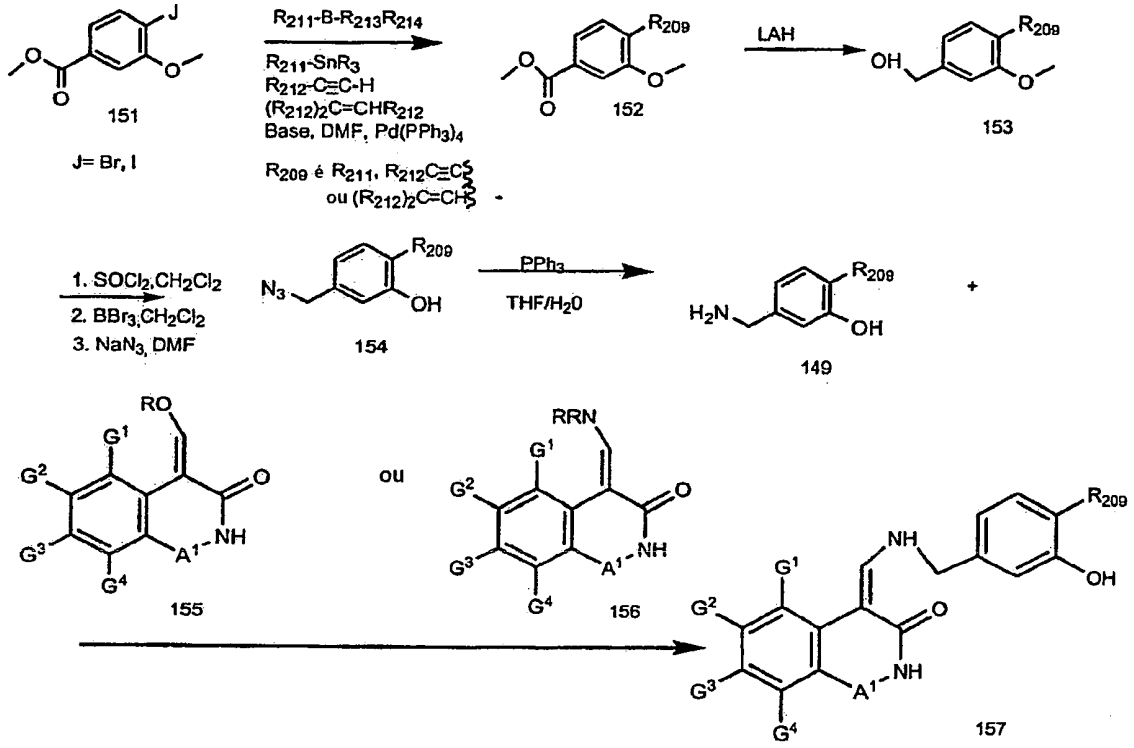
ESQUEMA 43



Conforme descrito no Esquema 44, alcóxi 151 pode ser convertido em ácido carboxílico 152 que pode ser reduzido com hidreto de alumínio e lítio para dar álcool 153. A continuidade da reação de álcool 153 com cloreto de tionila em metileno cloreto seguido pelo tratamento com

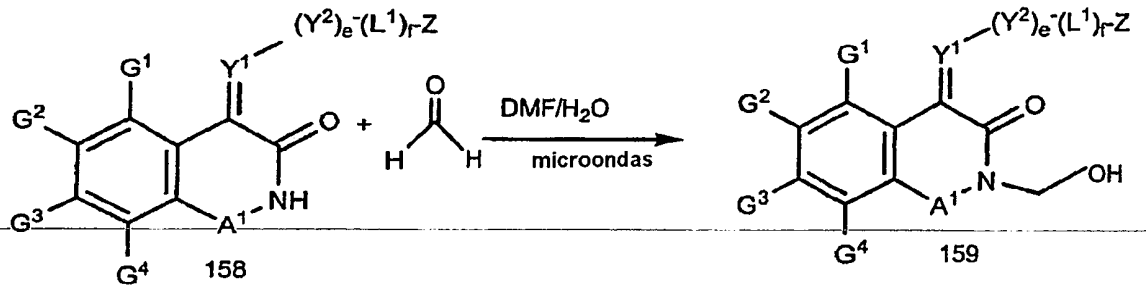
tribrometo de boro e em seguida azida de sódio em DMF fornece azida 154 que pode ser convertido em amina 149 reagindo com trifenilfosfino em THF-água. A reação de éter 155 ou amina 156 com amina 149 fornece oxo 157.

ESQUEMA 44



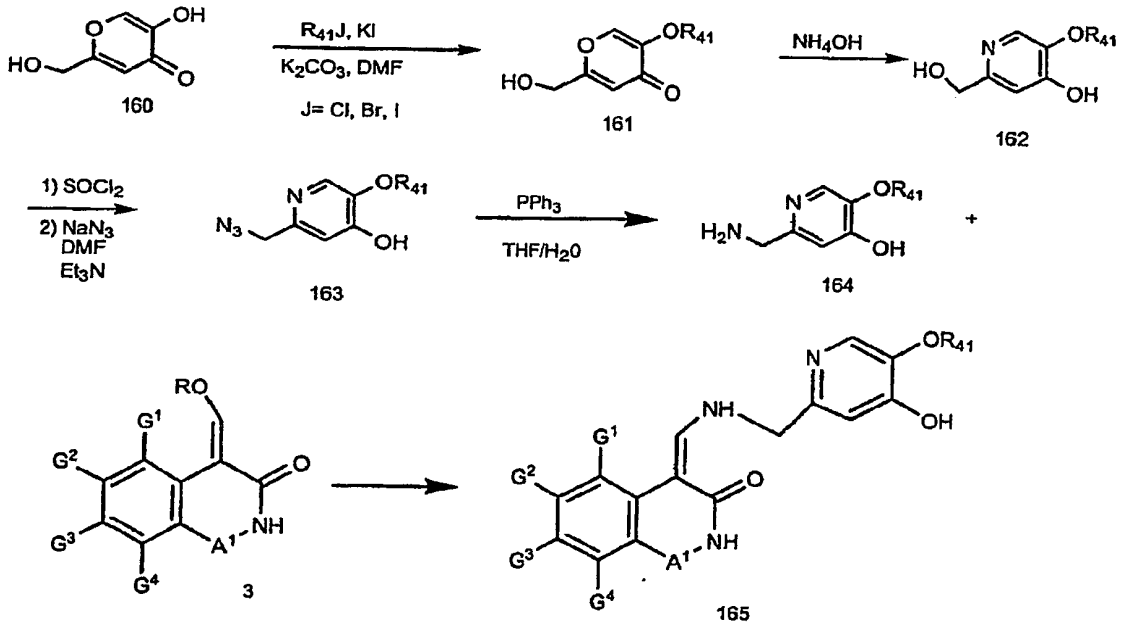
Conforme ilustrado no Esquema 45, oxo 158 pode reagir com formaldeído em DMF-água com irradiação de microondas para fornecer álcool 159.

ESQUEMA 45



Conforme descrito no Esquema 46, ácido de pirona 160 pode reagir com um haleto (X=Cl, Br, I) em acetona, metiletilcetona ou DMF com carbonato de potássio e iodeto de potássio para dar alcoxipirona 161. Alcoxipirona 161 pode ser aquecido com amônia para disponibilizar piridinol 162. Piridinol 162 pode reagir com cloreto de tionila, seguido por azida de sódio em DMF para disponibilizar azida 163. A continuidade da reação de azida com trifenilfosfino em THF, seguido pela adição de água disponibiliza amina 164, que pode adicionalmente reagir com ona 3 para dar piridinol 165.

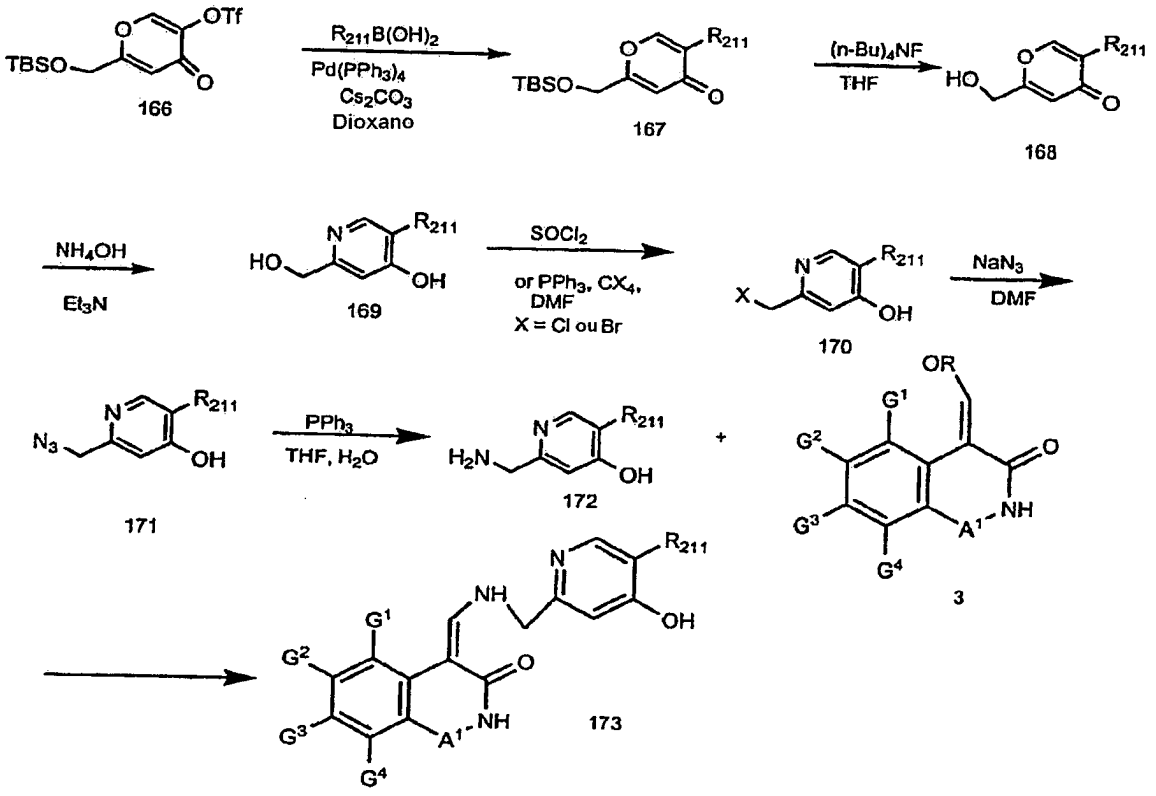
ESQUEMA 46



Conforme ilustrado no Esquema 47, triflato de sililprotegido 4-pirona 166 pode ser acoplado com um ácido aril- ou heteroaril-borônico em dioxano, carbonato de potássio e dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno] paládio (II) [$PdCl_2(dppf)_2$] descrito por, T. Kamino, et. Al.; Tet. Lett. 44 (2003) 7349 para disponibilizar o composto 167

que pode ser tratado com fluoreto de *t*-butilamônio para fornecer álcool 168. A reação de álcool 168 com hidróxido de amônio na presença de TFA fornece piridinol 169 que pode ser adicionalmente tratado com cloreto de tionila ou trifenilfosfino na presença de CX_4 (X= Cl ou Br) para fornecer o composto 170. A continuidade da reação do composto 170 com azida de sódio em DMF fornece azida 171 que pode ser convertido em amina 172 pela reação com trifenil-fosfino em THF aquoso que pode adicionalmente reagir com oxo 3 para dar piridinol 173.

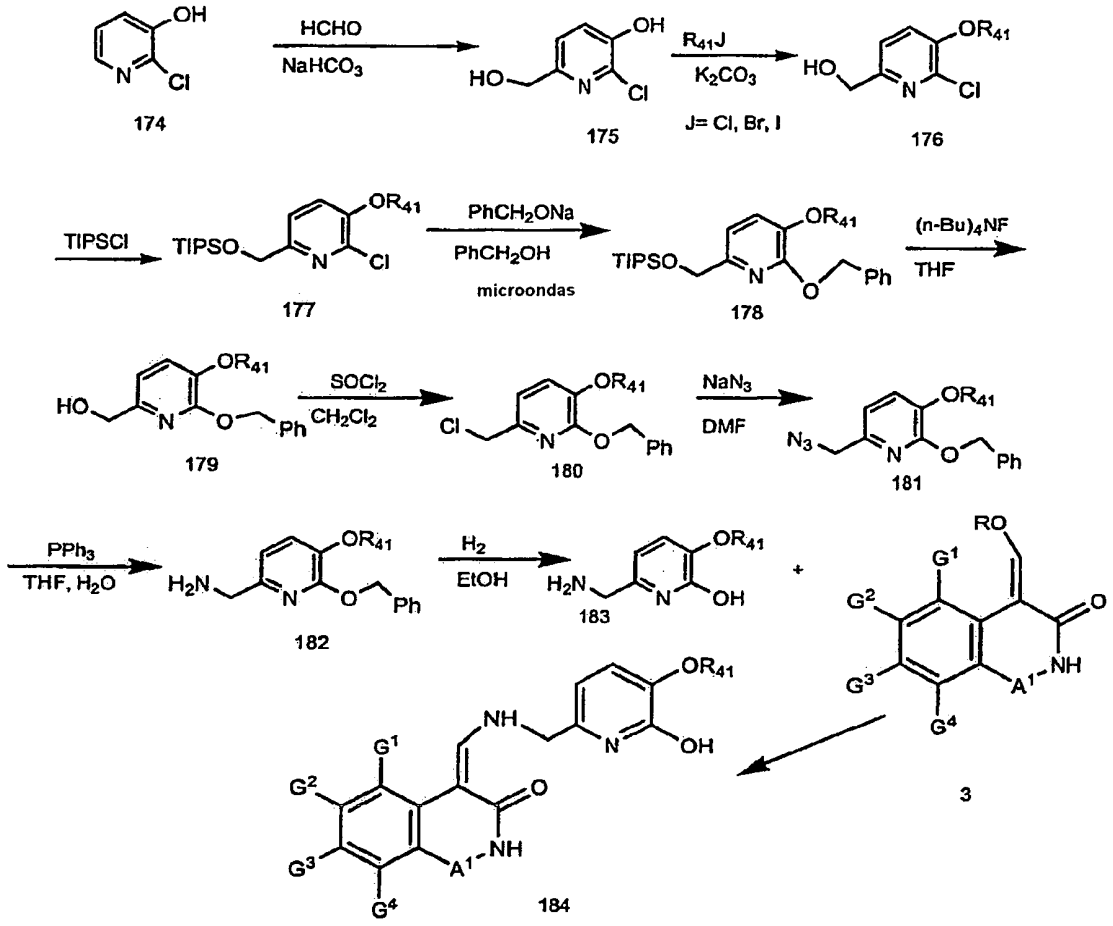
ESQUEMA 47



Conforme descrito no Esquema 48, 2-cloro-3-hidroxipiridina 174 pode ser hidroximetilada da maneira reportada [D. G. Wishka, et.al.; J. Med. Chem. 41(9) 1357

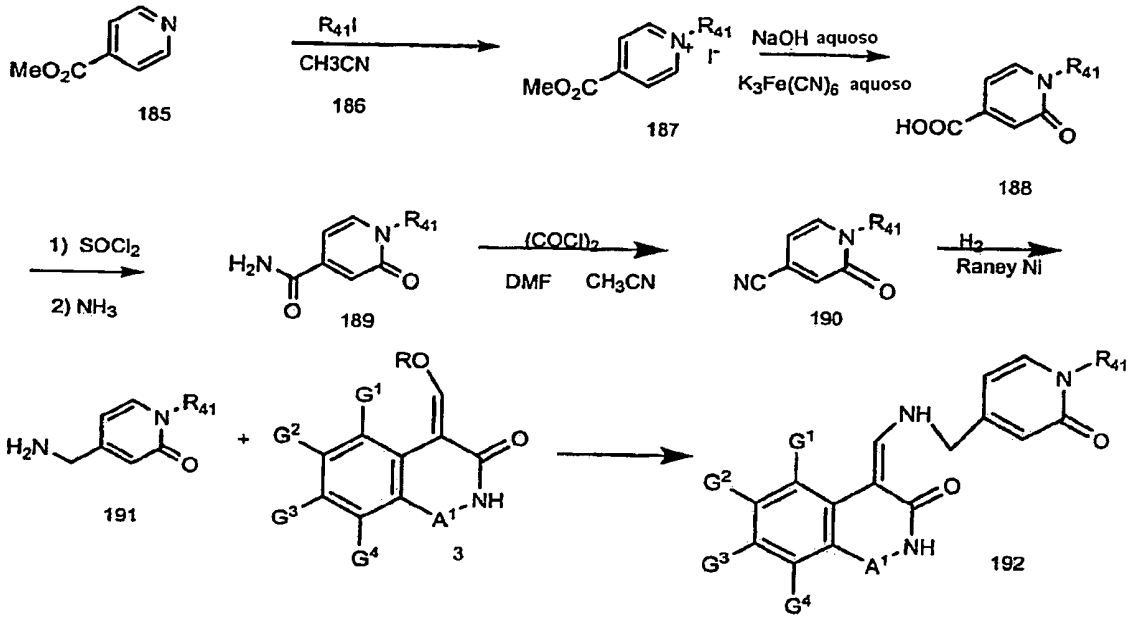
(1998)) para dar hidroxil-piridina 175 que pode ser alquilado usando $R_{208}J$, para dar piridina 176. A proteção do hidroximetil de piridina 176 usando tirisopropilsililcloreto (TIPSCl), trietilamina e diclorometano dá éter triisopropil-silílico 177. O tratamento adicional de éter triisopropilsilílico 177 com benziloxido de sódio em álcool benzílico (1 M) dá, depois da cromatografia, 2-benziloxipiridina 178 que pode adicionalmente reagir com fluoreto de tetrabutilamônio em THF para dar o álcool 179. O álcool 179 pode ser convertido em composto clorometila 179 usando cloreto de tionila em cloreto de metileno e em seguida adicionalmente reagido com azida de sódio em DMF para fornecer o composto azidometila 181. A reação do composto azidometila 181 com trifenilfosfino em THF aquoso fornece o composto aminometila 182 que pode ser hidrogenado em etanol com paládio em carbono 10% sob atmosfera de hidrogênio por cerca de 6 horas para fornecer amina 183. Reação de amina 183 com oxo 3 fornece o composto piridinol 184.

ESQUEMA 48



Conforme descrito no Esquema 49, o éster 185 pode ser alquilado da maneira reportada (Fronk e Mosher, J Org Chem. Vol 24, 1959, 196-198) que pode ser alquilado usando $R_{41}J$ para dar sal de piridínio 187, que pode adicionalmente reagir com base aquosa e $K_3Fe(CN)_6$ para dar piridona 188. Reação de piridona 188 com cloreto de tionila seguido por amônia fornece amida 189 que pode adicionalmente reagir com cloreto de oxalila e acetonitrila em um solvente polar tal como DMF para fornecer o composto ciano 190 que pode ser reduzido com hidrogênio e Ni Raney para dar o amina 191. Reação de amina 191 com oxo 3 fornece piridina composto 192.

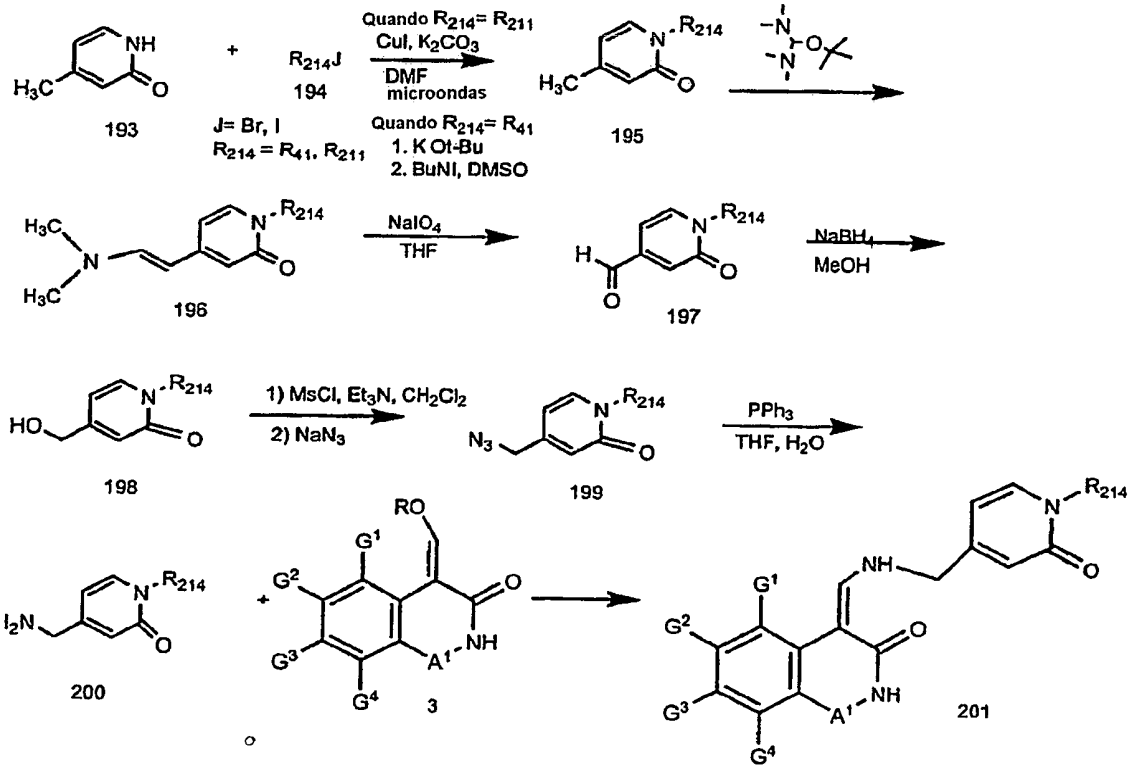
ESQUEMA 49



Conforme provido no Esquema 50, o composto piridona 193 pode reagir com Kt-OBu, *n*-Bu4NI em DMSO a 0°C, seguido pela reação com o composto 194 ($R_{2141}X$, onde $R_{214}X$ é um haleto de alquila substituído $R_{41}X$ (X é Br, I) para render piridona N-substituído 195. Alternativamente, o composto piridona 193 pode reagir com o composto 194 ($R_{214}X$, onde $R_{214}X$ é um haleto de arila ou heteroarila substituído $R_{211}X$, X= Br, I), sal de cobre incluindo Cu(I)I, Cu(I)Br, Cu_2O, $Cu(II)Br_2$, ou Cu pó, preferivelmente Cu(I)I, base incluindo KOAc, K_3PO_4, e K_2CO_3, preferivelmente K_2CO_3, em um solvente incluindo DMF, DMSO, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dioxano, tolueno e xileno, preferivelmente DMF, em um banho de óleo ou com irradiação de microondas a 100°C a 200°C, preferivelmente a 150°C para disponibilizar piridona N-substituído 195.

Piridona 195 pode reagir com terc-butoxibis (dimetilamino)metano (reagente de Bredereck) em DMF, dioxano, tolueno, ou xileno, preferivelmente DMF a 80°C to 150°C, preferivelmente a 100 °C para render enamina 196. Enamina 196 quando oxidado com $NaIO_4$ em THF fornece aldeído 197, que pode ser reduzido com sal de hidreto metálico, preferivelmente boroidreto de sódio em metanol para dar o álcool 198. Reação de álcool 198 com cloreto de metanossulfonila e trietilamina seguido por azida de sódio fornece composto azida 199 que pode ser reduzido pela reação com trifenilfosfino em THF aquoso para fornecer amina 200. Reação de amina 200 com ona 3 fornece piridona 201.

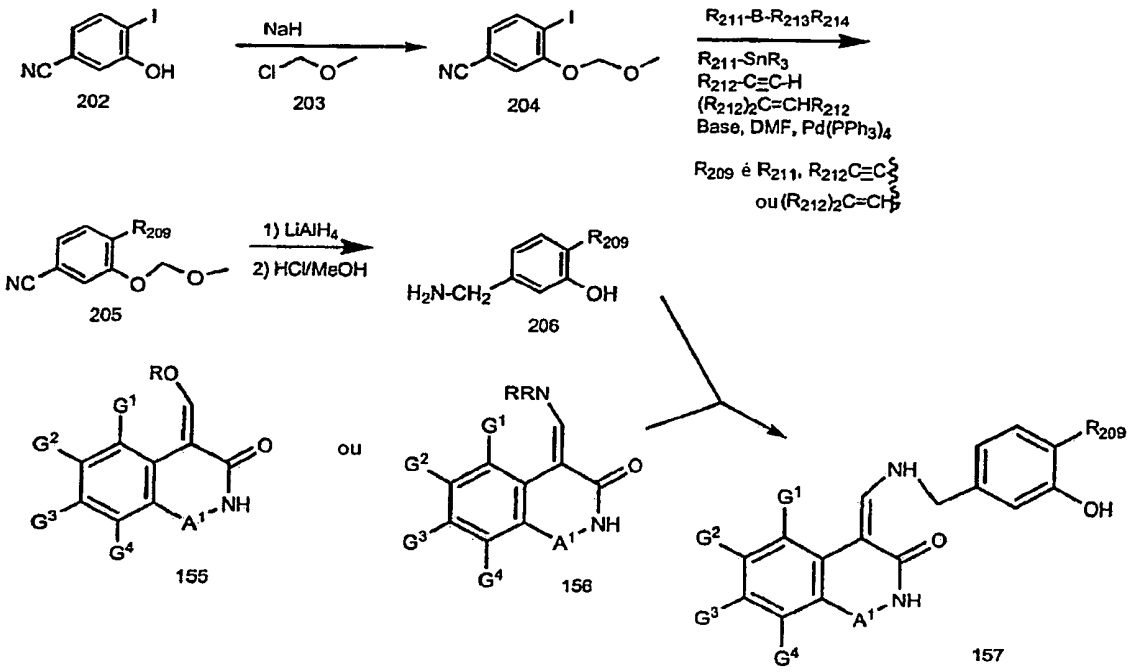
ESQUEMA 50



O fenol 202 é tratado com hidreto de sódio, seguido pela reação com cloreto de metoximetila 203 para

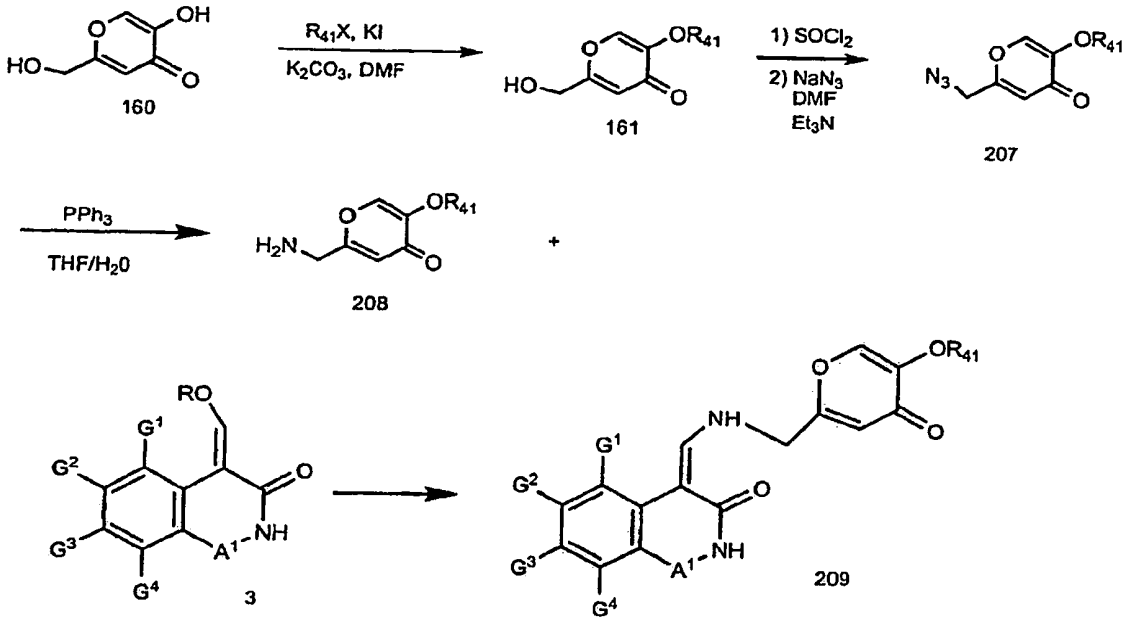
disponibilizar éter de metoximetila 204, que pode reagir com reagentes de organoboro (R_{211}-$BR_{213}R_{214}$), organoestanho (R_{211}-$Sn(R_{21})_3$, organozinco (R_{211}-ZnBr), alquenos (R_{13}-C≡CH) ou alquinos ($(R_{13})_2C=CH(R_{13})$) na presença de catalisadores que incluem tetraquis (trifenilfosfino)paládio (O) [$Pd(PPh_3)_4$], cloreto de bis(difenilfosfino)paládio (II) e [1,1'-dicloreto de bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) [$PdCl_2$ $(dppf)_2$] disponibiliza composto ciano 205. Outros catalisadores incluindo cloreto de paládio (II), diacetato de paládio (II), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (O) [$Pd_2(dba)_3$] na presença de trifenilfosfino, tri-t-butilfosfino com ou sem iodeto de cobre (I) podem ser usados para gerar ona 94. Solventes preferidos incluem N.N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, dimetoxietano e dioxano. Bases preferidas incluem carbonato de sódio aquoso, carbonato de césio e trietilamina. As reações ocorrem pelo aquecimento de 110 °C a 200 °C em banho de óleo ou em um forno microondas. O composto ciano 205 pode ser reduzido pelo hidreto de alumínio e lítio para disponibilizar o benzilamina 206. A reação de éter 155 ou amina 156 com o benzilamina 206 fornece ona 157.

ESQUEMA 51



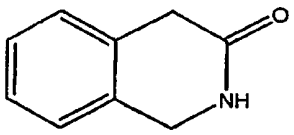
Conforme ilustrado no Esquema 52, ácido de pirona 160 pode reagir com um haleto (X= Cl. Br, I) em acetona, metiletilcetona ou DMF com carbonato de potássio e iodeto de potássio para dar alcoxipirona 161 que pode adicionalmente reagir com cloreto de tionila, seguido por azida de sódio em DMF para disponibilizar azida 207. A continuidade da reação de azida 207 com trifenilfosfino em THF, seguido pela adição de água, disponibiliza amina 208, que pode adicionalmente reagir com oxo 3 para dar pirona substituído 209.

ESQUEMA 52



A invenção será descrita com mais detalhes em conjunto com os exemplos específicos seguintes que não devem ser interpretados como limitação do escopo da invenção.

EXPERIMENTAL



Intermediário 1

1,4-diidro-3(2*H*)-isoquinolinona

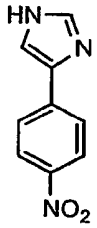
A mistura de fenilacetamida (5 g, 37 mmol), ácido pirofosfônico (80 g, 449,5 mmol) e paraformaldeído (1,22 g, 40,7 mmol) é aquecida a 155°C por 1 hora para dar uma solução escura viscosa. Ela é vertida em água gelada e tratada com carbonato de potássio a pH 7. A solução é extraída com acetato de etila, e a solução orgânica é lavada com carbonato de potássio saturado, seca sobre sulfato de

magnésio, e evaporada até a secura para dar 1,145 g (21%) do produto na forma de um sólido amarelo; MS (ESI) *m/z* 148,0 (M+1). [Ref: Heterociclos 26(9), 2385 (1987)].

Intermediário 2

(4*E*)-4-[(dimetilamino)metileno]-1,4-diidro-3(2*H*)-isoquinolinona

Uma solução de N,N-dimetilformamida (1 mL) contendo 1,4-diidro-3(2*H*)-isoquinolinona (300 mg, 2,04 mmol) e N,N-dimetilformamida dimetilacetal (0,65 mL, 4,89 mmol) é aquecido a 100°C por 2,5 horas. Após a remoção do solventes, o resíduo é lavado com éter, água e éter para dar 88 mg do produto na forma de um sólido rosa. O filtrado é evaporado até a secura, e o resíduo é tratado com éter, água e éter para dar 105 mg de um segundo colheita do produto com um rendimento total de 47% (193 mg); MS (ESI) *m/z* 203,2 (M+1). Ref: Substância química do composto Heterocíclico 370-374 (1981).

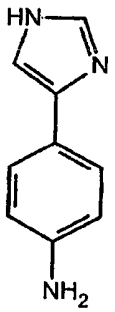


Intermediário 3

4-(4-nitro-fenil)-1*H*-imidazol

Ácido sulfúrico (95-98%, 250 mL) é colocado em um frasco de base redonda de 4 gargalos de 1 L equipado com agitador mecânico, termômetro e resfriado a 0°C. 4-fenilimidazol (87,2 g, 0,606 mol) é adicionado em porções para manter a temperatura a 10°C. O material de partida é dissolvido completamente Após a agitação por 20 minutos. A

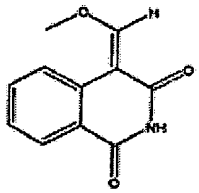
mistura é resfriada a 0°C, ácido nítrico fumegante (28,42 mL, 0,606 mol) é adicionado gota a gota para manter a temperatura a 0~5°C. A adição levou cerca de 1,5 hora. Após a agitação a 0°C por 1 hora, a mistura da reação é vertida em gelo (3 Kg) e agitada por 20 minutos, neutralizada com hidróxido de sódio (340 g) e em seguida carbonato de sódio (10%) a pH ~10. A mistura é filtrada; o sólido é lavado com água (3 x 500 mL), metanol (500 mL) e seco no ar. O produto bruto é recristalizado com etanol (20 mL/g) para dar 50,5 g do produto na forma de cristais castanhos. O licor mãe é concentrado e o resíduo é recristalizado com etanol para dar uma outra colheita do produto (11,2 g) com um rendimento total de 61,7 g (53,9%); pf. 226-228°C.



Intermediário 4

4-(1*H*-imidazol-4-il)anilina

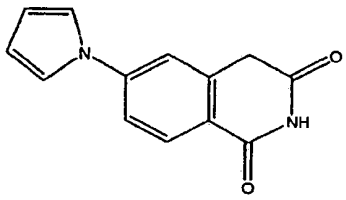
Uma suspensão de 4-(4-nitro-fenil)-1*H*-imidazol (50 g, 0,2646 mol), 5% Pd/C (6 g) em 600 mL de metanol é hidrogenada a 7 psi de hidrogênio à temperatura ambiente. Após 1 hora, a pressão de hidrogênio permanece inalterada, a mistura é filtrada através de uma torta de Celite. O filtrado é evaporado para dar um resíduo vermelho. Após secagem a alto vácuo por toda a noite, 43,2 g de uma espuma bege é isolada. Ela é hidroscópica, e sensível a luz e ar.



Intermediário 5

4-metoximatileno-4*H*-isoquinolina-1,3-diona

Ortoformato de trimetila (5,648 mL, 51,56 mmol) é adicionado a uma solução de 4H-isoquinolina-1,3-diona (4 g, 24,82 mmol) em anidrido acético (41,6 mL) e N,N-dimetilformamida (10,4 mL). Após ele ser aquecido a 125°C por 50 minutos, ele é resfriado e filtrado para coletar 3,698 g (73%) do composto título na forma de um sólido amarelo. pf. 260-261°C; MS (ESI) *m/z* 204,04 (M+1). Encontrado: C, 58.34; H, 3,63; N, 10,21.



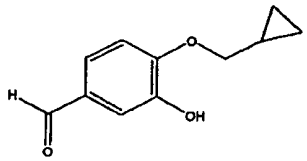
Intermediário 6

6-(1H-pirrol-1-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Uma mistura de 6-amino-4H-isoquinolina-1,3-diona (1 g, 5,68 mmol), 2,5-dimetoxitetraidrofurano (0,736 mL, 5,68 mmol), cloridrato de 4-cloropiridina (0,417 g, 2,78 mmol) em dioxano (20 mL) é aquecido a 70°C por 2 horas [Ref: J. Heterocyclic Chem. 35, 1313, (1998)] Após resfriamento, o sólido é filtrado, lavado sucessivamente com água, éter e hexano para render 0,86 g (67%) do composto título na forma de um sólido marrom claro, pf. 212-213°C; HRMS (ESI) *m/z*

calculado para $C_{13}H_{10}N_2O_2$ 227,08151, encontrado 227,08151 $(M+H)^{+1}$.

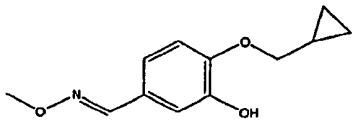
Análise para $C_{13}H_{10}N_2O_2$ (0,5 H_2O):Calculado: C, 66,37; H, 4,71; N, 11,91: Encontrado: C, 66,19; H, 4,56; N, 11,09.



Intermediário 7

4-(ciclopropilmetóxi)-3-hidroxibenzaldeído

Uma mistura de 3,4-diidroxibenzaldeído (4,14 g, 30 mmol), ciclopropilmetil bromo (3,06 mL, 31,5 mmol), carbonato de potássio (8,29 g, 60 mmol) em acetona (90 mL) é aquecida a 50°C por toda a noite. Após filtração, a solução é seca até uma goma, que é dissolvida em acetato de etila, e lavada com água. Ela é seca até um óleo e em seguida cromatografada para render 0,42 g (7%) do composto título na forma de um pó branco. MS (ESI) *m/z* 191,2 $(M-H)^{-1}$.

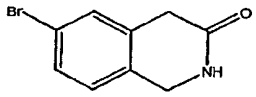


Intermediário 8

4-ciclopropilmetóxi-3-hidróxi-benzaldeído O-metil-oxima

Uma solução de 4-(ciclopropilmetóxi)-3-hidroxibenzaldeído O-metiloxima, 4-(ciclopropilmetóxi)-3-hidroxibenzaldeído (192 mg, 1 mmol), cloridrato de O-metil-hidroxilamina (167 mg, 2 mmol), piridina (0,162 mL, 2 mmol) e etanol (2,5 mL) é agitada à temperatura ambiente por toda a noite.

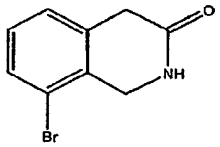
Após a evaporação até a secura, o resíduo é dissolvido em éter, seguido pela adição de água gelada e duas gotas de HCl. A camada de éter é separada, e é lavada extensivamente com solução de cloreto de sódio aquosa a pH neutro. Ela é seca até dar 0,211 (95%) de cristais brancos do composto título. MS (ESI) m/z 222,1 (M+H)+1



Intermediário 9

6-bromo-1,4-diidroisoquinolin-3(2H)-ona

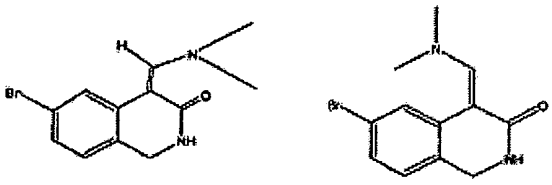
Uma mistura de 6-bromo-1,4-diidroisoquinolin-3(2H)-ona e 8-bromo-1,4-diidroisoquinolin-3(2H)-ona é separada por cromatografia para render 80 mg de 6-bromo-1,4-diidroisoquinolin-3(2H)-ona. MS (ESI) m/z 220,6, 228,0 (M+H)+1.



Intermediário 10

8-bromo-1,4-diidroisoquinolin-3(2H)-ona

Uma mistura de 6-bromo-1,4-diidroisoquinolin-3(2H)-ona e 8-bromo-1,4-diidroisoquinolin-3(2H)-ona é separada por cromatografia para render 80 mg de 8-bromo-1,4-diidroisoquinolin-3(2H)-ona. MS (ESI) m/z 220,6, 228,0 (M+H)+1.

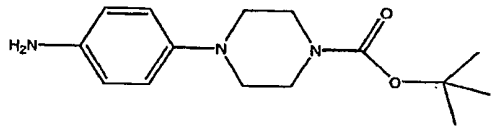


Intermediário 11 um e 11 b

(4E)-6-bromo-4-[(dimetilamino)metileno]-1,4-diidroisoquinolin-3(2H)-ona

(4Z)-6-bromo-4-[(dimetilamino)metileno]-1,4-diidroisoquinolin -3(2H)-ona (1:1)

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4E)-4-[(dimetilamino)metileno]-1,4-diidro-3(2H)-isoquinolinona o composto título é obtido a partir de 6-bromo-1,4-diidroisoquinolin-3(2H)-ona (113 mg, 0,5 mmol), N,N-dimetilformamida dietilacetal (0,206 mL, 1,2 mmol) e N,N-dimetilformamida (0,55 mL) em 60% de rendimento na forma de um sólido marrom amarelado. MS (ESI) *m/z* 281, 283 $(M+H)^{+1}$

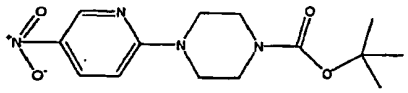


Intermediário 12

Carboxilato de 4-(4-aminofenil)piperazina-1- terc-butila

Uma mistura de carboxilato 4-(4-nitrofenil) piperazina-1-terc-butila (307 mg, 1 mmol), pó de ferro (196 mg, 3,5 mmol), ácido acético (0,4 mL, 7 mmol) e metanol (5 mL) é aquecida a 66°C até não restar nenhum composto nitro. Após ela ser seca, ela é tratada com acetato de etila e água, e filtrada através de uma almofada de celite. A camada de acetato de etila é lavada com solução de bicarbonato de

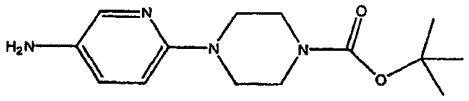
sódio saturada e solução de cloreto de sódio saturada, e em seguida seca para render o composto título.



Intermediário 13

Carboxilato de 4-(5-nitropiridin-2-il)piperazina-1-terc-butila

Uma mistura de 2-bromo-5-nitro-piridina (1,719 g, 8,468 mmol), éster terc-butílico do ácido piperazina-1-carboxílico (1,58 g, 8,468 mmol), trietilamina (3,54 mL, 25.4 mmol) em acetonitrila (6 mL) é aquecida a 86°C por 2 horas. Após ela ser evaporada, o resíduo é dissolvido em cloreto de metileno, e lavado com solução de bicarbonato de sódio saturada. A camada orgânica é evaporada para render 2,6 g (99%) do composto título na forma de um sólido amarelo desbotado. NMR($CDCl_3$) mostrou que ela épura.

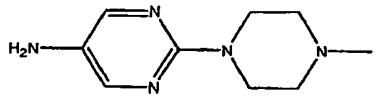


Intermediário 14

Carboxilato 4-(5-aminopiridin-2-il)piperazina-1- terc-butila

Uma mistura de carboxilato 4-(5-nitropiridin-2-il)piperazina-1-terc-butila (0,5 g, 1,62 mmol), pó de ferro (0,35 g, 6,26 mmol), ácido acético (0,72 mL, 11,34 mmol) em metanol (6 mL) é aquecido a 66°C por 1 hora. Após ela ser evaporada até a secura, acetato de etila é adicionado, e em seguida a mistura é filtrada através de uma almofada de Celite. O filtrado é evaporado para render 0,32 g (72%) do

composto título na forma de uma goma laranja. Espectro NMR ($CDCl_3$) do produto mostrou que ela épura.

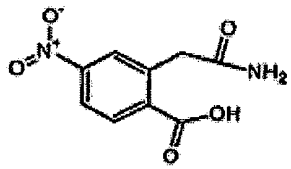


Intermediário 15

2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-ilamina

2-nitro-malonaldeído (1,57 g, 10 mmol) é dissolvido em água (15 mL), seguido pela adição de 2-metil-isotiouréia (1,56 g, 5,6 mmol) e N-metilpiperazina (1,92 mL, 17.3 mL). Após a agitação à temperatura ambiente por toda a noite, ele é filtrado e lavado com água e hexano para render 1,38 g (62%) de 2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-nitro-pirimidina na forma de um sólido branco. MS (ESI) *m/z* 224,3 $(M+H)^{+1}$. [Heterocycles. 1977, 6(12), 1999-2004].

Uma mistura de 2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-nitro-pirimidina (446 mg, 2 mmol), pó de ferro (432 mg, 7,6 mmol), ácido acético (0,884 mL, 14 mmol) em metanol (8 mL) é aquecida a 65°C por 2 horas. Ela desenvolveu como antes para render 302 mg (78%) do composto título. MS (ESI) *m/z* 194 $(M+H)^{+1}$.

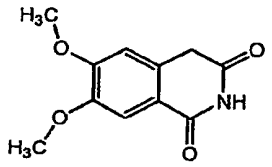


Intermediário 16

2-carbóxi-5-nitrobenzenoacetamida

Uma mistura agitada de 2,25 g (10 mmol) de ácido 2-carbóxi-5-nitrobenzeno acético (J. Org. Chem. 1998, 63,

4116), 2,5 mL (35 mmol) de cloreto de acetila, e 8 mL de acetona é refluxada por 60 minutos. A solução resultante é evaporada até a secura. O sólido castanho resultante mostrou ser o anidrido cíclico correspondente por ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4,40 (s, 2H). O anidrido é misturado a 0 ° com 16 mL de NH4OH concentrado e 16 mL de H_2O. A mistura resultante é aquecida até 25°C, agitada 15 minutos, e evaporada até a secura a < 30°. O resíduo é agitado em 25 mL de H_2O, acidificado a 100 com 4 mL de HCl 4 N, e agitado a 10 minutos. O sólido castanho resultante é filtrado, lavado com H_2O, e seco para dar 2,01 g (90%), pf. 185-190°C (dec); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,96 (s, 2H); MS (ES-) *m/z* 223,1 $(M-H)^{-1}$:Análise para $C_9H_8N_2O_5$:Calculado: C, 48,22; H, 3,60; N, 12,50:Encontrado: C, 48,27; H, 3,40; N, 12,10.

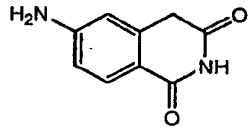


Intermediário 17

6,7-dimetoxiisoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona

Uma solução de 8,2 g (34,1 mmol) de ácido 2-carbóxi-4,5-dimetoxibenzeno acético (Tetrahedron 1975, 31, 2607) em 17 mL de NH4OH concentrado é evaporada até a secura. esta operação é repetida. O sal de amônio do sólido castanho resultante é suspenso em 34 mL de 1,2-diclorobenzeno. A mistura agitada é fervida em um banho de óleo a 2.100 embora coletando algum destilado durante 90

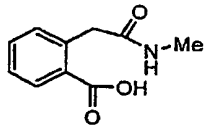
minutos. A mistura resfriada é agitada em hexano e H_2O, e o sólido resultante é coletado por filtração. O sólido branco é agitado em $NaHCO_3$ saturado por 15 minutos, filtrado, lavado com H_2O, e seco para dar 3,45 g (46%), pf. 234-238°C; MS (ES-) *m/z* 220,1 $(M-H)^{-1}$.



Intermediário 18

6-aminoisoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona

Uma solução de 6,19 g (30 mmol) de 6-nitroisoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona em 15 mL de MeOH e 150 mL de N,N-dimetilformamida é hidrogenada a 1 atmosfera de H_2 a 25 °C na presença de 1,5 g de Pd/C 10% por 7 horas. O catalisador é removido por filtração através de Celite. O filtrado é evaporado para dar 5,4 g (100%) de um sólido castanho, pf. 200-220°C (dec); MS (ES+) *m/z* 177,2 $(M+H)^{+1}$.

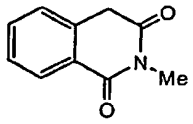


Intermediário 19

N-metil-2-carboxibenzenoacetamida

A 20 mL de metilamina 2,0 M em THF é adicionado 1,62 g (10 mmol) de isocroman-1,3-diona a 0°C. A mistura é agitada a 25°C por 45 minutos e concentrada até a secura. O resíduo é agitado em 40 mL de HCl 0,3 N. O sólido branco é separado por filtração, lavado com água, e seco para dar 1,74 g (90%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7,80 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 3,83 (s, 2H), 2,57 (s, 3H); MS (ES-) *m/z* 192,1

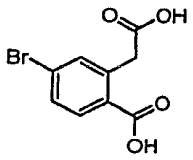
$(M-H)^{-1}$: Análise para $C_{10}H_{11}NO_3$:Calculado: C, 62,17; H, 5,74; N, 7,25: Encontrado: C, 62,16; H, 5,81; N, 7,24



Intermediário 20

N-metilisoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona

Uma mistura de 2,28 g (11,8 mmol) de N-metil-(2-carboxibenzenoacetamida e 24 mL de 1,2-diclorobenzeno é refluxada por 1 hora e evaporada até a secura. O resíduo é recristalizado a partir de EtOAc-hexano para dar um sólido branco gelo, 1,55 g (75%), pf. 113-115 °C; MS (ES+) *m/z* 176,1 $(M+H)^{+1}$.

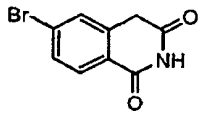


Intermediário 21

Ácido 2-carboxilmetil-benzóico

A uma solução agitada de diisopropilamina (47,4 g, 465 mmol) em THF seco a -78°C é adicionado gota a gota *n*-butil lítio (37,3 g, 581 mmol). A mistura é agitada a -78°C por 0,5 hora e em seguida aquecida naturalmente até 25°C por cinco minutos formando uma suspensão amarela. A suspensão é resfriada até -78°C. Ácido 2-metil- benzóico (25,0 g, 116 mmol) e dietilcarbonato (10,5 g, 116 mmol) foram dissolvidos juntos em 100 mL de THF seco. Esta solução é adicionada gota a gota à mistura da reação durante 30 minutos tornando uma cor marrom avermelhado profundo. A mistura resultante é

agitada a -78°C por 1 hora e em seguida aquecida naturalmente até a temperatura ambiente, formando um precipitado. A mistura é agitada por toda a noite à temperatura ambiente e em seguida resfriada em um banho gelado. 400 mL de água são lentamente adicionados à mistura, mantendo a temperatura interna abaixo de 20°C, formando duas camadas. As camadas foram separadas. A camada orgânica é extraída com 150 mL de H_2O, e todas as camadas aquosas combinadas. As camadas aquosas foram acidificadas com HCl concentrado formando um sólido branco gelo. Este sólido é filtrado e lavado com 200 mL de H_2O para disponibilizar o produto desejado (18,6 g, 71,8 mmol, 62%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,51 (s, 2H), 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 1,7, 8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

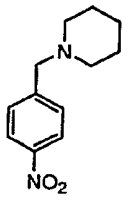


Intermediário 22

6-bromo-4H-isoquinolina-1,3 diona

Ácido 2-carboxilmetil-benzóico (5,00 g, 19,0 mmol) e uréia (2,45 g, 40,8 mmol) foram suspensos em 150 mL de 1,2-diclorobenzeno. Esta mistura é aquecida até 150°C formando uma mistura homogênea. A temperatura é mantida por 2 horas durante tempo no qual um precipitante amarelo é formado. A mistura é resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O resíduo é lavado com 100 mL de acetato de etila, 100 mL de metanol, e 100 mL de água para disponibilizar o produto na forma de um sólido amarelo (3,80 g, 15,8 mmol,

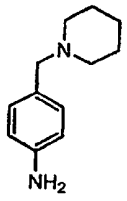
83%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4,01 (s, 2H), 7,65-7,69 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 11,36 (s, 1H).



Intermediário 23

1-(4-nitro-benzil)-piperidina

4-nitrocloreto de benzila (0,086 g, 0,501 mmol) é dissolvido em THF (1 mL) e, a esta solução, é adicionada piperidina (0,059 mL, 0,601 mmol) seguida por Et_3N (0,210, 1,50 mmol). Após a agitação da mistura a 50°C por 5 horas, a solução resultante é filtrada, e em seguida o solvente é removido por meio de alto vácuo para disponibilizar o produto (0,090 g, 82%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,25-1,35 (m, 2H), 1,40-1,48 (m, 4H), 2,23-2,32 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H); espectro de massa [(+) ESI], m/z 221 $(M + H)^+$.

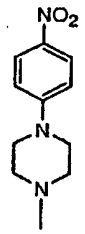


Intermediário 24

4-piperidin-1-ilmetil-fenilamina

1-(4-nitro-benzil)-piperidina (0,089 g, 0,404 mmol) é dissolvido em MeOH (5 mL), e a esta solução é adicionado Pd/C 10% (0,009 g, 0,404 mmol). A mistura da reação é agitada sob uma atmosfera de H_2 por 18 horas. A mistura resultante é filtrada através de celite, e o

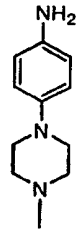
catalisador filtrado é lavado com excesso de EtOAc. O filtrado é concentrado sob alto vácuo para disponibilizar o produto na forma de um sólido (0,076 g, 99%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,29-1,40 (m, 2H), 1,40-1,51 (m, 4H), 2,17-2,30 (m, 4H), 3,18 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 6,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H); espectro de massa [(+) ESI], m/z 191 $(M + H)^+$



Intermediário 25

4-piperidin-1-ilmetil-fenilamina

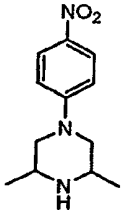
1-flúor-4-nitro-benzeno (1,00 g, 7,09 mmol) é dissolvido em N,N-dimetilformamida (20 mL) e, a esta solução, é adicionado 1-metil-piperazina (0,944 mL, 8,51 mmol) seguido por K_2CO_3 (1,47 g, 10,6 mmol). Após agitar a mistura à temperatura ambiente por 18 horas, o solvente é removido por meio de alto vácuo. O resíduo resultante é dissolvido em EtOAc (100 mL) e lavado com H_2O (10 mL) e salmoura (10 mL) e em seguida seco (Na_2SO_4). O solvente é retirado por meio de alto vácuo para disponibilizar o produto na forma de um sólido (1,50 g, 96%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,17 (s, 3H), 2,37-2,42 (m, 4H), 3,39-3,43 (m, 4H), 6,98 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 9,5 Hz, 2H); espectro de massa [(+) ESI], m/z 222 $(M + H)^+$.



Intermediário 26

4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina

4-metil-1-(4-nitro-fenil)-piperazina (1,50 g, 6,78 mmol) é dissolvido em MeOH (50 mL), e a esta solução é adicionado Pd/C 10% (0,145 g, 6,78 mmol). A mistura da reação é agitada sob uma atmosfera de H_2 por 18 horas. A mistura resultante é filtrada através de celite, e o catalisador filtrado é lavado com excesso de EtOAc. O filtrado é concentrado sob alto vácuo para disponibilizar o produto na forma de um sólido púrpuro (1,28 g, 98%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,15 (s, 3H), 2,37-2,40 (m, 4H), 2,83-2,87 (m, 4H), 4,48 (s, 2H), 6,43 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H); espectro de massa [(+) ESI], m/z 192 $(M + H)^+$.

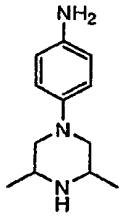


Intermediário 27

3,5-dimetil-1-(4-nitro-fenil)-piperazina

1-flúor-4-nitro-benzeno (1,00 g, 8,75 mmol) e 2,6-dimetil-piperazina (1,20 g, 10,5 mmol) foram dissolvidos em 100 mL de acetonitrila formando uma mistura homogênea amarela. A mistura é aquecida a 90°C por toda a noite. A mistura é reduzida em um evaporador rotativo para

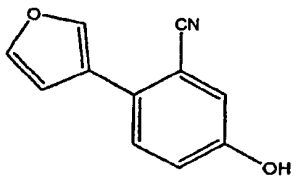
disponibilizar o produto na forma de um sólido laranja (1,40 g, 65%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,00 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 2,37-2,80 (m, 5H), 3,87 (dd, J = 2,1, 12,4 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 9,5 Hz, 2H).



Intermediário 28

4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamina

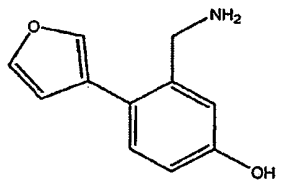
3,5-dimetil-1-(4-nitro-fenil)-piperazina (1,40 g, 5,90 mmol) é dissolvido em 20 mL de metanol com ~1 g de suspensão de níquel Raney. Hidrazina (0,576 g, 14,9 mmol) é dissolvida em 20 mL de metanol e adicionada gota a gota à mistura da reação por 20 minutos. A mistura é agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura é filtrada através de celite e reduzida em um evaporador rotativo para disponibilizar o produto na forma de um sólido preto (1,05 g, 67%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,93-2,00 (m, 2H), 2,65-2,85 (m, 3H), 3,13-3,20 (m, 2H), 4,45 (bs, 2H), 6,43 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 8,5 Hz, 2H).



Intermediário 29

2-furan-3-il-5-hidróxi-benzonitrila

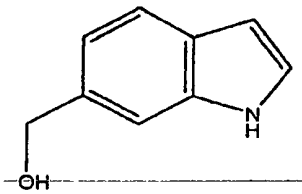
5-hidróxi-2-iodo-benzonitrila (70 mg, 0,29 mmol), $Pd_2(dba)3{\bullet}CHCl_3$ (25 mg, 0,01 mmol) e $P(tBu)_3$ (0,05 mL, 10% em hexano, 0,016 mmol), ácido 3-furanborônico (40 mg, 0,36 mmol) e CsF (200 mg, 1,32 mmol) foram suspensos em N,N-dimetilformamida (5 mL). A mistura é em seguida desgaseificada e agitada à temperatura ambiente por 4 horas. Após o desenvolvimento da reação aquosa, o resíduo é purificado com cromatografia e diretamente empregado na etapa seguinte.



Intermediário 30

3-aminometil-4-furan-3-il-fenol

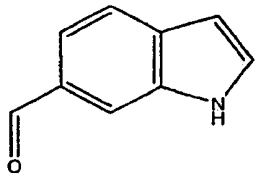
O 2-furan-3-il-5-hidróxi-benzonitrila obtido anteriormente é dissolvido em EtOH e ao qual Ni Raney (1 g de suspensão em água) é adicionado. A mistura é em seguida submetida a hidrogenação sob H_2 (50 psi) (345 kPa) por 24 horas. Após o que Ni Raney é separado por filtração a partir de celite e EtOH é removido para fornecer o composto título (40 mg, 72% por duas etapas). MS (ESI): 190 $(M+1)^{+1}$, 173 $(M+1-NH_3)^{+1}$.



Intermediário 31

(1H-indol-6-il)-metanol

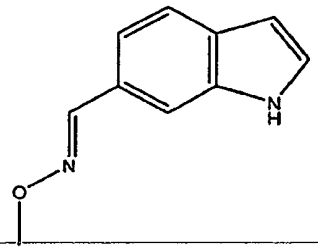
A uma solução de ácido 6-indol carboxílico (5 g, 31,05 mmol) em tetraidrofurano (310 mL) são adicionados hidreto de alumínio e lítio (5,89 mg, 155,2 mmol) a 0 ° C. A mistura da reação é refluxada por 6 horas. A mistura resultante é em seguida finalizada com sulfato de potássio e hidrogênio 5% (100 mL) e extraída com éter (100 mL). A camada orgânica é em seguida seca com sulfato de sódio e concentrada para dar um sólido branco (156 mg) MS (ESI) *m/z* 148,8 (M+1).



Intermediário 32

1H-indol-6-carbaldeído

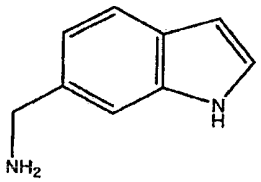
A uma solução dissolvida de (1H-indol-6-il)-metanol (100 mg, 0,68 mmol) em diclorometano (31 mL), óxido de manganês (IV) (1,9 g, 21,9 mmol) é adicionado. A mistura da reação é agitada à temperatura ambiente por 8 horas e em seguida passada através de celite. A mistura da reação é em seguida concentrada para dar um óleo amarelo (80 mg, 0,55 mmol). MS (ESI) *m/z* 146,2 (M+1).



Intermediário 33

1H-indol-6-carbaldeído O-metil-oxima

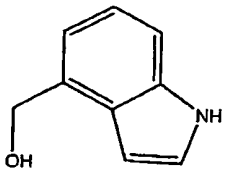
Uma quantidade de 1H-indol-6-carbaldeído (50 mg, 0,34 mmol) é adicionada a piridina (2,0 mL) à temperatura ambiente, seguido pela adição de cloreto de metoxilamina e hidrogênio (31,6 mg, 0,38 mmol). A mistura é agitada à temperatura ambiente por 24 horas, e 10 mL de água são adicionados. Após os solventes serem evaporados, o resíduo é dissolvido 10 mL de éter anidro, lavado sucessivamente com 10 mL de bicarbonato de sódio aquoso, 10 mL de bissulfito de sódio, e 10 mL de salmoura. Seco sobre sulfato de magnésio, evaporado para dar um sólido branco (49 mg, 0,281 mmol). MS (ESI) *m/z* 176,3 (M+1)



Intermediário 34

C-(1H-indol-6-il)-metilamina

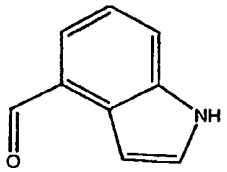
Uma quantidade de 1H-indol-6-carbaldeído O-metil-oxima (150 mg, 0,86 mmol) é dissolvida em etanol (6,5 mL). Em seguida cloreto de hidrogênio (0,62 mL) é adicionado, seguido por Pd/C 10% (15 mg). Após hidrogenação a 35 psi (241 kPa) por 3 horas, a solução é filtrada através de Celite e evaporada até a secura. O resíduo é recristalizado a partir de acetato de etila para dar 110 mg do produto bruto na forma de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 147,3 (M+1).



Intermediário 35

(1H-indol-4-il)-metanol

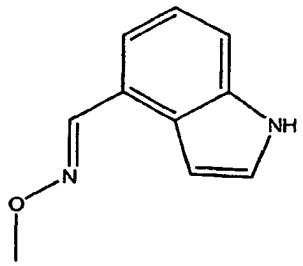
A uma solução de ácido 6-indol carboxílico (500 mg, 3,1 mmol) em tetraidrofurano (31 mL) são adicionados hidreto de alumínio e lítio (590 mg, 15,5 mmol) a 0° C. A mistura da reação é refluxada por 6 horas. A mistura resultante é em seguida finalizada com sulfato de potássio e hidrogênio 5% (20 mL) e extraída com éter (20 mL). A camada orgânica é em seguida seca com sulfato de sódio e concentrada para dar um sólido amarelo (230 mg). MS (ESI) *m/z* 146,6 (M+1).



Intermediário 36

1H-indol-4-carbaldeído

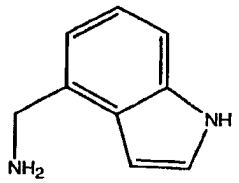
A uma solução dissolvida de (1H-indol-4-il)-metanol (100 mg, 0,69 mmol) em diclorometano (0,500 mL), óxido de manganês (IV) (597 mg, 6,9 mmol) é adicionado. A mistura da reação agitada à temperatura ambiente por 8 horas e em seguida passada através de Celite. A mistura da reação é em seguida concentrada para dar um óleo amarelo (90 mg). MS (ESI) *m/z* 146,1 (M+1).



Intermediário 37

1H-indol-4-carbaldeído O-metil-oxima

A uma quantidade de 1H-indol-4-carbaldeído (50 mg, 0,34 mmol) é adicionado piridina (10 mL) à temperatura ambiente, seguido pela adição de cloreto de metoxilamina e hidrogênio (31,6 mg, 0,38 mmol). A mistura é agitada à temperatura ambiente por 24 horas, e 2 mL de água são adicionados. Após os solventes serem evaporados, o resíduo é dissolvido em 2 mL de éter anidro, lavado sucessivamente com 2 mL de bicarbonato de sódio aquoso, 2 mL de bissulfito de sódio, e 2 mL de salmoura. Seco sobre sulfato de magnésio, evaporado para dar um sólido branco (35 mg). MS (ESI) *m/z* 175,2 (M+1)

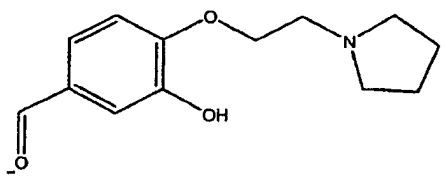


Intermediário 38

C-(1H-indol-4-il)-metilamina

Uma quantidade de 1H-indol-4-carbaldeído O-metil-oxima (50 mg, 0,30 mmol) é dissolvida em etanol (5 mL). Em seguida cloreto de hidrogênio (0,217 mL) é adicionado, seguido por Pd/C 10% (5,0 mg). Após hidrogenação a 35 psi (241 kPa) por 3 horas, a solução é filtrada através de

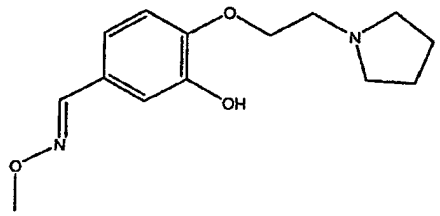
Celite e evaporada até a secura. O resíduo é recristalizado a partir de acetato de etila para dar 42 mg do produto bruto na forma de um resíduo laranja. MS (ESI) *m/z* 147,2 (M+1).



Intermediário 39

3-hidróxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-benzaldeído

A uma solução de 1-(2-cloroetil) pirrolidina HCl (3,2 g, 18,7 mmol) e iodeto de tetrabutilamônio (4,85 g, 18,0 mmol) em N,N-dimetilformamida anidro (53 mL) é adicionado carbonato de potássio (5,7 g, 41,3 mmol). A mistura é agitada à temperatura ambiente e 1,2- diidróxi4 benzaldeído (1,0 g, 7,2 mmol) é adicionado. Após a mistura ser agitada a 65°C por 30 minutos, a mistura resultante é concentrada e o resíduo é em seguida particionado entre água (25 mL) e acetato de etila (25 mL). A camada orgânica é em seguida seca e purificada por cromatografia flash para dar 1,12 g de um sólido marrom. MS (ESI) *m/z* 237,0 (M+1)

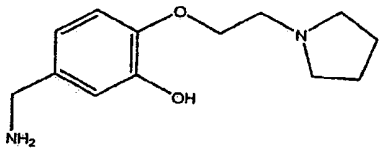


Intermediário 40

3-hidróxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-benzaldeído O-metil-oxima

Uma quantidade de 3-hidróxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-benzaldeído (150 mg, 0,64 mmol) é adicionada piridina

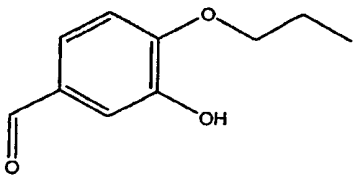
(3,5 mL) à temperatura ambiente, seguido pela adição de cloreto de metoxilamina e hidrogênio (58,2 mg, 0,70 mmol). A mistura é agitada à temperatura ambiente por 24 horas, e 4 mL de água são adicionados. Após os solventes serem evaporados, o resíduo é dissolvido em 8 mL de éter anidro, lavado sucessivamente com 2 mL de bicarbonato de sódio aquoso, 2 mL de bissulfito de sódio, e 2 mL de salmoura. Seco sobre sulfato de magnésio, evaporado para dar um sólido amarelo (100 mg). MS (ESI) *m/z* 265,8 (M+1)



Intermediário 41

5-aminometil-2-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenol

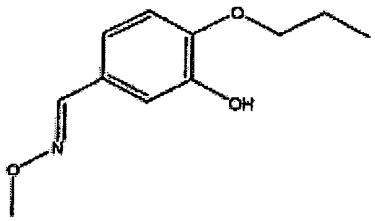
Uma quantidade de 3-hidróxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-benzaldeído O-metil-oxima (50 mg, 0,18 mmol) é dissolvida em etanol (10 mL). Em seguida cloreto de hidrogênio (0,130 mL) é adicionado, seguido por Pd/C 10% (5,0 mg). Após hidrogenação a 35 psi (241 kPa) por 3 horas, a solução é filtrada através de Celite e evaporada até a secura. O resíduo é recristalizado a partir de acetato de etila para dar 45 mg do produto bruto na forma de um sólido branco. MS (ESI) *m/z* 283,1 (M+1)



Intermediário 42

3-hidróxi-4-propoxibenzaldeído

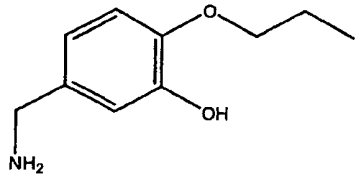
A uma solução de 1-bromopropano (1,7 mL, 18,7 mmol) em N,N-dimetilformamida anidro (25 mL) é adicionado carbonato de potássio (5,7 g, 41,0 mmol). A mistura é agitada à temperatura ambiente e 1,2- diidróxi4 benzaldeído (1,0 g, 7,2 mmol) é adicionado. Após a mistura ser agitada a 65 °C por 30 minutos, a mistura resultante é concentrada e o resíduo é em seguida particionada entre água (25 mL) e acetato de etila (25 mL). A camada orgânica é em seguida seca e purificada por cromatografia flash para dar 0,200 g de um sólido marrom. MS (ESI) *m/z* 181,2 (M+1).



Intermediário 43

3-hidróxi-4-propoxibenzaldeído O-metiloxima

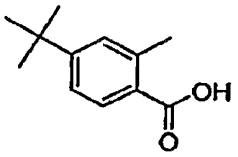
Uma quantidade de 3-hidróxi-4-propoxibenzaldeído (150 mg, 0,83 mmol) é adicionada em piridina (4,0 mL) à temperatura ambiente, seguido pela adição de cloreto de metoxilamina e hidrogênio (101,2 mg, 1,2 mmol). A mistura é agitada à temperatura ambiente por 24 horas, e 4 mL de água são adicionados. Após os solventes serem evaporados, o resíduo é dissolvido em 8 mL de éter anidro, lavado sucessivamente com 2 mL de bicarbonato de sódio aquoso, 2 mL de bissulfito de sódio, e 2 mL de salmoura. Seco sobre sulfato de magnésio, evaporado para dar um sólido amarelo (210 mg). MS (ESI) *m/z* 210,5 (M+1)



Intermediário 44

5-(aminometil)-2-propoxifenol

Uma quantidade de 3-hidróxi-4-propoxibenzaldeído O-metiloxima (150 mg, 0,83 mmol) é dissolvida em etanol (4 mL). Em seguida cloreto de hidrogênio (0,600 mL) é adicionado, seguido por Pd/C 10% (15,0 mg). Após hidrogenação a 35 psi (241 kPa) por 3 horas, a solução é filtrada através de Celite e evaporada até a secura. O resíduo é recristalizado a partir de acetato de etila para dar 112 mg do produto bruto na forma de um sólido branco. MS (ESI) *m/z* 182,3 (M+1)

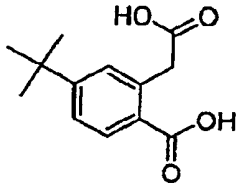


Intermediário 45

Ácido 4-*terc*-butil-2-metil-benzóico

Uma quantidade de 10,0g (61,62 mmol) de 4-*terc*-butil-o-xileno é adicionada a 100 mL de solução de água em piridina 20% e agitada a 80°C por uma hora. 25 g (154,05 mmol) de permanganato de potássio são também adicionados e a agitação continuou a 80°C por mais três horas. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura é filtrada através de um pacote espesso de celite e lavada muitas vezes com água. A camada aquosa é acidificada a pH ~2, e o precipitado é filtrado e cristalizado fora da água: metanol para dar 2,4 g (8,5% de rendimento) na forma de um sólido

branco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,282 (*S*, 9H), 2,530 (*S*, 3H), 7,295(d, J = 6,9 Hz 2H), 7,821(d, J = 2,1 Hz 1H). Ref: JACS, 66, 154-5 (1944)

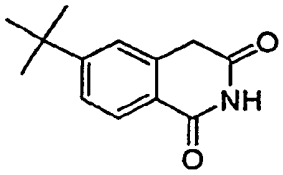


Intermediário 46

ácido 4-terc-butil-2-(carboximetil)benzóico

Uma quantidade de 26 mL (198 mmol) de Lítio diisopropilamida (Aldrich) é adicionada a um frasco de três gargalos resfriado até -40°C. A isto é adicionada gota a gota, uma mistura de ácido 4-*terc*-butil-2-metil-benzóico 1,9 g (9,9 mmol) e dicarbonato de metila 3,3 mL (39,6 mmol) em 5 mL de tetraidrofurano, embora mantendo a temperatura a -60°C. Após a adição, a temperatura é mantida entre -40°C a -60°C por quatro horas, em seguida é levada a 0°C e finalizada com 25 mL de água. A mistura é agitada naturalmente à temperatura ambiente por duas horas e acidificada a pH 2 com cloreto de hidrogênio, extraída 3 x com acetato de etila, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada.

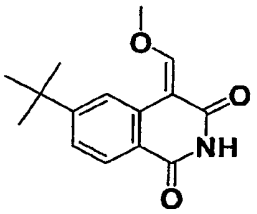
O produto desejado é coletado por cromatografia de coluna com cloreto de metileno e metanol 5 -15% para dar 1,4 g (61% de rendimento) na forma de um sólido branco amarelado. MS (ESI) *m/z* 237,1 (M+1). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 1,299 (*S*, 9H), 930 (*S*, 2H), 7,345-7,514 (m, 2H), 7,840 (d, J = 8,16 Hz 1H).



Intermediário 47

6-terc-butilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Uma quantidade de 1,5 g (6,35 mmol) de ácido 4-terc-butil-2-(carboximetil) benzóico e uréia (763 mg, 12,7 mmol) foi aquecida pura a 145-148°C por 1,5 hora. A mistura é resfriada até a temperatura ambiente e 200 mL de clorofórmio são adicionados e lavados 3 x com água, secos sobre sulfato de sódio e evaporados. O produto bruto é purificado por cromatografia de coluna cloreto de metileno e metanol 4% para dar 580 mg (41% de rendimento) do produto na forma de um sólido marrom. MS (ESI) *m/z* 218,2 (M+1).

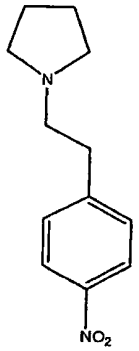


Intermediário 48

(4E)-6-terc-butil-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Uma quantidade de 200 mg (0,92 mmol) de 6-terc-butilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona é dissolvida em ácido acético 1,0 mL seguido pela adição de ortoformato de trimetila (25 uL, 2,3 mmol). Depois disso, a mistura é aquecida a 90°C por 1 hora e resfriada até a temperatura ambiente. A solução amarela evaporada até a secura. Pequenas quantidades de éter anidro e hexano são adicionadas. O

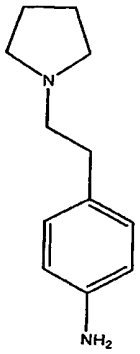
sólido amarelo é coletado com hexano para dar 188 mg (79% de rendimento) MS (ESI) *m/z* 260,2 (M+1). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 1,346 (*S*, 9H), 4,178 (*S*, 3H), 7,472-7,505 (dd, J=1,8Hz, J =1,8Hz 1H), 8,007 (d, J = 8,52 Hz 2H), 8,31 (d, J = 1,71 Hz 1H).



Intermediário 49

1-[2-(4-nitrofenil)-etil]-pirrolidina

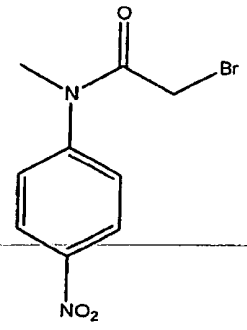
pirrolidina (3,89 g, 54,8 mmol) é adicionado a uma mistura de 8,40 g (36,5 mmol) de 1-(2-bromoetil)-4-nitrobenzeno e 6,14 g (73,0 mmol) de $NaHCO_3$ em 60 mL de CH_3CN a 0°C. A mistura é agitada por 0,5 hora a 0°C e em seguida a 25°C por toda a noite. A reação é filtrada, o material insolúvel é lavado com CH_3CN e o filtrado e lavagem foram combinados. Darco é adicionado, a solução é seca ($MgSO_4$) e evaporada a um óleo vermelho viscoso. A agitação deste material com Et_2O causou cristalização do produto. Ele é coletado, lavado com Et_2O e seco *in vacuo* para dar 7,60 g (95%) de um sólido higroscópico castanho. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,22 (d, 2H, *J* = 6,57 Hz), 7,62 (d, 2H, *J* = 6,57 Hz), 3,47 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 1,94 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 221,2 (M+1).



Intermediário 50

4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamina

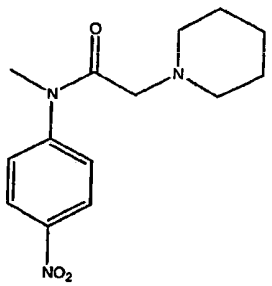
Uma mistura de 7,49 g (34,0 mmol) de CAT 968910, 7,63 g (136 mmol) de ferro pulverizado e 9,01 g (170 mmol) de NH_4Cl em 65 mL de H_2O + 155 mL de MeOH é agitada e refluxada por 1,5 hora. A mistura resfriada da reação é filtrada através de Celite e o filtrado combinado e lavado é tratado com uma solução aquosa de 5,71 g (68 mmol) de $NaHCO_3$ e evaporado. O resíduo é extraído com MeOH 10% em $CHCl_3$, seco ($MgSO_4$) e evaporado. O resíduo é dissolvido em H_2O, tratado com uma solução aquosa de K_2CO_3 (4,69 g (34 mmol) e extraído com $CHCl_3$. O material orgânico é seco ($MgSO_4$), evaporado e seco *in vacuo* para dar 3,63 g (56%) de líquido marrom. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 6,83 (d, 2H, J = 6,62 Hz), 6,46 (d, 2H, J = 6,62 Hz), 4,79 (s, 2H), 2,49 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 1,65 (m, 4H); MS (ESI) *m//z* 191,1 (M+H).



Intermediário 51

2-bromo-N-metil-N-(4-nitrofenil)-acetamida

Uma mistura de 2,00 g (13,2 mmol) de N-metil-4-nitroanilina e 1,46 g (14,5 mmol) de Et_3N em 20 mL de CH_2Cl_2 a 0 °C sob N_2 é tratada com uma solução de 5,33 g (26,4 mmol) de brometo de bromoacetila em 4 mL de CH_2Cl_2. Após 3,5 horas, a reação é vertida em água gelada e extraída com CH_2Cl_2. O extrato é tratado com Darco, seco ($MgSO_4$) e evaporado. O resíduo é filtrado através de Magnesol ($CHCl_3$), evaporado e seco *in vacuo* para dar 3,57 g (100%) de um sólido amarelo. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8,27 (d, 2H, J = 7,47 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 7,47 Hz), 4,06 (s, 2H), 3,28 (s, 3H); MS (ESI) m/z 273,0 (M+1).

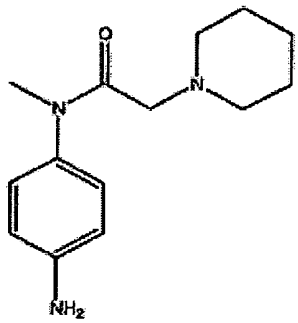


Intermediário 52

N-metil-N-(4-nitrofenil)-2-piperidin-1-il-acetamida

Uma solução de 2,82 g (10,3 mmol) de 2-bromo-N-metil-N-(4-nitrofenil)-acetamida e 2,08 g (20,6 mmol) de Et_3N em 30 mL de CH_2Cl_2 a 0 °C sob N_2 é tratada com 0,875 g (10,3 mmol) de piperidina por 5 minutos a 0 °C e refluxada por 1,25 horas. A mistura resfriada da reação é lavada com H_2O, tratada com Darco, seca ($MgSO_4$) e evaporada para dar 3,00 g (100%) de óleo marrom. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8,25 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 3,30 (s, 3H), 3,09

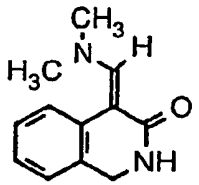
(s, 2H), 2,25 (s, 4H), 1,31 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 278,0 (M+H).



Intermediário 53

N-(4-aminofenil)-N-metil-2-piperidin-1-il-acetamida

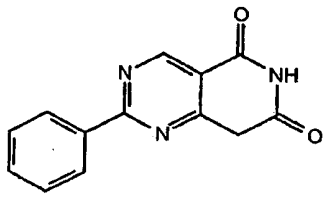
Uma mistura de 3,12 g (11,3 mmol) de N-metil-N-(4-nitrofenil)-2-piperidin-1-il-acetamida, 2,52 g (45,1 mmol) de Pó de ferro e 2,99 g (56,5 mmol) de NH_4Cl em 65 mL de MeOH + 25 mL de H_2O é agitada e refluxada por 3,5 horas. A reação resfriada é filtrada, o precipitado é lavado com MeOH e o filtrado e lavagem foram combinados e evaporados. O resíduo é dissolvido novamente em H_2O, neutralizado com K_2CO_3 e extraído com EtOAc. Os extratos combinados foram tratados com Darco, secos ($MgSO_4$), evaporados e secos *in vacuo* para dar 2,36 g (85%) de óleo marrom. ^1H NMR (DMSO-d_6 δ 6,85 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 6,51 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 3,30 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,24 (s, 4H), 1,50 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 248,0 (M+H).



Intermediário 54

4-dimetilaminometileno-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

Uma solução de 2,10 g (14,3 mmol) de 1,4-diidro-3(2*H*)-isoquinolinona e 4,42 g (37,2 mmol) de N,N-dimetilformamida-DMA em 21 mL de N,N-dimetilformamida é aquecida a 90°C por 1 hora. Mais 1,5 mL de N,N-dimetilformamida-DMA é adicionado e o aquecimento continuou por 30 minutos. Material volátil é removido e o resíduo é enlameado com Et_2O, coletado, lavado com um grande volume de Et_2O e seco *in vacuo* para dar 1,50 g (52%) de cristais marrons avermelhados: pf. 188-190°C (dec); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7,48 (s, 1H, 7,23 (m, 2H), 7,11 (d, 1H, J = 6,96 Hz), 7,01 (m, 1H, 6,87 (d, 1H, J = 7,62 Hz), 4,11 (s, 2H), 2,88 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 203,1 (M+1). Análise para $C_{12}H_{14}N_2O$. 0,1 H_2O:Calculado: C, 70,62; H, 7,03; N, 13,73.Encontrado: C, 70,75; H, 7,17; N, 13,40.

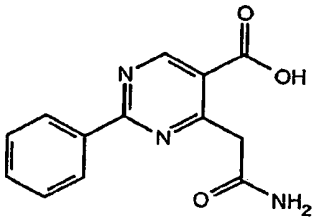


Intermediário 55

2-fenil-8H-pirido[4,3-d]pirimidina-5,7-diona

Uma solução de 0,670 g (2,61 mmol) de ácido 4-carbamoilmetil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico e 0,528 g (3,26 mmol) de CDI em 20 mL de N,N-dimetilformamida é agitada por toda a noite a 25°C. O solvente é evaporado e o resíduo é lavado com Et_2O (3 X). O material insolúvel é fervido com $CHCl_3$, coletado, lavado com $CHCl_3$ e Et_2O quente e seco *in vacuo* para dar 0,372 g (60%) de cristais laranja amarelados: pf. 216-217,5°C (dec); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8,99

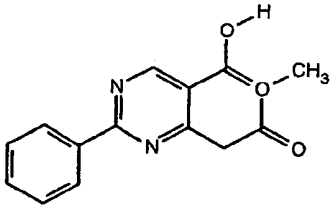
(s, 1H, 8,41 (m, 2H), 7,56(m, 4H), 5,45 (s, 2H); HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{13}H_9N_3O_2$ 240,07645, encontrado 240,07652 $(M+H)^{+1}$. Análise para $C_{13}H_9N_3O_2$ 0,25 H_2O: Calculado: C, 64,05; H, 3,94; N, 17,24. Encontrado: C, 63,67; H, 3,91; N, 17,38.



Intermediário 56

ácido 4-carbamoilmetil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

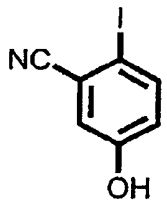
Uma solução de 2,65 g (9,56 mmol) de ácido 4-metoxicarbonilmetil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico em 11,6 mL de NH4OH concentrado é agitada a 25°C por 3 horas. A reação é em seguida diluída com H_2O, resfriada em gelo e acidificada com HCl 6 M. O produto é coletado, lavado com H_2O (2 X) e seco *in vacuo* (baixo calor) para dar 1,55 g (63%) de um sólido laranja: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 9,17 (s, 1H, 8,44 (m, 2H), 7,67(s, 1H, 7,60 (m, 3H), 7,02 (s, 1H, 4,12 (s, 2H); MS (ESI)) *m/z* 256. (M-H). Análise para $C_{13}H_{11}N_3O_3$ 0,5 H_2O: Calculado: C, 58,63; H, 4,55; N, 15,78. Encontrado: C, 58,88; H, 4,53; N, 15,46.



Intermediário 57

Ácido 4-metoxicarbonilmetil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

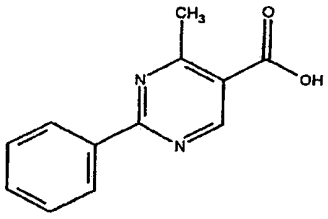
Uma solução de 3,00 g (14,0 mmol) de ácido 4-metil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico e 2,53 g (28,0 mmol) de dicarbonato de metila em 75 mL de THF é adicionada gota a gota com rápida agitação por cima a uma lama de 0,60 g (56,1 mmol) de LDA em 24 mL de THF a -78°C. A mistura é agitada a 25°C por 5 horas e em seguida resfriada até -78°C. A reação é adicionada toda de uma vez e rapidamente (agitação por cima) a 81 mL (1,40 mol) de HOAc glacial em 210 mL de THF, também mantida a -78°C. A mistura é aquecida até 25°C e o THF e algum HOAc é removido. Água (180 mL) é adicionada e o produto é extraído em EtOAc. O extrato é lavado com H_2O (5 X), seco ($MgSO_4$) e evaporado. O resíduo é dissolvido em excesso de $NaHCO_3$ aquoso e extraído com Et_2O (5 X). Estas lavagens foram descartadas. A solução aquosa é acidificada com HCl 2 M e extraída com Et_2O. O extratos etéreos foram retrolavados com H_2O (6 X), secos ($MgSO_4$) e evaporados para dar 3,4 g (89%) de cristais laranjas: pf. 173-175°C (dec); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 9,29 (s, 1H, 8,44 (m, 2H), 7,60 (m, 3H), 4,45 (s, 2H), 3,65 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 271,0 (M-H). Análise para $C_{14}H_{12}N_2O$: Calculado: C, 61,76; H, 4,44; N, 10,29. Encontrado: C, 61,90; H, 4,73; N, 10,11.



Intermediário 58

5-hidróxi-2-iodo-benzonitrila

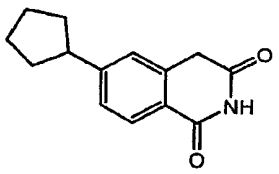
3-hidróxi-benzonitrila (15 g, 0,126 mol) e monocloreto de iodo (28 g, 0,172 mol) são aquecidos em ácido acético por 15 horas a 45°C. H_2O é adicionado para precipitar o produto. Após o precipitado ser coletado e lavado com Na_2SO_3, o resíduo é cromatografado com clorofórmio para obter o produto (2 g, 7%). MS (ESI): 244,0 $(M-1)^{-1}$.



Intermediário 59

Ácido 4-metil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

A preparação deste composto seguiu exatamente o procedimento da literatura: P. Schenona, L. Sansebastiano, L. Mosti J. Heterocyclic Chemyistry, 27, 295 (1990). Começando de 17,0 g (70,2 mmol) de éster etílico do ácido 4-metil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico, é obtido 13,8 g (92%) de um sólido branco.

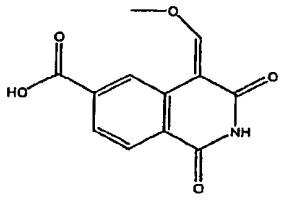


Intermediário 60

6-ciclopentil-4H-isoquinolina-1,3-diona

A 6-bromo-1,3-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-isoquinolina (1,76 g, 3,75 mmol) são adicionados tetraquis (trifenilfosfino)paládio (110 mg, 0,095 mmol) e brometo de ciclopentil magnésio 2 M em éter (3,0 mL, 0,6 mmol). Esta mistura é aquecida usando um reator de microondas a 75°C por

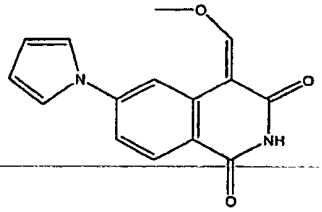
600 segundos. A mistura é resfriada até a temperatura ambiente, transferida a um frasco com THF e água, em seguida ácido clorídrico 2 M (20 mL) é adicionado e agitado por 4 horas à temperatura ambiente. Os solventes orgânicos foram removidos *in vacuo*, a mistura extraída com acetato de etila, a camada orgânica seca sobre sulfato de sódio, filtrada, evaporada e cromatografada com hexanos- acetato de etila em sílica gel para dar um sólido branco, 268 mg (31%) MS (ESI): m/z 230,2 (M + H).



Intermediário 61

Ácido (4E)-4-(metoximatileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-6-carboxílico

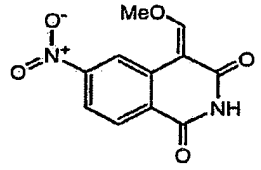
Ortoformato de trimetila (0,114 mL, 1,04 mmol) é adicionado a uma solução de ácido 1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina-6-carboxílico (102,5 mg, 0,5 mmol) em anidrido acético (0,8 mL) e N,N-dimetilformamida (0,2 mL). Após ele ser aquecido a 125°C por 30 minutos, ele é resfriado e filtrado para coletar 75 mg (60%) do composto título na forma de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 246,1 (M-1).



Intermediário 62

(4E)-4-(metoximatileno)-6-(1H-pirrol-1-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

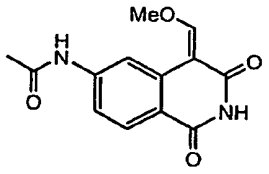
6-(1H-pirrol-1-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,1 g, 0,442 mmol) é dissolvido em anidrido acético (0,6 mL), N,N-dimetilformamida (0,15 mL) e ortoformato de trimetila (0,1 mL, 0,919 mmol). Após aquecimento a 120°C por 0,5 hora, ele é resfriado e o sólido é filtrado e lavado sucessivamente com anidrido acético, éter e hexano para render 47 mg (40%) sólido do composto título; pf. 272-273°C; HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{15}H_{12}N_2O_3$ 269,09207, encontrado 269,09210 $(M+H)^{+1}$.



Intermediário 63

(4E)-4-(metoximatileno)-6-nitroisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

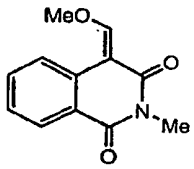
A uma mistura agitada de 0,41 g (2,0 mmol) de 6-nitroisoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona, 3,2 mL (34 mmol) de Ac_2O, e 0,80 mL de N,N-dimetilformamida é adicionado 0,44 mL (4,0 mmol) de ortoformato de trimetila. A mistura é aquecida até 125°C e mantida por 30 minutos, resfriada, diluída com éter, e agitada por 10 minutos. O sólido marrom resultante é filtrado, lavado com éter, e seco para dar 372 mg (74%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 11,55 (s, 1H, 8,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H, 8,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H, 8,19 (dd J = 2,0, 8,6 Hz, 1H, 4,33 (s, 3H).



Intermediário 64

N-[(4E)-1,3-dioxo-4-(metóxi)metileno-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]acetamida

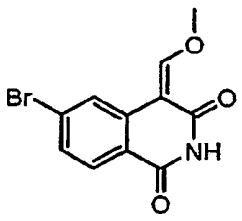
A uma mistura agitada de 90 mg (0,50 mmol) de 6-aminoisoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona, 0,80 mL (8,5 mmol) de Ac_2O, e 0,20 mL de N,N-dimetilformamida é adicionado 0,11 mL 1,0 mmol) de ortoformato de trimetila. A mistura é aquecida até 125°C e mantida por 30 minutos, resfriada, diluída com éter, e agitada por 10 minutos. O sólido âmbar resultante é filtrado, lavado com éter, e seco para dar 96 mg (74%); MS (ES+) *m/z* 261,1 $(M+H)^{+1}$.



Intermediário 65

(4E)-N-metil-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

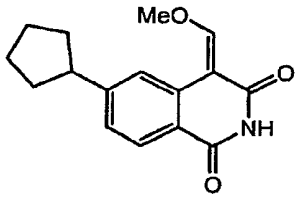
A uma mistura agitada de 0,35 g (2,0 mmol) de (N-metil)isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona, 3,2 mL de Ac_2O, e 0,80 mL de N,N-dimetilformamida é adicionado 0,44 mL (4,0 mmol) de $(MeO)_3CH$ a 25°C. A mistura é agitada a 125°C por 30 minutos, resfriada, e concentrada sob alto vácuo. O resíduo é recristalizado a partir de Et_2O-hexano para dar 0,20 g de um sólido castanho, pf. 145-150°C (dec); MS (ES+) *m/z* 218,2 $(M+H)^{+1}$: Análise para $C_{12}H_{11}NO_3$: Calculado: C, 66,35; H, 5,10; N, 6,45: Encontrado: C, 65,98; H, 4,99; N, 6,42.



Intermediário 66

6-bromo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona

6-bromo-4H-isoquinolina-1,3-diona (120 mg, 0,500 mmol) e ortoformato de trimetila (106 mg, 1,00 mmol) foram suspensos em 1,25 mL de uma razão 1:4 da mistura de anidrido acético e N,N-dimetilformamida. A mistura é aquecida a 125°C por 2 horas formando um sólido amarelo. A mistura é resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O resíduo é lavado com 20 mL de éter etílico para disponibilizar o produto na forma de um sólido amarelo (109 mg, 0,380 mmol, 77%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4,25 (s, 3H), 7,60 (dd, J = 1,9, 8,4 Hz, 1H, 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H, 8,07 (s, 1H, 8,36 (d, J = 1,9 Hz, 1H, 11,38 (s, 1H; espectro de massa [(+) ESI], m/z 282/284 $(M+H)^+$.

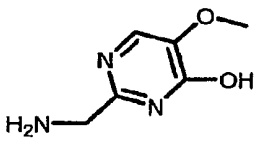


Intermediário 67

6-ciclopentil-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona

Uma mistura de 6-ciclopentil-4H-isoquinolina-1,3-diona (222 mg, 0,97 mmol), 10 mL de ácido acético e trimetilortoformato (212 mg, 2,0 mmol) é agitada e aquecida até 90°C. Após 2 horas em que a temperatura da mistura da

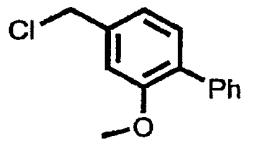
reação é resfriada e os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo tomado em metanol 4% em diclorometano, passado através de uma pequena almofada de Florisila e eluído com metanol 4% em diclorometano. O eluato é evaporado e o produto é tratado com hexanos- acetato de etila 4:1 e coletado por filtração para dar um sólido amarelo, 165 mg, (62%), MS (ES+): m/z 272,2 (M + H).



Intermediário 68

2-aminometil-5-metóxi-pirimidin-4-ol

O 2-(4-hidróxi-5-metóxi-pirimidin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona (50 mg, 0,18 mmol) é suspenso em EtOH (2 mL) e ao qual NH_2NH_2 (0,5 mL) é adicionado e a mistura é agitada até não restar nenhum material de partida. O precipitado é filtrado e o filtrado é concentrado para fornecer o produto desejado, que é usado diretamente sem tratamento adicional. MS (ESI): 156 $(M+1)^{+1}$.

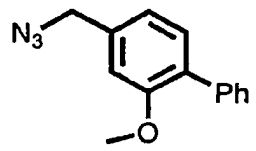


Intermediário 69

4-clorometil-2-metóxi-bifenil

(2-metóxi-bifenil-4-il)-metanol (170 mg, 0,79 mmol) [PCT Int. Appl. 1999, WO 9955726 A1 19991104] é dissolvido em CH_2Cl_2 (2 mL) e resfriado a 0°C. $SOCl_2$ (1 mL) é em seguida adicionado gota a gota. A mistura é em seguida

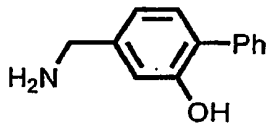
agitada naturalmente até não restar nenhum material de partida. Os voláteis foram em seguida removidos e o produto bruto é empregado diretamente na etapa seguinte.



Intermediário 70

4-azidometil-2-metóxi-bifenil

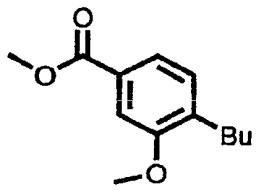
4-clorometil-2-metóxi-bifenil (obtido a partir da reação anterior) é dissolvido em CH_2Cl_2 (3 mL) e resfriado até -78°C. BBr_3 (3 mL, solução 1 M em CH_2Cl_2, 3 mmol) é adicionado. O banho resfriado é em seguida removido e a mistura é agitada naturalmente à temperatura ambiente por 1 hora. Análise de Cromatografia de Camada Delgada (TLC) sugere o consumo do material de partida. A mistura é finalizada com água gelada e a camada de cloreto de metileno é seca e concentrada. O resíduo é passado através de uma coluna para obter um produto puro. Este produto (170 mg) é em seguida dissolvido em N,N-dimetilformamida (5 mL) e no qual NaN_3 (100 mg, 1,53 mmol) é adicionado à temperatura ambiente. A reação é monitorada por TLC. Após cerca de 1 hora, análise do TLC sugere o consumo de material de partida. Et_2O e H_2O foram em seguida adicionados e a camada de éter é lavada com água e seca sobre Na_2SO_4. A remoção de éter forneceu o azida desejado (100 mg, 53% por três etapas).



Intermediário 71

4-aminometil-bifenil-2-ol

4-azidometil-2-metóxi-bifenil (100 mg, 0,42 mmol) é dissolvido em THF (5 mL) e H_2O (0,5 mL) e ao qual PPh_3 (100 mg, 0,38 mmol) é adicionado. A mistura é agitada naturalmente à temperatura ambiente por toda a noite. Após análise de TLC sugeriu o desaparecimento do azida de partida, a reação é interrompida e THF evaporado. O resíduo é purificado através de cromatografia para fornecer o composto título (84 mg, 100%).

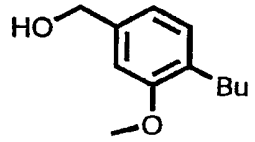


Intermediário 72

Éster metílico do ácido 4-butil-3-metóxi-benzóico

Éster metílico do ácido 4-iodo-3-metóxi-benzóico (292 mg, 1 mmol) e $Pd_2(dba)3{\bullet}CHCl_3$ (25 mg, 0,025 mmol) e P(tBu)3 (0,25 mL, 10% em hexano, 0,08 mmol) e *n*-BuZnBr (4 mL, 0,5 M em THF, 2,0 mmol) é misturado em N,N-dimetilformamida (4 mL) juntos e desgaseificados. Após a agitação à temperatura ambiente por 1 hora, análise de TLC não sugeriu nenhum material de partida e a reação é interrompida. Et_2O e H_2O foram em seguida adicionados e a camada de éter é lavada com água e seca. Após a remoção de éter, o resíduo é

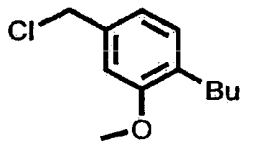
diretamente usado na etapa seguinte após passar através de uma pequena coluna.



Intermediário 73

(4-butil-3-metóxi-fenil)-metanol

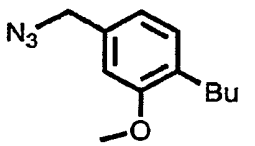
Éster metílico do ácido 4-butil-3-metóxi-benzóico (obtido a partir da etapa anterior) é dissolvido naturalmente em éter e resfriado. $LiAlH_4$ (70 mg, 1,84 mmol) é em seguida adicionado e a suspensão é em seguida agitada por toda a noite. Após o desenvolvimento da reação aquosa, o álcool é isolado e usado diretamente na etapa seguinte.



Intermediário 74

1-butil-4-clorometil-2-metóxi-benzeno

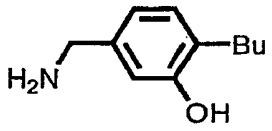
Seguindo o mesmo procedimento para a preparação de 4-clorometil-2-metóxi-bifenila, o composto título é preparado a partir de (4-butil-3-metóxi-fenil)-metanol (material bruto da etapa anterior). O material bruto é usado diretamente na etapa seguinte.



Intermediário 75

4-azidometil-1-butil-2-metóxi-benzeno

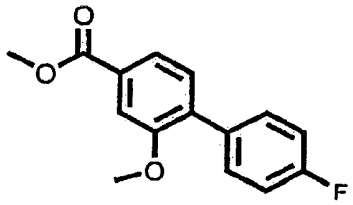
Seguindo o mesmo procedimento para a preparação de 4-azidometil-2-metóxi-bifenila, o composto título é preparado a partir de 1-butil-4-clorometil-2-metóxi-benzeno (material bruto da etapa anterior) em 36% de rendimento (diversos rendimentos por 4 etapas).



Intermediário 76

5-aminometil-2-butil-fenol

Seguindo o mesmo procedimento para a preparação de 4-aminometil-bifenil-2-ol o composto título é preparado a partir de 4-azidometil-1-butil-2-metóxi-benzeno (78 mg, 0,36 mmol) em 83% de rendimento.

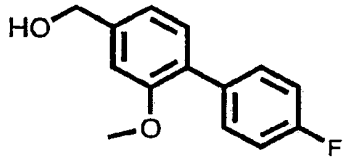


Intermediário 77

Éster metílico do ácido 4'-flúor-2-metóxi-bifenil-4-carboxílico

Éster metílico do ácido 4-iodo-3-metóxi-benzóico (292 mg, 1 mmol) e ácido para-fluorfenilborônico (160 mg, 1,14 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (80 mg, 0,069 mmol) e Cs_2CO_3 (600 mg, 1,84 mmol) é misturado em N,N-dimetilformamida (10 mL) e desgaseificado e em seguida aquecido a 100°C por 4 horas. Após o que, a mistura é resfriada naturalmente até a temperatura ambiente e um desenvolvimento da reação aquosa é

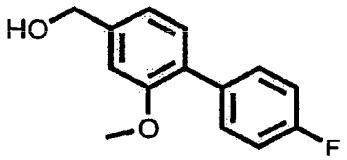
realizado e o resíduo purificado para disponibilizar o produto desejado (240 mg, 92%).



Intermediário 78

(4'-flúor-2-metóxi-bifenil-4-il)-metanol

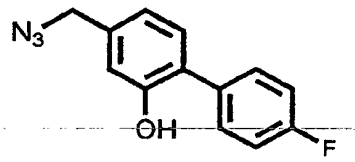
Éster metílico do ácido 4'-flúor-2-metóxi-bifenil-4-carboxílico (220 mg, 0,85 mmol) é dissolvido naturalmente em éter e resfriado. $LiAlH_4$ (80 mg, 2,12 mmol) é em seguida adicionado e a suspensão é em seguida agitada por toda a noite. Após o desenvolvimento da reação aquosa, o álcool é isolado e usado diretamente na etapa seguinte.



Intermediário 79

4-clorometil-4'-flúor-2-metóxi-bifenil

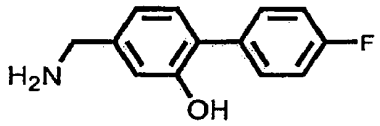
Seguindo o mesmo procedimento para a preparação de 4-clorometil-2-metóxi-bifenila, o composto título é preparado a partir de metanol (4'-flúor-2-metóxi-bifenil-4-il)- (material bruto da etapa anterior). O material bruto é usado diretamente na etapa seguinte.



Intermediário 80

4-azidometil-4'-flúor-bifenil-2-ol

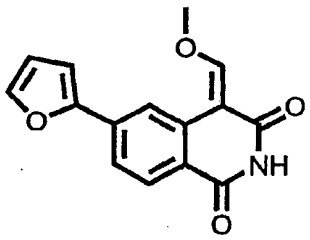
Seguindo o mesmo procedimento para a preparação de 4-azidometil-bifenil-2-ol, o composto título é preparado a partir de 1-butil-4-clorometil-2-metóxi-benzeno (material bruto da etapa anterior). O material bruto é usado na etapa seguinte.



Intermediário 81

4-aminometil-4'-flúor-bifenil-2-ol

Seguindo o mesmo procedimento para a preparação de 4-aminometil-bifenil-2-ol, o composto título é preparado a partir de 4-azidometil-4'-flúor-bifenil-2-ol (material bruto da etapa anterior) em 54% de rendimento (por 4 etapas). MS (ESI): 218 $(M+1)^{+1}$.

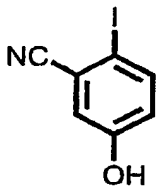


Intermediário 82

6-furan-2-il-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona

6-bromo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (1,24 g, 4,4 mmol) e $PdCl_2(PPh_3)_2$ (200 mg, 0,28 mmol) e 2-furiltributiltina (2 g, 5,6 mmol) em N,N-dimetilformamida (20 mL) são desgaseificados e aquecidos a 100°C por 1 hora. Mediante resfriamento à temperatura ambiente, o produto foi

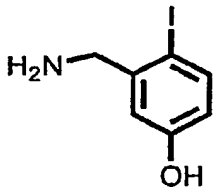
precipitado. Após filtração, o precipitado é lavado com Et_2O e seco para fornecer o produto desejado (800 mg, 68%). MS (ESI): 270,1 $(M+1)^{+1}$.



Intermediário 83

5-hidróxi-2-iodo-benzonitrila

3-hidróxi-benzonitrila (15 g, 0,126 mol) e monocloreto de iodo (28 g, 0,172 mol) são aquecidos em ácido acético por 15 horas a 45°C. H_2O é adicionado para precipitar o produto. Após o precipitado ser coletado e lavado com Na_2SO_3, o resíduo é cromatografado com clorofórmio para obter o produto (2 g, 7%).

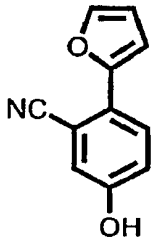


Intermediário 84

3-aminometil-4-iodo-fenol

A uma solução de 5-hidróxi-2-iodo-benzonitrila (245 mg, 1 mmol) em THF (3 mL) é adicionado BH_3•THF (6 mL, solução 1 M em THF) sob N_2. A mistura é em seguida agitada naturalmente à temperatura ambiente por 24 horas. A reação é em seguida finalizada com HCl 6 N. THF é em seguida removido e a camada aquosa é em seguida neutralizada com hidróxido de amônio a pH 9. A mistura é em seguida extraída com $CHCl_3$/MeOH (9:1). A camada orgânica seca e evaporada e o

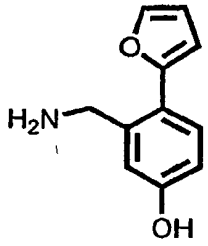
resíduo é cromatografada para fornecer o produto desejado (80 mg, 32%).



Intermediário 85

2-furan-2-il-5-hidróxi-benzonitrila

5-hidróxi-2-iodo-benzonitrila (200 mg, 0,82 mmol) e $PdCl_2(PPh_3)_2$ (20 mg, 0,028 mmol) e 2-furiltributiltina (400 g, 1,12 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 mL) são desgaseificados e aquecidos a 100°C por 15 minutos. Após a mistura ser resfriada até a temperatura ambiente, um desenvolvimento da reação aquosa é realizado e o produto é isolado da cromatografia (100 mg, 66%). MS (ESI): 184 $(M-1)^{-1}$.

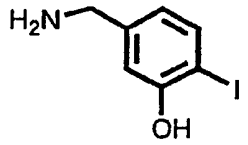


Intermediário 86

3-aminometil-4-furan-2-il-fenol

2-furan-2-il-5-hidróxi-benzonitrila (100 mg, 0,54 mmol) é dissolvido em EtOH (10 mL) ao qual Ni Raney (excesso) é adicionado. A mistura é submetida a hidrogenação sob H_2 (50 psi) (345 kPa) por toda a noite. A mistura é em seguida filtrada e solvente removido para disponibilizar o produto

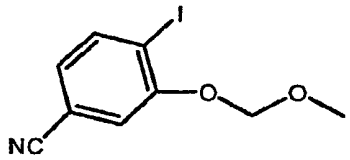
bruto, que é carregado para a etapa seguinte sem purificação adicional.



Intermediário 87

5-aminometil-2-iodo-fenol

A uma solução de 3-hidróxi-4-iodo-benzonitrila (300 mg, 1,22 mmol) em THF (5 mL) é adicionado BH_3•THF (10 mL, solução 1 M em THF, 10 mmol) sob N_2. A mistura é em seguida agitada naturalmente à temperatura ambiente por 24 horas. A reação é finalizada com HCl 6 N. THF é removido e a camada aquosa é neutralizada com hidróxido de amônio a pH 9. A mistura é extraída com $CHCl_3$/MeOH (9:1). A camada orgânica seca e evaporada e o resíduo é cromatografada para fornecer o produto desejado (60 mg, 20%). MS (ESI): 250 $(M+1)^{+1}$.

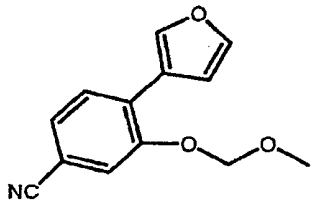


Intermediário 88

4-iodo-3-metoximetóxi-benzonitrila

3-hidróxi-4-iodobenzonitrila (500 mg, 2,04 mmol) e MOMCl (350 mg, 4,37 mmol) foram dissolvidos em N,N-dimetil-formamida anidro (5 mL) e resfriados a 0°C. NaH (100 mg, suspensão em óleo mineral 60%, 2,5 mmol) é em seguida adicionado. A mistura resultante é agitada naturalmente à temperatura ambiente por 1 hora antes de TLC análise ter sugerido o consumo do iodeto de partida. Éter é em seguida

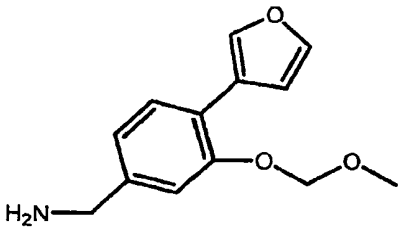
adicionado e lavado com H_2O (3 X 20 mL) e salmoura. Após secagem com Na_2SO_4, o éter é removido e o resíduo é purificado através de cromatografia para disponibilizar o éter MOM desejado (570 mg, 96%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (1H, d, J = 8,01 Hz), 7,32 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,01 e 1,71 Hz), 5,27 (2 H, s), 3,51 (3H, s).



Intermediário 89

4-furan-3-il-3-metoximetóxi-benzonitrila

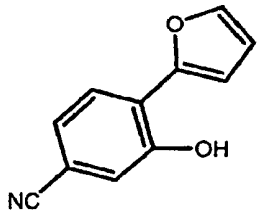
4-iodo-3-metoximetóxi-benzonitrila (150 mg, 0,52 mmol) e ácido 3-furanborônico (96 mg, 0,86 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (60 mg, 0,052 mmol) e Cs_2CO_3 (500 mg, 1,53 mmol) são misturados em N,N-dimetilformamida (10 mL) e desgaseificados e em seguida aquecidos a 100°C por 4 horas. Após o que, a mistura é resfriada naturalmente até a temperatura ambiente e um desenvolvimento da reação aquosa é realizado e o resíduo purificado para disponibilizar o produto desejado (100 mg, 84%).



Intermediário 90

4-furan-3-il-3-metoximetóxi-benzilamina

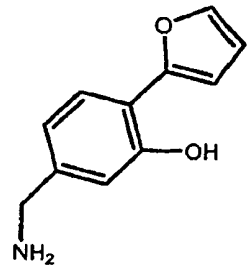
O cianeto obtido anteriormente (120 mg, 0,52 mmol) é em seguida dissolvido em éter (10 mL). A solução resultante é lentamente adicionada a uma suspensão de $LiAlH_4$ (100 mg, 2,6 mmol) em Et_2O. Após a adição, a mistura é agitada por mais 10 minutos antes de finalizar com H_2O e NaOH 5 N. Após o que, EtOAc é adicionado e a camada orgânica é coletada e lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4. A remoção do solvente forneceu o amina bruto (90 mg, 74%).



Intermediário 91

4-furan-2-il-3-hidróxi-benzonitrila

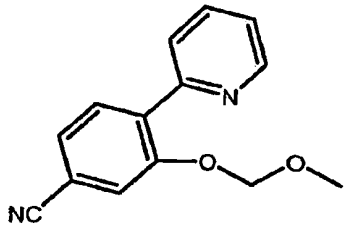
3-hidróxi-4-iodo-benzonitrila (120 mg, 0,49 mmol) e $PdCl_2(PPh_3)_2$ (35 mg, 0,049 mmol) e 2-furiltributiltina (200 g, 0,56 mmol) em N,N-dimetilformamida (DMF) (5 mL) são desgaseificados e aquecidos a 100°C por 30 minutos (min). Após a mistura resfriada até a temperatura ambiente, um desenvolvimento da reação aquosa é realizado e o produto é isolada por cromatografia (80 mg, 88%).



Intermediário 92

5-aminometil-2-furan-2-il-fenol

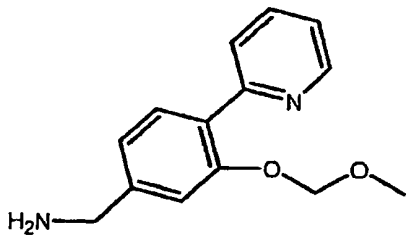
A uma solução de 4-furan-2-il-3-hidróxi-benzonitrila (180 mg, 0,97 mmol) em THF (5 mL) é adicionado BH_3•THF (5 mL, solução 1 M em THF, 5 mmol) sob N_2. A mistura é em seguida agitada naturalmente à temperatura ambiente por 24 horas. A reação é em seguida finalizada com HCl 6 N. THF é em seguida removido e a camada aquosa é em seguida neutralizada com hidróxido de amônio a pH 9. A mistura é em seguida extraída com $CHCl_3$/MeOH (9:1). A camada orgânica é seca e evaporada e o resíduo é cromatografada para fornecer o produto desejado (60 mg, 33%). MS (ESI): 190 $(M+1)^{+1}$.



Intermediário 93

3-metoximetóxi-4-piridin-2-il-benzonitrila

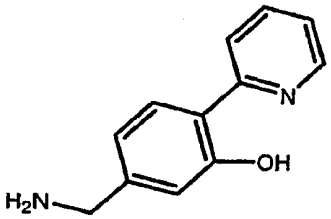
O 4-iodo-3-metoximetóxi-benzonitrila (190 mg, 0,66 mmol) e 2-piridinil tributiltina (370 mg, 1 mmol) e $PdCl_2(PPh_3)_2$ (60 mg, 0,084 mmol) e CuI (40 mg, 0,21 mmol) foram misturado em N,N-dimetilformamida (10 mL). Esta mistura é em seguida desgaseificada e aquecida a 100°C por 1 hora. TLC sugeriu conversão total e após o desenvolvimento da reação aquosa, o resíduo é purificado através de cromatografia para render o produto desejado (162 mg, 93%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (1H, m), 7,26-7,91 (6H, m), 5,22 (2H, s), 3,48 (3H, s). MS (ESI): 241 $(M+1)^{+1}$.



Intermediário 94

3-metoximetóxi-4-piridin-2-il-benzilamina

3-metoximetóxi-4-piridin-2-il-benzonitrila (160 mg, 0,67 mmol) é em seguida dissolvido em éter (10 mL). A solução resultante é lentamente adicionada a uma suspensão de $LiAlH_4$ (100 mg, 2,6 mmol) em Et_2O. Após a adição, a mistura é agitada por mais 10 minutos antes de ser finalizada com H_2O e NaOH 5 N. Após o que, EtOAc é adicionado e a camada orgânica é coletada e lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4. A remoção do solvente forneceu o amina bruto, que é usado diretamente na etapa seguinte. MS (ESI): 245 $(M+1)^{+1}$.

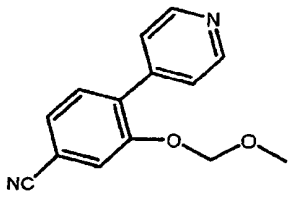


Intermediário 95

5-aminometil-2-piridin-2-il-fenol

Este Amina protegido por MOM (material bruto do anterior) é em seguida dissolvido em HCl aquoso 2 N/MeOH (1:1). A solução resultante é aquecida a refluxo por 15 minutos e TLC não sugeriu nenhum material de partida. A mistura é em seguida resfriada naturalmente até a temperatura ambiente e baseificada com hidróxido de amônio

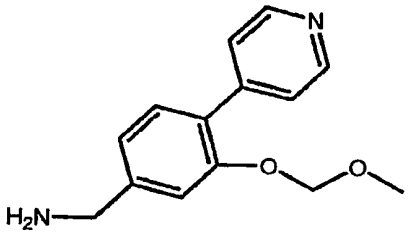
aquoso e o produto é extraído com CH_2Cl_2/MeOH (9:1). A camada orgânica é seca. Após a remoção do solvente, o resíduo é purificado com cromatografia para fornecer o amina primário desejado (63 mg, 47% over duas etapas). ^1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ8,50 (1H, m), 7,76-7,92 (3H, m), 7,24 (1H, m), 6,86-6,97 (2H, m), 3,87 (2H, s). MS (ESI): 201 $(M+1)^{+1}$.



Intermediário 96

3-metoximetóxi-4-piridin-4-il-benzonitrila

O 4-iodo-3-metoximetóxi-benzonitrila (200 mg, 0,69 mmol) e 4-piridinil tributiltina (360 mg, 0,97 mmol) e $PdCl_2(PPh_3)_2$ (60 mg, 0,084 mmol) e CuI (20 mg, 0,11 mmol) foram misturados em N,N-dimetilformamida (10 mL). Esta mistura é em seguida desgaseificada e aquecida a 100°C por 4 horas. TLC sugeriu conversão total e após o desenvolvimento da reação aquosa, o resíduo é purificado através de cromatografia para render o produto desejado (122 mg, 64%).

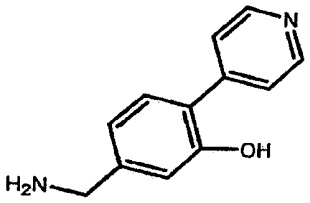


Intermediário 97

3-metoximetóxi-4-piridin-4-il-benzilamina

3-metoximetóxi-4-piridin-4-il-benzonitrila (122 mg, 0,51 mmol) é dissolvido em éter (10 mL). A solução

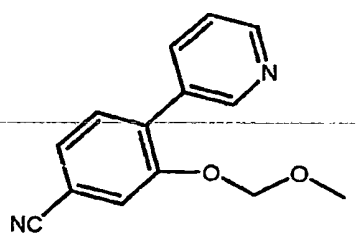
resultante é lentamente adicionada a uma suspensão de $LiAlH_4$ (100 mg, 2,6 mmol) em Et_2O. Após a adição, a mistura é agitada por mais 10 minutos antes de ser finalizada com H_2O e NaOH 5 N. Após o que, EtOAc é adicionado e a camada orgânica é coletada e lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4. A remoção do solvente forneceu o amina bruto, que é usado diretamente na etapa seguinte. MS (ESI): 245 $(M+1)^{+1}$.



Intermediário 98

5-aminometil-2-piridin-4-il-fenol

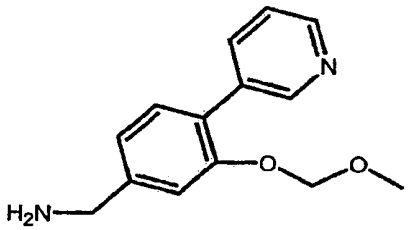
Este Amina protegido por MOM (material bruto a partir do anterior) é dissolvido em HCl aquoso 2 N/MeOH (1:1). A solução resultante é aquecida a refluxo por 15 minutos e TLC indicou que não restou nenhum material de partida. A mistura é em seguida resfriada naturalmente até a temperatura ambiente e baseificada com hidróxido de amônio aquoso e o produto é extraído com CH_2Cl_2/MeOH (9:1). A camada orgânica é seca. Após a remoção do solvente, o resíduo é purificado com cromatografia para fornecer o amina primário desejado (40 mg, 39% por duas etapas). MS (ESI): 201 $(M+1)^{+1}$.



Intermediário 99

3-metoximetóxi-4-piridin-3-il-benzonitrila

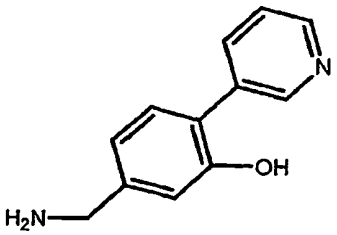
O 4-iodo-3-metoximetóxi-benzonitrila (200 mg, 0,69 mmol) e 4-piridinil tributiltina(360 mg, 0,97 mmol) e $PdCl_2(PPh_3)_2$ (60 mg, 0,084 mmol) e CuI (20 mg, 0,11 mmol) foram misturados em N,N-dimetilformamida (10 mL). Esta mistura é em seguida desgaseificada e aquecida a 100°C por 3 horas. TLC sugeriu conversão total e após o desenvolvimento da reação aquosa, o resíduo é purificado através de cromatografia para render o produto desejado (150 mg, 79%).



Intermediário 100

3-metoximetóxi-4-piridin-3-il-benzilamina

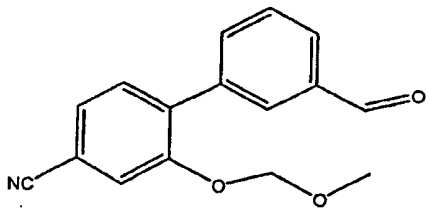
3-metoximetóxi-4-piridin-4-il-benzonitrila (150 mg, 0,63 mmol) é em seguida dissolvido em éter (10 mL). A solução resultante é lentamente adicionada a uma suspensão de $LiAlH_4$ (100 mg, 2,6 mmol) em Et_2O. Após a adição, a mistura é agitada por mais 10 minutos antes de ser finalizada com H_2O e NaOH 5 N. Após o que, EtOAc é adicionado e a camada orgânica é coletada e lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4. A remoção do solvente forneceu o amina bruto, usado diretamente na etapa seguinte. MS (ESI): 245 $(M+1)^{+1}$.



Intermediário 101

5-aminometil-2-piridin-3-il-fenol

Este Amina protegido por MOM (material bruto a partir do anterior) é dissolvido em HCl aquoso 2 N/MeOH (1:1). A solução resultante é aquecida a refluxo por 15 minutos e TLC indicou que não restou nenhum material de partida. A mistura é em seguida resfriada naturalmente até a temperatura ambiente e baseificada com hidróxido de amônio aquoso. O produto é extraído com CH_2Cl_2/MeOH (9:1). A camada orgânica é seca. Após a remoção do solvente, o resíduo é purificado com cromatografia para fornecer o amina primário desejado (53 mg, 42% por duas etapas). MS (ESI): 201 $(M+1)^{+1}$.

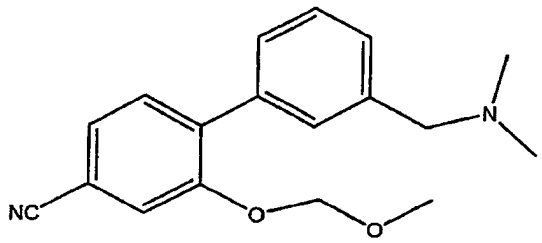


Intermediário 102

3'-formil-2-metoximetóxi-bifenil-4-carbonitrila

4-iodo-3-metoximetóxi-benzonitrila (600 mg, 2,08 mmol), ácido 3-formilfenilborônico (450 mg, 3,0 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (200 mg, 0,17 mmol) e Cs_2CO_3 (1,2 g, 3,7 mmol) foram misturados em N,N-dimetilformamida (15 mL), desgaseificados e aquecidos a 100°C por 2 horas. Após o que,

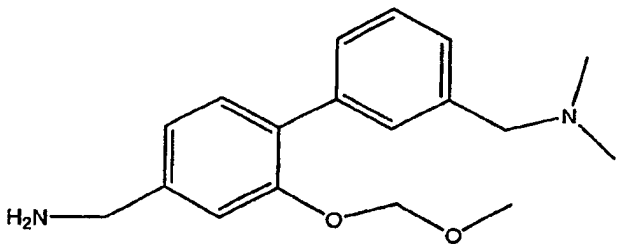
a mistura é resfriada naturalmente até a temperatura ambiente, um desenvolvimento da reação aquosa é realizado, e o resíduo purificado para disponibilizar o produto desejado (500 mg, 90%).



Intermediário 103

3'-dimetilaminometil-2-metoximetóxi-bifenil-4-carbonitrila

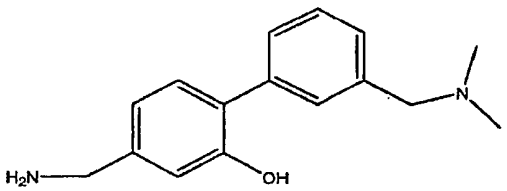
3'-formil-2-metoximetóxi-bifenil-4-carbonitrila (128 mg, 0,48 mmol) é dissolvido em CH_2Cl_2 (5 mL), e ao qual dimetilamina (2 mL, solução 2 M em THF, 4 mmol) é adicionada. Triacetilboroidreto (300 mg, 1,59 mmol) é adicionado e a mistura é agitada à temperatura ambiente por 1 hora antes de ela ser finalizada com água gelada. A camada orgânica é lavada com NH_4OH e seca sobre Na_2SO_4. Após concentração, o resíduo é diretamente usado na etapa seguinte. MS (ESI): 297 $(M+1)^{+1}$.



Intermediário 104

C-(3'-dimetilaminometil-2-metoximetóxi-bifenil-4-il)-metilamina

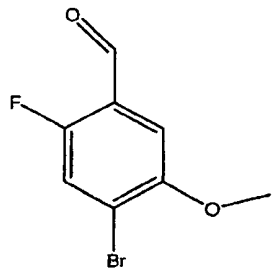
3'-dimetilaminometil-2-metoximetóxi-bifenil-4-carbonitrila (material bruto a partir do anterior) é dissolvido em éter (10 mL). A solução resultante é lentamente adicionada a uma suspensão de $LiAlH_4$ (100 mg, 2,6 mmol) em Et_2O. Após a adição, a mistura é agitada por mais 10 minutos antes de ser finalizada com H_2O e NaOH 5 N. Após o que, EtOAc é adicionado e a camada orgânica é coletada e lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4. A remoção do solvente forneceu o amina bruto, que é usado diretamente na etapa seguinte. MS (ESI): 301 $(M+1)^{+1}$.



Intermediário 105

4-aminometil-3'-dimetilaminometil-bifenil-2-ol

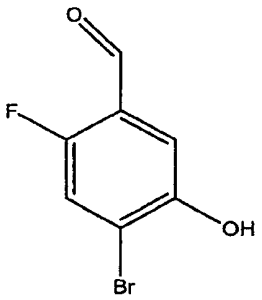
Este amina protegido por MOM (material bruto a partir do anterior) é dissolvido em HCl aquoso 2 N/MeOH (1:1). A solução resultante é aquecida a refluxo por 15 minutos e TLC indicou que não restou nenhum material de partida. A mistura é resfriada naturalmente até a temperatura ambiente e baseificada com hidróxido de amônio aquoso. O produto é extraído com CH_2Cl_2/MeOH (9:1). A camada orgânica é seca. Após a remoção do solvente, o resíduo é purificado por cromatografia para fornecer o amina primário desejado (50 mg, 40% por três etapas). MS (ESI): 257 $(M+1)^{+1}$.



Intermediário 106

4-bromo-2-flúor-5-metóxi-benzaldeído

A um frasco purgado com N_2 é adicionado $TiCl_4$ (0,44 mL) seguido por 2-bromo-4-flúor-1-metóxi-benzeno (400 mg, 1,95 mmol). A mistura agitada é resfriada em um banho de água gelada e tratada gota a gota com éter metílico 1,1-diclorometila (0,35 mL, 1,95 mmol). Após a agitação por 90 minutos, a lama resultante é tratada com CH_2Cl_2 (200 mL) e a reação é aquecida naturalmente até a temperatura ambiente. Após passar através de uma coluna, o composto título é isolado (220 mg, 48%). MS (ESI): 232,9 $(M+1)^{+1}$.

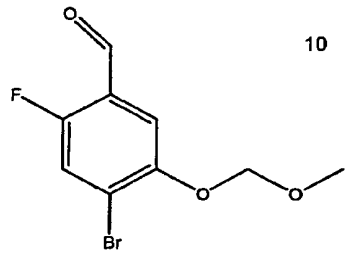


Intermediário 107

4-bromo-2-flúor-5-hidróxi-benzaldeído

4-bromo-2-flúor-5-metóxi-benzaldeído (100 mg, 0,43 mmol) é dissolvido em CH_2Cl_2 e resfriado até -78°C e em seguida BBr_3 (2 mL, solução 1 Mem CH_2Cl_2, 2 mmol) é adicionado. A mistura resultante é agitada naturalmente à temperatura ambiente até não restar nenhum material de partida. A reação

é finalizada e o produto é isolado após cromatografia (60 mg, 57%). MS (ESI): 216,9 $(M-1)^{-1}$.

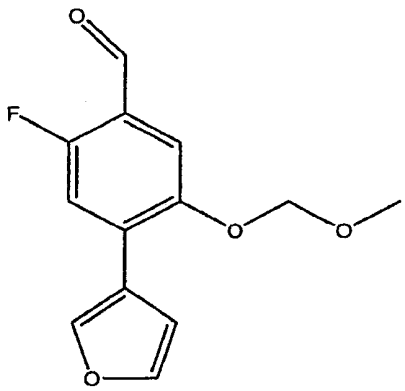


10

Intermediário 108

4-bromo-2-flúor-5-metoximetóxi-benzaldeído

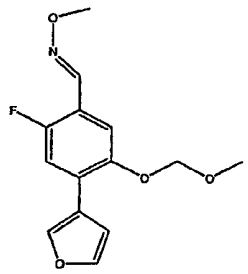
4-bromo-2-flúor-5-hidróxi-benzaldeído (750 mg, 3,41 mmol) e MOMCl (545 mg, 6,82 mmol) foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida anidro (5 mL) e resfriados a 0°C. NaH (160 mg, suspensão em óleo mineral 60%, 4 mmol) é em seguida adicionado. A mistura resultante é agitada naturalmente à temperatura ambiente por 1 hora. Éter é em seguida adicionado e lavado com H_2O (3 X 20 mL) e salmoura. Após secagem sobre Na_2SO_4, o éter é removido e o resíduo é purificado através de cromatografia para disponibilizar o éter MOM desejado (700 mg, 78%).



Intermediário 109

2-flúor-4-furan-3-il-5-metoximetóxi-benzaldeído

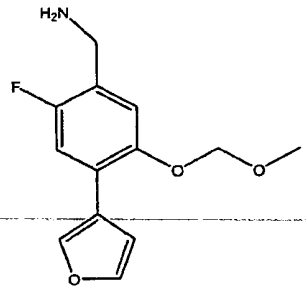
4-bromo-2-flúor-5-metoximetóxi-benzaldeído (160 mg, 0,61 mmol) e ácido 3-furanborônico (100 mg, 0,90 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (60 mg, 0,052 mmol) e Cs_2CO_3 (400 mg, 1,23 mmol) foram misturados em N,N-dimetilformamida (10 mL) e desgaseificados e em seguida aquecidos a 100°C por 1 hora. A mistura é resfriada naturalmente até a temperatura ambiente e um desenvolvimento da reação aquosa é realizado. O resíduo é purificado para disponibilizar o produto desejado (60 mg, 39%).



Intermediário 110

2-flúor-4-furan-3-il-5-metoximetóxi-benzaldeído O-metil-oxima

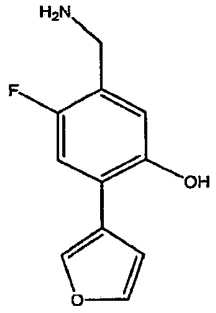
2-flúor-4-furan-3-il-5-metoximetóxi-benzaldeído (200 mg, 0,8 mmol) é dissolvido em piridina (5 mL). Cloridrato de metoxilamina (100 mg, 1,2 mmol) é adicionado. A mistura é agitada à temperatura ambiente por 1 hora, o piridina é evaporado e o produto purificado através de cromatografia (248 mg, 100%). MS (ESI): 280 $(M+1)^{+1}$.



Intermediário 111

2-flúor-4-furan-3-il-5-metoximetóxi-benzaldeído O-metil-oxima

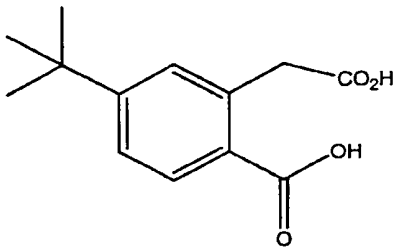
O oxima éter (248 mg, 0,8 mmol) é dissolvido em éter e $LiAlH_4$ (250 mg, 6,57 mmol) é adicionado. A mistura resultante é aquecida a refluxo por 20 minutos e em seguida finalizada com EtOAc e NaOH 5 N. O produto é extraído com EtOAc. Após a camada de acetato de etila ser seca e evaporada, o produto obtido é diretamente usado na etapa seguinte. MS (ESI): 252 $(M+1)^{+1}$.



Intermediário 112

5-aminometil-4-flúor-2-furan-3-il-fenol

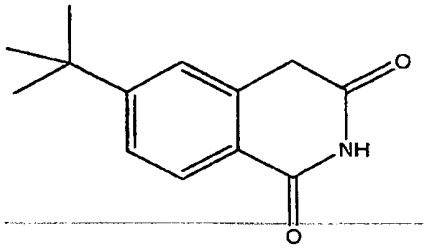
O Amina protegido por MOM (material bruto a partir do anterior) é dissolvido em HCl aquoso 2 N/MeOH (1:1). A solução resultante é aquecida a refluxo por 15 minutos e TLC sugeriu não restou nenhum material de partida. A mistura é resfriada naturalmente até a temperatura ambiente e baseificada com hidróxido de amônio aquoso e o produto é extraído com CH_2Cl_2/MeOH (9:1). A camada orgânica é seca. Após a remoção do solvente, o produto é purificado com cromatografia (96 mg, 58% por duas etapas). MS (ESI): 208$(M+1)^{+1}$.



Intermediário 113

Ácido 4-terc-butil-2-carboximetil-benzóico

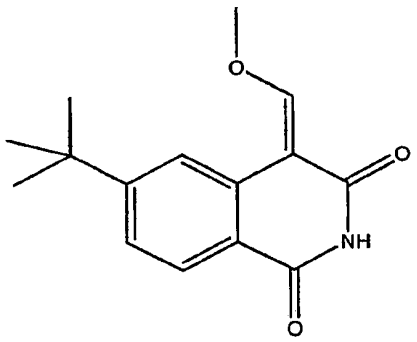
A uma solução magneticamente agitada de diisopropil amina (0,75 g, 7,4 mmol) em THF (5 mL) a -30°C é adicionado BuLi (3,4 mL, 2,5 M em hexanos, 8,5 mmol). A mistura é agitada por 10 minutos nesta temperatura e resfriada até -78°C. Uma solução de ácido 4-terc-butil-2-metil-benzóico [J. Am. Chem. Soc. 1944, *66*, 154] (250 mg, 1,3 mmol) e dimetilcarbonato (150 mg, 1,67 mmol) em THF (3 mL) é adicionada gota a gota a -78°C. A mistura é agitada naturalmente nesta temperatura por 2 horas antes de ela ser aquecida naturalmente até a temperatura ambiente. A mistura é finalizada com MeOH e água uma vez que ela atingiu à temperatura ambiente. Após a remoção de THF, a camada aquosa é extraída com éter. A camada aquosa é acidificada com HCl e o produto é extraído do éter. Após cromatografia, o composto título é isolado puro (125 mg, 41%). MS (ESI): 237,1 $(M+1)^{+1}$.



Intermediário 114

6-terc-butil-4H-isoquinolina-1,3-diona

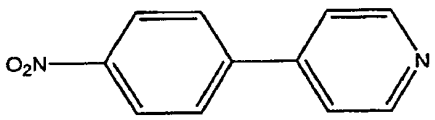
Ácido 4-terc-butil-2-carboximetil-benzóico (90 mg, 0,38 mmol) e uréia (45 mg, 0,75 mmol) foram triturados e misturados em um frasco de base redonda, em seguida colocados em um banho de óleo, pré-aquecidos até 145°C. O frasco é mantido nesta temperatura por 1 hora antes de ele ser resfriado até a temperatura ambiente. Cromatografia do resíduo disponibilizou o composto título (45 mg, 55%). MS (ESI): 216,1 $(M-1)^{-1}$.



Intermediário 115

6-terc-butil-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona

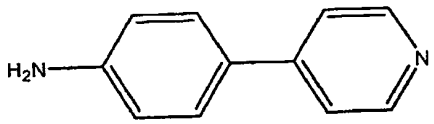
6-terc-butil-4H-isoquinolina-1,3-diona (45 mg, 0,21 mmol) é dissolvido em N,N-dimetilformamida (1 mL) e anidrido acético (2 mL). Trimetilortoformato (0,2 mL) é adicionado e a mistura é aquecida até 120°C por 1 hora. Os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo passado através de uma coluna para disponibilizar o produto bruto, é usado diretamente na etapa seguinte. MS (ESI): 258,3 $(M-1)^{-1}$.



Intermediário 116

4-(4-nitro-fenil)-piridina

A um frasco de base redonda de 25 mL são adicionados 1-bromo-4-nitrobenzeno (404 mg, 2,0 mmol), ácido 4-piridinilborônico (248 mg, 2,0 mmol), Na_2CO_3 (424 mg, 4,0 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (100 mg, 0,087 mmol), DME (10 mL) e H_2O (3 mL). A mistura é desgaseificada e aquecida a refluxo por 14 horas. TLC é usado para estabilizar o término de brometo de partida, a mistura é resfriada naturalmente até a temperatura ambiente. EtOAc é adicionado, e a camada de EtOAc é lavada com H_2O (15 mL) e salmoura (10 mL) e seca sobre $MgSO_4$. Após a remoção de EtOAc, o resíduo resultante é submetido a cromatografia flash com CH_2Cl_2 /EtOAc (3:1) como eluente para fornecer o produto do acoplamento 4-(4-nitro-fenil)-piridina (288 mg, 72%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ∂ 8,75 (2H, dd, J = 0,6 e 2,8 Hz), 8,36 (2H, dd, J = 9,6 e 3,2 Hz), 7,80 (2H, dd, J = 8,8 e 2,4 Hz), 7,54 (2H, dd, J = 5,6 e 2,0 Hz).

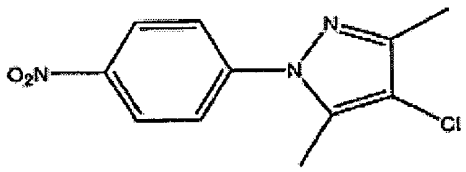


Intermediário 117

4-piridin-4-il-fenilamina

4-(4-nitro-fenil)-piridina (250 mg, 1,25 mmol) é dissolvido em MeOH (20 mL). A esta solução são adicionados $FeCl_3 \bullet 6H_2O$ (24 mg, 0,09 mmol) e carvão ativo (12 mg, 1,0 mmol). A suspensão é aquecida a refluxo. Hidrato de hidrazina (1,3 mL) é adicionado, e o refluxo continua por 3 horas. Após a mistura ser resfriada até a temperatura ambiente, o carvão ativo é separado por filtração através de Celite, e o MeOH é removido sob baixa pressão. O resíduo é purificado com cromatografia flash para fornecer o 4-

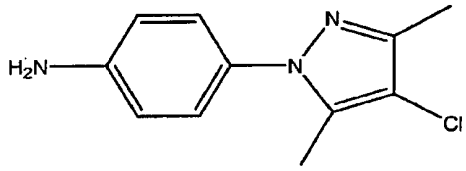
piridin-4-il-fenilamina (200 mg, 94%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ∂ 8,57 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,44-7,52 (4H, m), 6,77 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,87 (2H, br); MS (ESI) *m/z* 171 $(M+H)^{+1}$.



Intermediário 118

4-cloro-3,5-dimetil-1-(4-nitro-fenil)- 1H-pirazol

4-nitro-fenil)-hidrazina (0,50 g, 3,3 mmol) e 3-cloro-pentano-2,4-diona (0,45 g, 3,3 mmol) são aquecidos em EtOH a refluxo na presença de HCl concentrado (1 mL). TLC é usado para monitorar o consumo do material de partida, a mistura é resfriada naturalmente até a temperatura ambiente tempo no qual, um precipitado é formado. O precipitado é coletado e seco para fornecer o 4-cloro-3,5-dimetil-1-(4-nitro-fenil)- 1H-pirazol na forma de sal de HCl (0,5 g, 53%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) ∂ 8,33-8,38 (2H, m), 7,84-7,88 (2H, m), 4,37 (2H, br), 2,41 (3H, s), 2,24 (3H, s).

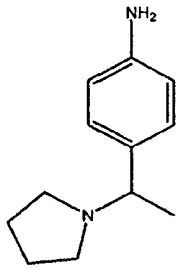


Intermediário 119

4-(4-cloro-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenilamina

Cloridrato de 4-cloro-3,5-dimetil-1-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (450 mg, 1,56 mmol) é dissolvido em MeOH (40 mL). A esta solução é em seguida adicionado $FeCl_3 \bullet 6H_2O$ (24

mg, 0,09 mmol) e carbono ativo (12 mg, 1 mmol). A suspensão é aquecida a refluxo. Hidrazina (2,0 mL) é adicionada, e o refluxo continua por 3 horas ou até TLC detectar conversão total. Após a conversão a mistura é resfriada até a temperatura ambiente, o carbono ativo é separado por filtração usando celite e o MeOH sob baixa pressão. O resíduo é purificado com cromatografia flash para fornecer o 4-(4-cloro-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenilamina (360 mg, 91%). MS (ESI): 222, 224 $(M+1)^{+1}$.

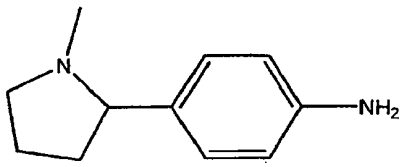


Intermediário 120

4-(1-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamina

LiHMDS (1 mL, solução 1 Mem THF, 1,0 mmol) é adicionado a um frasco de base redonda de 25 mL, THF é removido. Tolueno (4 mL) é adicionado seguido pela adição de $Pd_2(dba)_3 \bullet CHCl_3$ (10 mg, 0,01 mmol) e $P(tBu)_3$ (10 mg, 0,05 mmol). A mistura é desgaseificada. 1-[1-(4-bromo-fenil)-etil]-pirrolidina (330 mg, 1,3 mmol) em tolueno (2 mL) é adicionado ao frasco. A mistura resultante é agitada à temperatura ambiente por toda a noite. TLC é usado para determinar consumo completo de brometo de partida, a mistura da reação é diluída com éter neste ponto e vertida em HCl diluído (aquoso). A camada de éter é descartada, a camada aquosa é baseificada com NH_4OH e extraída com CH_2Cl_2. A

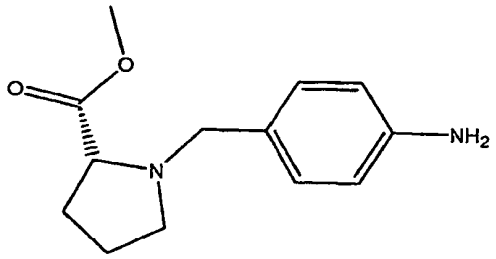
camada de CH_2Cl_2 é seca e concentrada. O resíduo é submetido a cromatografia para fornecer o produto desejado 4-(1-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamina (60 mg, 24%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ∂ 7,09-7,13 (2H, m), 6,61-6,66 (2H, m), 3,47 (2H, br), 3,11 (1H, q, J = 6,6 Hz), 2,52-2,58 (2H, m), 2,33-2,39 (2H, m), 1,73-1,79 (4H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,9 Hz). MS (ESI): 191 $(M+1)^{+1}$.



Intermediário 121

4-(1-metil-pirrolidin-2-il)-fenilamina

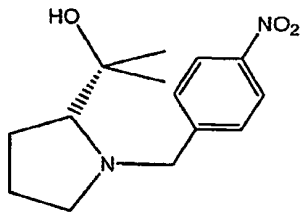
LiHMDS (5,0 g, 30,0 mmol) é adicionado a um frasco de base redonda de 250 mL. Tolueno (60 mL) é em seguida adicionado seguido pela adição de $Pd_2(dba)_3 \bullet CHCl_3$ (390 mg, 0,39 mmol) e $P(tBu)_3 \bullet HBF_4$ (300 mg, 1,03 mmol) e 2-(4-bromo-fenil)-1-metil-pirrolidina (3,5 g, 14,5 mmol). A mistura é desgaseificada. A mistura resultante é em seguida agitada à temperatura ambiente por toda a noite. Após TLC sugerir que não restou nenhum brometo de partida, a mistura da reação é diluída com éter e vertida em HCl diluído (aquoso). A camada de éter é descartada, a camada aquosa é baseificada com NH_4OH e extraída com CH_2Cl_2. A camada de CH_2Cl_2 é seca e concentrada. O resíduo é julgado por NMR para ser 90% produto de pureza (2,52 g, 90%).



Intermediário 122

Éster metílico do ácido D-1-(4-amino-benzil)-pirrolidina-2-carboxílico

Éster metílico do ácido D-1-(4-nitro-benzil)-pirrolidina-2-carboxílico (1,0 g, 3,7 mmol) é dissolvido em MeOH (20 mL) e Fe (1,5 g, 26,7 mmol). NH_4Cl (1,5 g, 28,0 mmol) é adicionado seguido pela adição de H_2O (10 mL). A mistura é aquecida a refluxo por 2 horas. O sólido resultante é filtrado e MeOH removido. EtOAc e $NaHCO_3$ (aquoso) são adicionados. A camada de EtOAc é lavada e seca sobre Na_2SO_4. Após a remoção de EtOAc, o resíduo é usado diretamente na etapa seguinte.

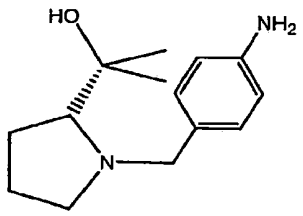


Intermediário 123

2-[1-(4-nitro-benzil)-pirrolidin-2-il]-propan-2-ol

2-pirrolidin-2-il-propan-2-ol (100 mg, 0,78 mmol) é dissolvido em CH_3CN (5 mL) ao qual K_2CO_3 (300 mg, 2,17 mmol) e *p*-nitrobenzilbrometo (250 mg, 1,16 mmol) foram adicionados. A mistura resultante é agitada até que MS sugeriu não ter nenhum álcool de partida presente. A suspensão é filtrada para remover os sais de potássio e o

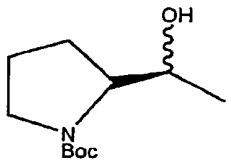
acetonitrila é removido sob vácuo. O resíduo é purificado para disponibilizar o produto (105 mg, 51%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ∂ 8,18 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,7 Hz), 4,25 (1H, d, J = 15 Hz), 3,72 (1H, d, J = 15 Hz), 2,90-2,95 (1H, m), 2,76-2,80 (1H, m), 2,28-2,38 (2H, m), 1,71-1,91 (4H, m), 1,24 (3H, s), 1,20 (3H, s).



Intermediário 124

2-[1-(4-amino-benzil)-pirrolidin-2-il]-propan-2-ol

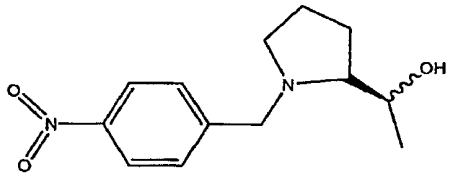
2-[1-(4-nitro-benzil)-pirrolidin-2-il]-propan-2-ol (105 mg, 0,40 mmol) é dissolvido em MeOH (20 mL). A esta solução são adicionados $FeCl_3 \bullet 6H_2O$ (30 mg, 0,11 mmol) e carvão ativo (15 mg, 1,2 mmol). A suspensão é aquecida a refluxo. Hidrato de hidrazina (1,2 mL) é adicionado, e o refluxo continua por 3 horas. Após a mistura ser resfriada até a temperatura ambiente, o carvão ativo é separado por filtração através de Celite, e o MeOH é removido sob baixa pressão. O resíduo é purificado com cromatografia flash para fornecer o 4-piridin-4-il-fenilamina (72 mg, 77%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ∂ 7,14 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,62-6,67 (2H, m), 4,0 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,61 (2H, br), 3,46 (1H, d, J = 12,9 Hz), 2,82-2,89 (1H, m), 2,69-2,74 (1H, m), 2,39-2,47 (1H, m), 1,62-1,89 94H, m), 1,25 (3H, s), 1,15 (3H, s).



Intermediário 125

Éster terc-butílico do ácido 2-(1-hidróxi-etil)-pirrolidina-1-carboxílico

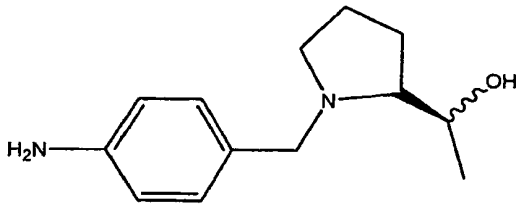
Éster terc-butílico ácido L-2-formil-pirrolidina-1-carboxílico (2,0 g, 10,0 mmol) é dissolvido em THF (30 mL) e resfriado até -78°C. MeMgBr (5,0 mL, 3,0 M em éter, 15,0 mmol) é adicionado gota a gota, a mistura é agitada naturalmente por toda a noite até a temperatura ambiente. Após a remoção de THF, o resíduo é particionado entre EtOAc e H_2O. A camada de EtOAc é seca sobre Na_2SO_4. Após a remoção do EtOAc, o resíduo (2,0 g, 93%) é usado diretamente na etapa seguinte.



Intermediário 126

1-[1-(4-nitro-benzil)-pirrolidin-2-il]-etanol

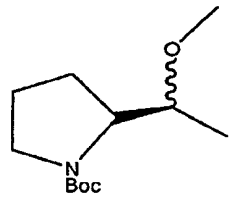
Éster terc-butílico do ácido 2-(1-hidróxi-etil)-pirrolidina-1-carboxílico (1,0 g, 4,6 mmol) em CH_2Cl_2 é resfriado a 0°C e TFA (2,5 mL) é adicionado gota a gota. A mistura é agitada naturalmente à temperatura ambiente por toda a noite. Todos os voláteis foram removidos e CH_3CN (20 mL) é adicionado. Após a adição de brometo 4-nitrobenzila (1,25 g, 5,78 mmol) e K_2CO_3 (2,0 g, 14,4 mmol), a mistura é agitada à temperatura ambiente por 5 horas.



Intermediário 127

1-[1-(4-amino-benzil)-pirrolidin-2-il]-etanol

1-[1-(4-nitro-benzil)-pirrolidin-2-il]-etanol (370 mg, 1,48 mmol) é dissolvido em MeOH (15 mL), a esta solução são adicionados $FeCl_3 \bullet 6H_2O$ (30 mg, 0,11 mmol) e carvão ativo (15 mg, 1,2 mmol). A suspensão é aquecida a refluxo. Hidrato de hidrazina (1,0 mL) é adicionado, e o refluxo continua por 3 horas. Após a mistura ser resfriada até a temperatura ambiente, o carvão ativo é separado por filtração através de Celite, e o MeOH é removido sob baixa pressão. O resíduo (200 mg, 61%) é diretamente usado na etapa seguinte.

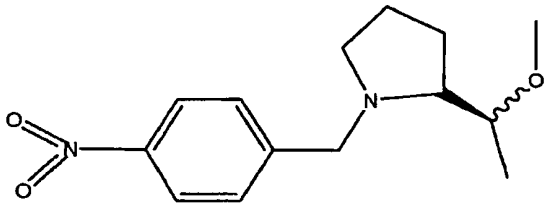


Intermediário 128

Éster terc-butílico do ácido 2-(1-metóxi-etil)-pirrolidina-1-carboxílico

Éster terc-butílico do ácido 2-(1-hidróxi-etil)-pirrolidina-1-carboxílico (1,0 g, 4,3 mmol) em N,N-dimetil-formamida (15 mL) é resfriado a 0°C, MeI (1 mL) é adicionado seguido por NaH (380 mg, 60% suspensão em óleo mineral, 9,5 mmol). A mistura resultante é agitada naturalmente à temperatura ambiente por 2 horas até que TLC não registrasse nenhum material de partida remanescente. A reação é

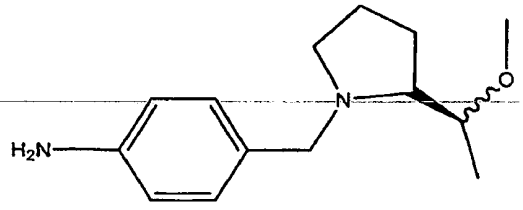
finalizada com gelo e éter é adicionado. N,N-dimetilformamida é lavada com H_2O e a camada de éter é seca e concentrada para disponibilizar o produto bruto usado diretamente na etapa seguinte.



Intermediário 129

2-(1-metóxi-etil)-1-(4-nitro-benzil)-pirrolidina

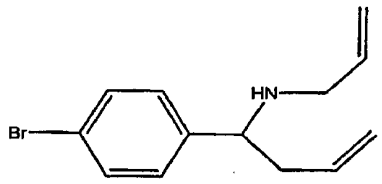
Éster terc-butílico ácido 2-(1-metóxi-etil)-pirrolidina-1-carboxílico (1,0 g, 4,4 mmol) em CH_2Cl_2 (25 mL) é resfriado a 0°C e TFA (2,5 mL) é adicionado gota a gota. A mistura é agitada naturalmente à temperatura ambiente por toda a noite. Os voláteis foram removidos e CH_3CN (20 mL) é adicionado. Após a adição de brometo 4-nitrobenzila (1,25 g, 5,78 mmol) e K_2CO_3 (2,0 g, 14,4 mmol) a mistura é agitada à temperatura ambiente por 5 horas. Desenvolvimento da reação aquosa seguido por cromatografia. (260 mg, 25%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl3) ∂8,17 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,29 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,48 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,30-3,33 (1H, m), 3,32 (3H, s), 2,88-2,91 (1H, m), 2,73-2,78 (1H, m), 2,14-2,19 (1H, m), 1,61-1,85 (4H, m), 1,15 (3H, d, J = 6,6 Hz).



Intermediário 130

4-[2-(1-metóxi-etil)-pirrolidin-1-ilmetil]-fenilamina

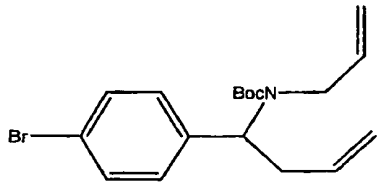
2-(1-metóxi-etil)-1-(4-nitro-benzil)-pirrolidina (250 mg, 0,95 mmol) é dissolvido em MeOH (10 mL). A esta solução são adicionados $FeCl_3 \bullet 6H_2O$ (25 mg, 0,09 mmol) e carvão ativo (12 mg, 1,0 mmol). A suspensão é aquecida a refluxo. Hidrato de hidrazina (1,0 mL) é adicionado, e o refluxo continua por 4 horas. Após a mistura ser resfriada até a temperatura ambiente, o carvão ativo é separado por filtração através de Celite, e o MeOH é removido sob baixa pressão. O resíduo (200 mg, 90%) é usado diretamente na etapa seguinte.



Intermediário 131

Alil-[1-(4-bromo-fenil)-but-3-enil]-amina

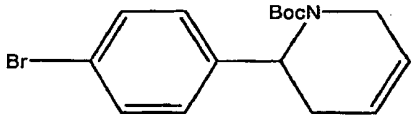
Alil-(4-bromo-benzilideno)-amina (1,13 g, 5,0 mmol) é dissolvido em THF (15 mL) e a mistura é resfriada a 0°C com um banho gelado. Brometo de alil magnésio (0,6 mL, 1,0 M em éter etílico, 0,6 mmol) é adicionado. A mistura resultante é agitada a 0°C por 1 hora e aquecida até a temperatura ambiente seguido pela finalização da reação. EtOAc e água foram adicionados e a camada de EtOAc é lavada com salmoura e seca. Após a remoção de EtOAc, o produto (1,0 g, 75%) é obtido. MS (ESI): 266, 268 $(M+1)^{+1}$.



Intermediário 132

Éster terc-butílico do ácido alil-[1-(4-bromo-fenil)-but-3-enil]-carbâmico

Alil-[1-(4-bromo-fenil)-but-3-enil]-amina (1,0 g, 3,7 mmol) é dissolvido em CH_3CN (17 mL), $(Boc)_2O$ (1,2 g, 5,5 mmol) é adicionado, seguido pela adição de DMAP (50-100 mg, 0,41-0,82 mmol). A mistura é agitada até que nenhum amina de partida permanecesse. Após a remoção de CH_3CN, o resíduo é submetido a cromatografia para fornecer o produto desejado (0,9 g, 66%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl3) ∂ 7,47 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,20-7,27 (2H, m), 5,0-5,83 (7H, m), 3,60 (2H, m), 2,75 (2H, m), 1,52 (9H, s).

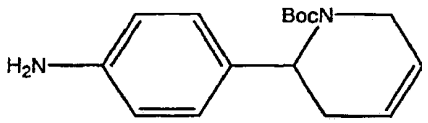


Intermediário 133

Éster terc-butílico do ácido 2-(4-bromo-fenil)-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico

Éster terc-butílico do ácido alil-[1-(4-bromo-fenil)-but-3-enil]-carbâmico (300 mg, 0,82 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) é desgaseificado e a segunda geração de catalisador de Grubb (40 mg, 5%) é adicionado sob N_2. A reação não continua à temperatura ambiente e a mistura é levada a refluxo. TLC é usado para determinar a reação completa da olefina. A mistura é carregada em uma coluna e purificada para fornecer o produto desejado (208 mg, 75%). ^1H NMR (300

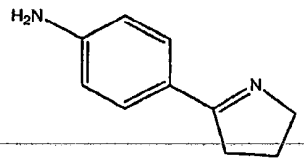
MHz, CDCl3) ∂7,43 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,17-7,26 (2H, m), 5,89-5,95 (1H, m), 5,34-5,58 (2H, m), 4,14-4,36 (1H, m), 3,35-3,44 (1H, m), 2,73-2,81 (1H, m), 2,41-2,62 (1H, m), 1,48 (9H, s).



Intermediário 134

Éster terc-butílico do ácido 2-(4-amino-fenil)-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico

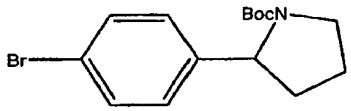
A uma solução de éster terc-butílico do ácido 2-(4-bromo-fenil)-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico (400 mg, 1,18 mmol) em tolueno (4 mL) são adicionados $Pd_2(dba)_3 \bullet CHCl_3$ (50 mg, 0,05 mmol) e $P(tBu)_3$ (40 mg, 0,20 mmol). A mistura é desgaseificada a -30°C. KHMDS (7,0 mL, 0,5 M solução em tolueno, 3,5 mmol)) é adicionado ao frasco. A mistura resultante é agitada à temperatura ambiente por toda a noite. TLC é usado para detectar quando o brometo de partida é consumido, a mistura da reação é diluída com éter e vertida em HCl diluído (aquoso). A camada de éter é descartada, a camada aquosa é baseificada com NH_4OH e extraída com CH_2Cl_2. A camada de CH_2Cl_2 é seca e concentrada. O resíduo (300 mg) é diretamente empregado na etapa seguinte.



Intermediário 135

4-(4,5-diidro-3H-pirrol-2-il)-fenilamina

LiHMDS (1,67 g, 10,0 mmol) é adicionado a um frasco de base redonda de 100 mL. Tolueno (25 mL) é adicionado seguido pela adição de $Pd_2(dba)_3 \bullet CHCl_3$ (100 mg, 0,1 mmol) e $P(tBu)_3 \bullet HBF_4$ (78 mg, 0,27 mmol). 5-(4-bromo-fenil)-3,4-diidro-2H-pirrol (1,5 g, 6,7 mmol) é adicionado ao frasco. Após desgaseificação, a mistura é agitada à temperatura ambiente por toda a noite. TLC é usado para determinar o consumo completo do brometo de partida. A mistura da reação é diluída com éter e vertida em HCl diluído (aquoso). A camada de éter é descartada e a camada aquosa é baseificada com NH_4OH e extraída com CH_2Cl_2. A camada de CH_2Cl_2 é seca e concentrada para fornecer o produto desejado (820 mg, 76%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ∂ 7,66 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,67 (2H, d, J = 8,1 Hz), 3,98-4,03 (2H, m), 3,88 (2H, br), 2,85-2,92 (2H, m), 1,97-2,04 (2H, m). MS (ESI): 162 $(M+1)^{+1}$.

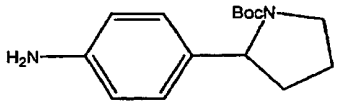


Intermediário 136

Éster terc-butílico do ácido 2-(4-bromo-fenil)-pirrolidina-1-carboxílico

5-(4-bromo-fenil)-3,4-diidro-2H-pirrol (5,0 g, 22,3 mmol) é dissolvido em MeOH (100 mL). A solução resultante é resfriada a 0°C em um banho gelado. $NaBH_4$ (1,0 g, 26,3 mmol) é adicionado a esta solução lentamente. Após a mistura ser agitada por 1 hora, o MeOH é removido e o resíduo é suspenso em CH_2Cl_2. Neste ponto, $(Boc)_2O$ (7,0 g, 32,1 mmol) é adicionado. A mistura resultante é agitada por

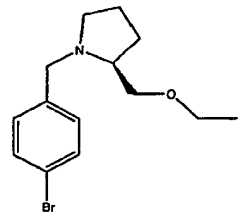
mais 2 horas e carregada no coluna e purificada para fornecer o composto Boc (3,5 g, 48%). ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) ∂ 7,39-7,44 (2H, m), 7,03-7,06 (2H, m), 4,72-4,88 (1H, m), 3,58 (2H, br), 2,28-2,30 (1H, m), 1,72-1,94 (3H, m), 1,45 (3H, br), 1,20 (6H, s).



Intermediário 137

Éster terc-butílico ácido 2-(4-amino-fenil)-pirrolidina-1-carboxílico

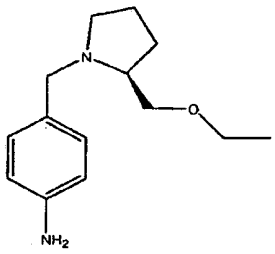
LiHMDS (1,6 g, 9,6 mmol) é adicionado a um frasco de base redonda de 100 mL. Tolueno (20 mL) é adicionado seguido pela adição de $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (50 mg, 0,05 mmol) e $P(tBu)_3$•HBF_4 (40 mg, 0,14 mmol). Éster terc-butílico do ácido 2-(4-bromo-fenil)-pirrolidina-1-carboxílico (1,5 g, 4,6 mmol) é adicionado ao frasco. Após desgaseificação, a mistura é agitada à temperatura ambiente por toda a noite. Depois que TLC sugeriu que não restou nenhum brometo de partida, a mistura da reação é diluída com éter e vertida em HCl diluído (aquoso). A camada de éter é descartada, a camada aquosa é baseificada com NH_4OH e extraída com EtOAc. A camada de EtOAc é seca e concentrada para fornecer o produto desejado (1,0 g, 83%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ∂ 6,94-6,96 (2H, m), 6,60-6,67 (2H, m), 4,67-4,85 (1H, m), 3,58 (4H, br), 2,24 (1H, m), 1,73-1,97 (3H, m), 1,44 (3H, s), 1,21 (6H, s).



Intermediário 138

1-(4-bromo-benzil)-2-etoximetil-pirrolidina

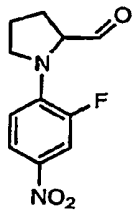
[1-(4-bromo-benzil)-pirrolidin-2-il]-metanol (269 mg, 1,0 mmol) e EtI (234 mg, 1,5 mmol) é misturado a 0°C em DMF (DMF) (10 mL). a esta mistura é em seguida adicionado NaH (60 mg, suspensão em óleo mineral 60%, 1,5 mmol). A mistura resultante é agitada à temperatura ambiente por 1 hora antes do desenvolvimento da reação aquosa. O resíduo resultante é diretamente usado na etapa seguinte.



Intermediário 139

4-(2-etoximatil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamina

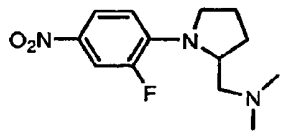
Usando o mesmo procedimento descrito para a preparação de éster terc-butílico do ácido 2-(4-amino-fenil)-pirrolidina-1-carboxílico, o composto título é preparado a partir de 1-(4-bromo-benzil)-2-etoximetil-pirrolidina (usando o produto bruto obtido na etapa anterior) em 47% de rendimento (duas etapas, com base no resíduo bruto, ~85%).



Intermediário 140

1-(2-flúor-4-nitro-fenil)-pirrolidina-2-carbaldeído

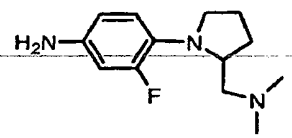
[1-(2-flúor-4-nitro-fenil)-pirrolidin-2-il]-metanol (100 mg, 0,42 mmol) e periodato Dess-Martin (175 mg, 0,42 mmol) são agitados em CH_2Cl_2 por toda a noite. Após cromatografia, o produto desejado é isolado (100 mg, ~100%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl3) ∂ 9,67 (1H, s), 7,85-7,98 (2H, m), 6,66 (1H, t, J = 9,0 Hz), 4,65-4,72 (1H, m), 3,49-3,75 (2H, m), 1,89-2,30 (4H, m).



Intermediário 141

[1-(2-flúor-4-nitro-fenil)-pirrolidin-2-ilmetil]-dimetil-amina

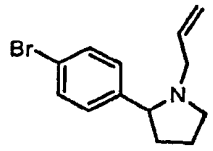
1-(2-flúor-4-nitro-fenil)-pirrolidina-2-carbaldeído (100 mg, 0,42 mmol) e dimetilamina (grande excesso) são agitados à temperatura ambiente em CH_2Cl_2 por 5 minutos e $NaBH(OAc)_3$ (120 mg, 0,57 mmol) é adicionado. A reação é interrompida após 30 minutos já que TLC sugeriu conversão completa e o produto desejado (77 mg, 69%) é isolado após cromatografia.



Intermediário 142

4-(2-dimetilaminometil-pirrolidin-1-il)-3-flúor-fenilamina

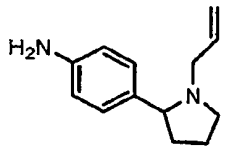
[1-(2-flúor-4-nitro-fenil)-pirrolidin-2-ilmetil]-dimetil-amina (77 mg, 0,29 mmol) e Pd/C (16 mg, 10% em peso) são agitados sob H_2 (50 psi) (345 kPa) em MeOH por toda a noite. Após filtrar o Pd/C, o MeOH é removido e o resíduo obtido (65 mg, 95%) é diretamente empregado na etapa seguinte.



Intermediário 143

1-alil-2-(4-bromo-fenil)-pirrolidina

2-(4-bromo-fenil)-pirrolidina (640 mg, 2,83 mmol) e brometo de alila (343 mg, 2,83 mmol) são misturados em THF (15 mL) e K_2CO_3 (390 mg, 2,83 mmol) é em seguida adicionado. A mistura é aquecida a refluxo por 2 horas antes de THF ser removido sob baixa pressão e o resíduo ser particionado entre EtOAc e H_2O. A camada de EtOAc é seca e concentrada e o resíduo é em seguida submetido a cromatografia para fornecer o produto desejado (470 mg, 62,4%).

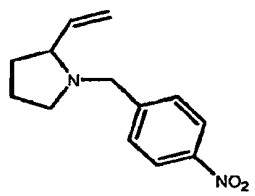


Intermediário 144

4-(1-alil-pirrolidin-2-il)-fenilamina

Usando o mesmo procedimento descrito para a preparação de éster terc-butílico do ácido 2-(4-amino-

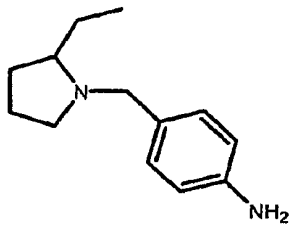
fenil)-pirrolidina-1-carboxílico, o composto título é preparado a partir de 1-alil-2-(4-bromo-fenil)-pirrolidina (470 mg, 1,77 mmol) em 87% de rendimento.



Intermediário 145

1-(4-nitro-benzil)-2-vinil-pirrolidina

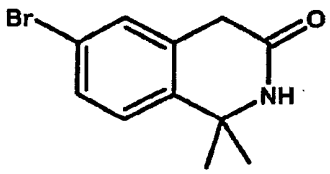
Éster terc-butílico do ácido 2-vinil-pirrolidina-1-carboxílico (300 mg, 1,52 mmol) é dissolvido em CH_2Cl_2 (4 mL) ao qual TFA (0,55 mL) é adicionado gota a gota. A mistura resultante é agitada até que TLC não mostrasse nenhum material de partida. Todos os voláteis foram removidos sob vácuo. CH_3CN (5 mL) é adicionado seguido por 4-nitrobenzilbrometo (400 mg, 1,85 mmol) e K_2CO_3 (1 g, 7,2 mmol). A mistura é agitada até que TLC não sugerisse nenhum material de partida. EtOAc e H_2O foram adicionado e a camada de EtOAc é lavada com salmoura e seca. Após evaporar o EtOAc, o resíduo é purificado com cromatografia flash para fornecer o produto desejado (300 mg, 85%).



Intermediário 146

4-(2-etil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamina

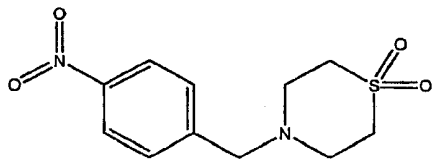
Usando o mesmo procedimento descrito para a preparação de éster terc-butílico do ácido 2-(4-amino-fenil)-pirrolidina-1-carboxílico, o composto título é preparado a partir de 1-(4-nitro-benzil)-2-vinil-pirrolidina (220 mg, 0,95 mmol) em 44% de rendimento.



Intermediário 147

6-bromo-1,1-dimetil-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

PPA (100 g) é aquecido até 140°C. (3-bromo-fenil)-acetonitrila (10 g, 5,1 mmol) é adicionado. Após a agitação por 5 minutos, acetona (6 g, 0,1 mol) é adicionada. A mistura é agitada por 1 hora a 140°C. A mistura viscosa é vertida em H_2O gelada e extraída com clorofórmio. A camada de clorofórmio é lavada com H_2O e $NaHCO_3$, salmoura e seca. Após evaporar o solvente, o produto bruto obtido é diretamente usado na etapa seguinte.

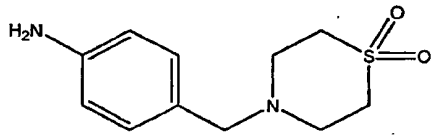


Intermediário 148

4-(4-nitro-benzil)-tio^{morfolina} 1,1-dióxido

A um frasco contendo cloridrato de tiomorfolina 1,1-dióxido (0,65 g, 3,8 mmol) em CH_3CN são adicionados 4-nitrobenzilbrometo (1,1 g, 5,1 mmol) e K_2CO_3 (1,9 g, 13,7 mmol). A mistura é em seguida agitada naturalmente à

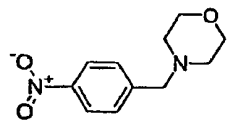
temperatura ambiente por toda a noite. Após o desenvolvimento da reação aquosa, o produto é obtido através de cromatografia. MS (ESI): 271,1 $(M+1)^{+1}$



Intermediário 149

4-(4-amino-benzil)-tiomorfolina 1,1-dióxido

4-(4-nitro-benzil)-tiomorfolina 1,1-dióxido (110 mg, 0,41 mmol) é dissolvido em MeOH (7 mL). A esta solução são adicionados $FeCl_3 \bullet 6H_2O$ (-20 mg, 0,07 mmol) e carvão ativo (12 mg, 1,0 mmol). A suspensão é aquecida a refluxo. Hidrato de hidrazina (0,5 mL) é adicionado, e o refluxo continua por 4 horas até conversão total, o carvão ativo é separado por filtração através de Celite, e o MeOH é removido sob baixa pressão. O resíduo (85 mg, 86%) é diretamente usado na etapa seguinte.

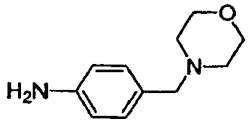


Intermediário 150

4-(N-nitro-benzil)-morfolina

Uma quantidade de 10 g (46,30 mmol) de 1-bromometil-4-nitro-benzeno é agitada em diclorometano (125 mL), seguido pela adição de trietilamina (12,90 mL, 92,6 mmol), e morfolina (4,03g, 46,30 mmol). A mistura da reação é refluxada por 1 hora, subseqüentemente lavada 3 vezes com bicarbonato de sódio aquoso, seca sobre sulfato de sódio,

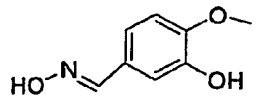
seguido por evaporação até a secura, para dar cristais brancos (7,5 g, 73%).



Intermediário 151

4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina

Sete gramas (31,52 mmol) de 4-N-nitrobenzil-morfolina, cloreto de amônio (15,14 g, 283,68 mmol), e ferro (10,56 g, 189,12 mmol) foram adicionado a 266 mL de metanol/água (4,75:1) e refluxados até não existir nenhum aspecto de materiais de partida. Após filtragem através de celite, o solvente é evaporado. O resíduo é dissolvido em água, baseificado com carbonato de potássio, e extraído três vezes com acetato de etila. A solução orgânica é seca com sulfato de magnésio, e evaporada para disponibilizar 6 g (99% de rendimento) de um sólido laranja.

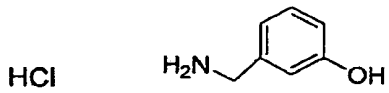


Intermediário 152

3-hidróxi-4-metóxi-benzilaldeído oxima

Uma quantidade de 1,52 g (10,0 mmol) de 3-hidróxi-4-metóxi- benzilaldeído é adicionada a etanol (20 mL), e piridina (10 mL) à temperatura ambiente seguido pela adição de cloreto de hidroxilamina e hidrogênio (764,39 mg, 11,0 mmol). A mistura é agitada à temperatura ambiente por 24 horas, e 200 mL de água são adicionados. Após os solventes serem evaporados, o resíduo é dissolvido em 400 mL de éter

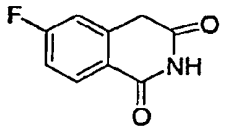
anidro, lavado sucessivamente com 100 mL de bicarbonato de sódio aquoso, 100 mL de bissulfito de sódio, e 100 mL de salmoura, seco sobre sulfato de magnésio, e evaporado para dar um sólido branco 1,39 g (83% de rendimento).



Intermediário 153

Hidrogeno cloreto de 3-hidróxi-benzilamina

Uma quantidade de 2 g (16,79 mmol) de 3-cianofenol é dissolvida em tetraidrofurano(40 mL). Após resfriamento a 0°C, complexo de borano tetraidrofurano (32,0 mL, 2,0 M) é adicionado gota a gota à solução. Agitada naturalmente a 0°C por 15 minutos, em seguida à temperatura ambiente por 25 minutos. Após refluxar por 3 horas, ela é resfriada até a temperatura ambiente e evaporada até a secura. Metanol (14 mL) é adicionado, e evaporado até a secura. Hidrogeno cloreto concentrado (155 mL) é adicionado e evaporado até a secura. O resíduo é recristalizado a partir de acetato de etila para dar 3 g do produto na forma de um sólido branco. MS (ESI) *m/z* 123,15 (M+1).

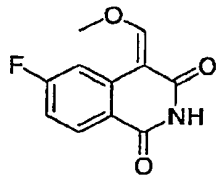


Intermediário 154

6-fluorisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Uma quantidade de 200 mg (1,01 mmol) de ácido 2-carboximetil-4-flúor-benzóico e uréia (72,47 mg, 1,22 mmol) foram aquecidos puros a 180-190°C por 45 minutos. A mistura

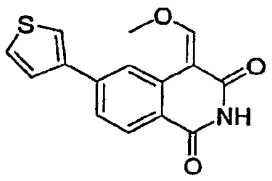
é resfriada até a temperatura ambiente seguido por recristalização da água e éter anidro para dar 175 mg (80% de rendimento) de um sólido marrom. MS (ESI) *m/z* 179,15 (M+1).



Intermediário 155

(4E)-6-flúor-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Uma quantidade 2 g (11,16 mmol) de 6-flúor-isoquinolina-(4*H*)-1,3-diona é dissolvida em N,N-dimetil-formato e anidrido acético (1:4) seguido pela adição de ortoformato de trimetila (2,37 mL, 22,32 mmol). Após a mistura ser aquecida a 120°C por 1 hora, ela é resfriada. O precipitado amarelo é coletado e lavado diversas vezes com éter anidro para dar 2,3 g (94% de rendimento) de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 221,19 (M+1).



Intermediário 156

(4E)-4-(metoximetileno)-6-(1H-tiofin-3-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

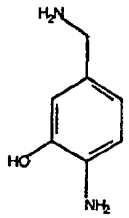
A uma mistura de 4 g (13,93 mmol) de éster metílico do ácido 4-bromo-2-metoxicarbonilmetil-benzóico, $Pd_2(dba)_3$ (446 mg, 0,49 mmol), $P_2(t\text{-}Bu)_2$ (299 mg, 1,07 mmol), Cs_2CO_3 (9,07 mg, 27,66 mmol) e ácido 3-tiofino borônico

(2,67 g, 20,90 mmol) é adicionado dioxano (20 mL) sob N_2. As misturas foram colocadas em um banho de óleo pré-aquecido 80°C por 4 horas. Após resfriamento, as misturas foram filtradas através de celite e lavadas com acetato de etila, extração com $NaHCO_3$ aquoso seguido por secagem com $NaSO_4$ e evaporação. O óleo amarelo resultante é cristalizado. O cristal é coletado e lavado com éter anidro para dar 2,6 g (70%) de éster metílico do ácido 2-metoxicarbonilmetil-4-tiofino-3-il-benzóico na forma de um sólido marrom.

Éster metílico do ácido 2-metoxicarbonilmetil-4-tiofino-3-il-benzóico (2,4 g, 8,27 mmol) é adicionado a solução de hidróxido de sódio 2,2 M em água (10 mL) à temperatura ambiente e agitado por toda a noite. Após ajustar o pH a 4, 2,0 g de ácido 2-carboximetil-4-tiofin-3-il-benzóico é isolado na forma de um sólido amarelo.

Usando o procedimento descrito para a preparação de 6-fluorisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 1,3 g (80% de rendimento) de 6-tiofin-3-il-isoquinolina-(4H)-1,3-diona na forma de um sólido marrom é obtido a partir de 1,6 g (6,11 mmol) de ácido 2-carboximetil-4-tiofin-3-il-benzóico é usado.

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4E)-6-flúor-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 1,2 g (95% de rendimento) de 4-metoximetileno-6-tiofin-3-il-isoquinilin-(4*H*)-1,3-diona na forma de um sólido verde-amarelo é obtido a partir de 1,10 g (4,11 mmol) de 6-tiofin-3-il-isoquinolina-(4H)-1,3-diona.

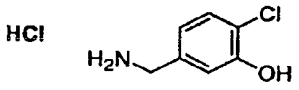


HCl

Intermediário 157

2-amino-5-(aminometil)fenol

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4*E*)-6,7-dimetóxi-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e cloreto de 3-hidróxi-4-metóxi-benzilamina hidrogênio, 2,5 g (89% de rendimento) de um sólido púrpuro é obtido a partir de 2,2 g (16,1 mmol) de 3-hidróxi-4-nitrobenzaldeído O-metiloxima; MS (ESI) *m/z* 138,9 $(M+H)^+$.



Intermediário 158

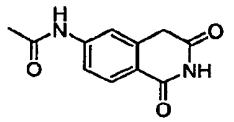
Cloreto de 5-aminometil-2-cloro-fenol hidrogênio

Uma quantidade de 1 g (5,57 mmol) de ácido 4-cloro-3-hidróxi benzóico é adicionada 10 mL (115,8 mmol) de cloreto de oxalila e refluxado a 60°C até o sólido entrasse em solução. Após resfriamento, a mistura é evaporada até a secura para dar cloreto de 4-cloro-3-hidróxi-benzoíla.

Cloreto de 4-cloro-3-hidróxi-benzoíla é resfriado a 0°C e 20 mL de hidróxido de amônio foram adicionados em 5 minutos. A mistura é agitada naturalmente a 0°C por 30 minutos, em seguida à temperatura ambiente por mais 30 minutos. 30 mL de água são adicionados à mistura e o precipitado branco é filtrado, o pH da camada aquosa é

ajustado a 3, seguido por extração com acetato de etila, seca sobre $MgSO_4$ para dar 4-cloro-3-hidróxi-benzamida na forma de um sólido branco 850 mg (86% de rendimento).

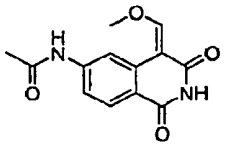
Usando o procedimento descrito para a preparação de 450 mg (50% de rendimento) de hidrogeno cloreto de 5-aminometil-2-cloro-fenol na forma de um sólido branco é obtido a partir de 850 mg (4,95 mmol) de 4-cloro-3-hidróxi-benzamida e complexo de borano tetraidrofurano (25 mL, 2,0 M).



Intermediário 159

N-(1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il)acetamida

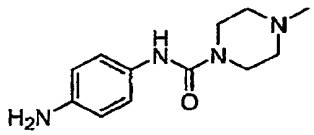
Usando o procedimento descrito para a preparação de 4-clorometil-2-metóxi-bifenila, 450 mg (73% de rendimento) de um sólido verde é obtido a partir de 500 mg (2,8 mmol) de 6-aminoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, e cloreto de acetila 1,1 mL (14,2 mmol), substituindo dimetilacetamida como um solvente no lugar de *N,N*-dimetilformamida. Base é excluída; MS (ESI) *m/z* 217,1 (M-1).



Intermediário 160

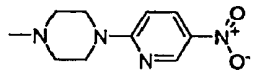
(4E)-6-acetamida-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4E)-6-flúor-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 410 mg (73% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido a partir de 450 mg (1,72 mmol) de N-(1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il)acetamida. MS (ESI) *m/z* 261,1 $(M+1)^+$.



Intermediário 161

Usando o procedimento descrito para a preparação de éster fenílico do ácido 4-{[4(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-carbâmico-4-nitro 5 g (20,6 mmol) de para-nitroanilina e cloroformato de 4-nitrofenil 14,6 g (72,4 mmol) reagiram para dar éster fenílico do ácido (4-nitro-fenil)-carbâmico-4-nitro, 11,0 g (100% de rendimento) de um sólido amarelo.



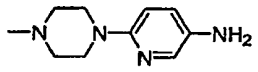
Intermediário 162

1-metil-4-(5-nitro-piridin-2-il)-piperazina

Uma quantidade de 2 g (9,85 mmol) de 2-bromo-5-nitro-piridin é agitada em diclorometano (50 mL), seguido pela adição de 1-metilpiperazina (10,9 mL, 98,5 mmol). A mistura da reação é refluxada por 1 hora. Após resfriamento, a mistura é extraída 3 x com bicarbonato de sódio, seguido pela lavagem adicional com salmoura, seca sobre sulfato de

sódio, evaporada, para disponibilizar 2 g (91% de rendimento) de cristais amarelos; pf. 75-76°C.

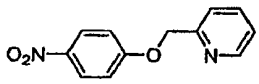
MS (ESI) *m/z* 223,1 $(M+1)^+$.



Intermediário 163

'6-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-3-amina

Uma quantidade de 1 g (4,48 mmol) de 1-metil-4-(5-nitro-piridin-2-il)-piperazina é dissolvida em metanol (50 mL), seguido por uma quantidade catalítica de Pd/C 10%. A mistura é hidrogenada a 35-40 psi por 3 horas, filtrada através de celite seguido por evaporação para dar 900 mg (100% de rendimento) de um sólido púrpuro; pf. 97-98°C. MS (ESI) *m/z* 193,1 $(M+1)^+$.

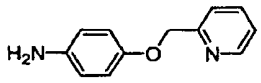


Intermediário 164

'2-[(4-nitrofenóxi)metil]piridina

Uma quantidade de 1,36 mL (14,14 mmol) de piridin-2-il-metanol é dissolvida em *N,N*-dimetilformamida (10 mL) e resfriada a 0°C, além de 678,72 mg (28,28 mmol) de hidreto de sódio a seguir. A mistura da reação é mantida a 0°C por 1,5 hora. 1-flúor-4-nitrobenzeno 1,5 mL (14,14 mmol) é subseqüente adicionado e agitado à temperatura ambiente por toda a noite. 100 mL de água são adicionados à mistura e agitados por 10 mais minutos. O precipitado é filtrado e lavado muitas vezes com água. O sólido branco é ré-dissolvido em cloreto de metileno extraído três vezes com

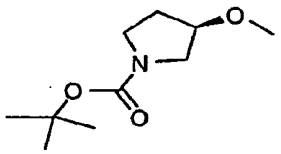
salmoura, seco sobre darco e sulfato de magnésio, e evaporado para dar o produto desejado na forma de um sólido branco 2,7 g (85% de rendimento); pf.: 116-117°C. MS (ESI) *m/z* 231,1(M+1) $^{+}$.



Intermediário 165

'[4-(piridin-2-ilmetóxi)fenil]amina

Usando o procedimento descrito para a preparação de 4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina, 1,16 g (100%) de cristais brancos é obtido a partir de 1,5 g (5,55 mmol) de '2-[(4-nitrofenóxi)metil]piridina; pf. 50-51°C. MS (ESI) *m/z* 201,1(M+1) $^{+}$.

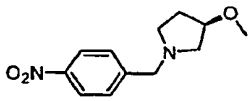


Intermediário 166

Carboxilato de (3R)-3-metoxipirolidin-1-il terc-butila

Uma quantidade de 10,0 g (53,41 mmol) de 1-carboxilato de-(3R)-3-pirrolidinol-*terc*-butila é dissolvida em tetraidrofurano (200 mL) e resfriado a 0°C, hidreto de sódio 1,92 g (80,12 mmol) é adicionado e a mistura da reação é mantida a 0°C por 1,5 hora. Metil iodo 5 mL (80,12 mmol) é subseqüentemente adicionado e agitado à temperatura ambiente por toda a noite. O solvente (tetraidrofurano) é evaporado e o óleo é ré-dissolvido em acetato de etila e extraído três vezes com salmoura, seco sobre darco e sulfato de magnésio,

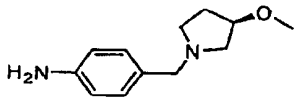
evaporado para dar o primeiro intermediário na forma de um óleo amarelo claro 10,65 g (99% de rendimento).



Intermediário 167

3-metóxi-1-(4-nitrobenzil)-pirrolidina

Uma quantidade de 1,8 g (9,02 mmol) de carboxilato *terc*-butil-(3R)-3-metoxipirolidin-1-ila é agitada em hidrogeno cloreto concentrado (10 mL) por duas horas. Éter anidro (100 mL) é adicionado e agitado por mais 30 minutos. O éter é decantado e isto é repetido três vezes. A mistura é neutralizada com excesso de trietilamina e após evaporar até a secura, a mistura é ré-dissolvida em cloreto de metileno (100 mL) e 1,5 g (6,94 mmol) de 4-nitrobenzilbrometo são adicionados e refluxados por duas horas. Após resfriamento, a mistura é lavada três vezes com bicarbonato de sódio aquoso, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para dar 1,1g (67% de rendimento) do nitro intermediário na forma de um óleo amarelo.

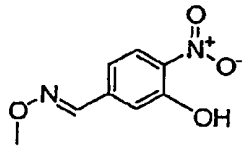


Intermediário 168

4-{[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]metil}fenil)amina

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina) 910 mg (95% de rendimento) são obtidos na forma de um óleo amarelo escuro a

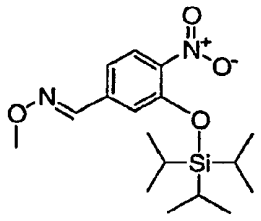
partir de 1,1 g (4,66 mmol) de 3-metóxi-1-(4-nitro-benzil)-pirrolidina. MS (ESI) *m/z* 207,1(M+1) $^+$.



Intermediário 169

3-hidróxi-4-nitrobenzaldeído O-metiloxima

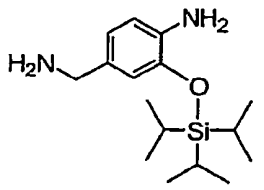
Usando o procedimento descrito para a preparação de intermediário 168 4,38 g (94% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo a partir de 4,0 g (23,93 mmol) de 3-hidróxi-4-nitrobenzilaldeído; MS (ESI) *m/z* 190,6 (M-1).



Intermediário 170

4-nitro-3-[(triisopropilsilil)óxi]benzaldeído O-metiloxima

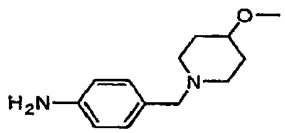
Uma quantidade de 3,0 g (15,39 mmol) de 3-hidróxi-4-nitrobenzaldeído O-metiloxima é agitada em N,N-dimetilformamida (8 mL), seguido pela adição de imidazol (3,14 g, 46,17 mmol) e 4,89 mL (23,1 mmol) de cloreto de triisopropilsilila. A mistura da reação é agitada à temperatura ambiente por toda a noite. Acetato de etila: éter 1:1 (300 mL) é adicionado e extraído 3 x com água, seguido pela lavagem adicional com salmoura, seco sobre sulfato de magnésio, evaporado, para disponibilizar 5,02 g (93% de rendimento) na forma de cristais amarelos. MS (ESI) *m/z* 353,1 (M+1)$^+$.



Intermediário 171

{4-(aminometil)-2-[(triisopropilsilil)óxi]fenil}amina

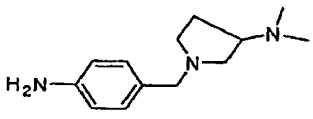
Usando o procedimento descrito para a preparação de hidrogeno cloreto de 3-hidróxi-4-metóxi-benzilamina, 3,0 g (88% de rendimento) é obtido na forma de um sólido marrom a partir de 4,0 g (11,42 mmol) de 4-nitro-3[(triisopropil-silil)óxi]benzaldeído O-metiloxima; MS (ESI) *m/z* 294,0 $(M+1)^+$.



Intermediário 172

{4-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]fenil}amina

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina), 1,8 g (95% de rendimento) são obtidos na forma de um óleo amarelo a partir de 2,2 g (8,79 mmol) 4-metóxi-1-(4-nitrobenzil)piperidina. MS (ESI) *m/z* 221,1$(M+1)^+$.

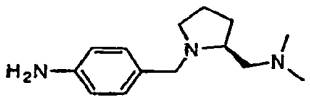


Intermediário 173

3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amina

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina), 1,8 g (85% de rendimento) são obtidos na forma de um óleo amarelo a partir de

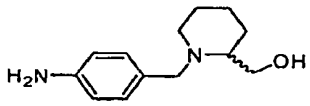
2,0 g (8,03 mmol) 3-(dimetilamino)-1-(4-nitrobenzil)pirrolidina (L27615-85). MS (ESI) *m/z* 220,4(M+1) $^{+}$.



Intermediário 174

(2R)-2-[(dimetilamino)metil]pirrolidin-1-il}metil)fenil]amina

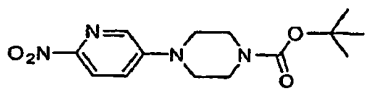
Uma quantidade de 2,0 g (9,99 mmol) de (S)-2-(aminometil)-1-n-boc-pirrolidina e formilaldeído (2,4 g, 79,9 mmol) foram dissolvidos em tetraidrofurano (20 mL) e metanol (5 mL). Após a agitação por dez minutos, uma mistura de cianoboroidreto de sódio (5,1 g, 79,9 mmol) e ácido acético (4,6 mL, 79,9 mmol) em metanol (5 mL) é adicionada gota a gota. A mistura é agitada naturalmente por toda a noite. A mistura é concentrado até a secura e usando o procedimento descrito para a preparação de 4-{[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]metil}fenil)amina é obtido o produto desejado 200 (45% de rendimento) na forma de um óleo amarelo. MS (ESI) *m/z* 235,0 $(M+1)^{+}$.



Intermediário 175

2-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil}fenil)amina

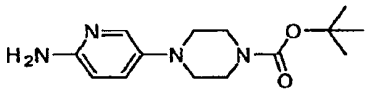
Usando o procedimento descrito para a preparação de (4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina), 2,5 g (57% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo a partir de 5,0g (19,9 mmol) de 2-(hidroximetil)-1-(4-nitrobenzil) piperadina (L27615-90). MS (ESI) *m/z* 220,4(M+1) $^{+}$.



Intermediário 176

Carboxilato de 4-(6-nitropiridin-3-il-) piperazina-1-terc-butila

Uma mistura de 3 g (14,78 mmol) de 5-bromo-2-nitropiridina, 5,5 g (29,56 mmol) de 1-piperazinacarboxilato de terc-butila, 5,46 g (14,78 mmol) de tetra-butilamônio iodo e 4,1 g (29,56 mmol) de carbonato de potássio foram colocados em um frasco. Dimetilsulfóxido (45 mL) é adicionado e aquecido até 80°C por 24 horas. Após resfriamento até a temperatura ambiente, o precipitado é filtrado e lavado com acetato de etila. Excesso de quantidade de água é adicionado e extraído 4 x. Seco com sulfato de sódio e evaporado para dar 2,7 g (59% de rendimento) na forma de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 309,1(M+1) $^{+}$.

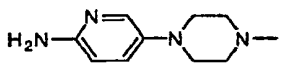


Intermediário 177

1-carboxilato de 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazina-terc-butila

Uma quantidade de 2 g (6,48 mmol) de 1-carboxilato de 4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-terc-butila, 1,4 g (25,9 mmol) de ferro, e ácido acético (3,1 mL, 48,6 mmol) foram colocados em um frasco. Metanol (30 mL) é adicionado e aquecido a 60°C por 2 horas. Após resfriamento até a temperatura ambiente, o precipitado é filtrado, o metanol é

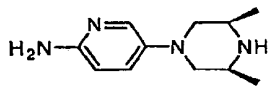
removido em um vácuo e bicarbonato de sódio saturado é adicionado. A mistura é extraída 3 x com acetato de etila. Seca sobre sulfato de sódio, e evaporada para dar 1,43 g (78% de rendimento) na forma de um sólido púrpuro. MS (ESI) *m/z* 279,1(M+1) $^+$.



Intermediário 178

5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2- il]amina

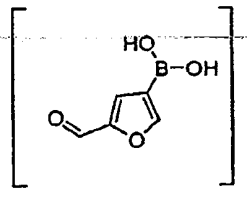
Usando o procedimento descrito para a preparação de 1-carboxilato de 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazina terc-butila, 2,6 g (90% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido púrpuro a partir de 3,4 g (15,3 mmol) de 1-metil-4-(2-nitro-piridin-2-il)-piperazina (L27615-112). MS (ESI) *m/z* 193,1(M+1) $^+$.



Intermediário 179

5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]piridin-2- il}amina

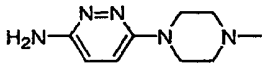
Usando o procedimento descrito para a preparação de 1-carboxilato de 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazina terc-butila, 1,4 g (47% de rendimento) é obtido na forma de um sólido laranja a partir de 3,4 g (12,8 mmol) de 5-(3R,5S)-3,5-dimetil-1-(6-nitro-piridin-3-il)pipirazina. MS (ESI) *m/z* 207,1(M+1) $^+$.



Intermediário 180

Ácido 5-formil-2-furano borônico

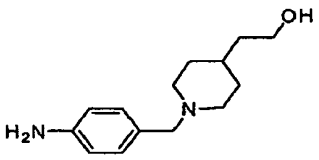
Uma quantidade de 1,0 g (4,1 mmol) de 4-bromo-2-(dietoximetil)furano, é dissolvida em éter (15 mL) e resfriado até -78°C. A isto são adicionados 4,3 mL (0,62 mmol) de sec-butilítio. Após a agitação a -78°C por 30 minutos, borato de triisopropila (1,10 mL, 5,01 mmol) é adicionado gota a gota. A mistura é agitada a -78°C por 1,5 hora e chega até a temperatura ambiente por 2 horas. A mistura é hidrolisada com HCl 2 N e agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A camada de éter é separada e a camada aquosa é lavada mais uma vez com éter. As camadas de éter combinadas são lavadas uma vez com salmoura e secas com sulfato de sódio. Evaporadas para dar 563 mg do ácido borônico na forma de um óleo escuro.



Intermediário 181

[6-(4-metilpiperazina-1-il)piridazin-3- il]amina

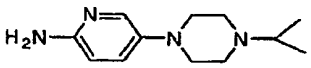
Uma quantidade de 1,0 g (7,72 mmol) de hidrogeno cloreto 3-amino-6-cloropiridazina, 5-cloro piridina (4,46 g, 38,6 mmol), e piperazina (5,1 mL, 72 mmol) foram colocados em um banho de óleo pré-aquecido a 165-170°C por 4 horas. Após resfriamento, a mistura é baseificada com carbonato de potássio saturado, extraído 3 x com acetato de etila e seco sobre sulfato de magnésio. O resíduo oleoso é purificado por cromatografia de coluna para dar um sólido marrom 800 mg (53% de rendimento). MS (ESI) *m/z* 194,3 $(M+1)^+$



Intermediário 182

4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]metil}fenil)amina

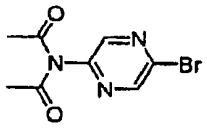
Usando o procedimento descrito para a preparação de (4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina), 1,6 g (72% de rendimento) é obtido na forma de um sólido amarelo a partir de 2,4 g (11,99 mmol) de 4-(2-hidroxietil)-1-(4-nitrobenzil) piperadina (L27615-135). MS (ESI) *m/z* 234,3(M+1) $^{+}$.



Intermediário 183

[5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2- il]amina

Usando o procedimento descrito para a preparação de 1-carboxilato de 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazina terc-butila, 750 mg (68% de rendimento) é obtido na forma de um sólido marrom a partir de 1,2 g (4,7 mmol) de 4-isopropil-1-(6-nitro-piridin-2-il)pipirazina. MS (ESI) *m/z* 221,1(M+1)$^{+}$.

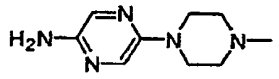


Intermediário 184

N-acetil-*N*-(bromo-fenil)-acetamida

Uma quantidade de 3,0 g (17,24 mmol) de 2-amino-5-bromopirazina é dissolvida em *N,N*-dimetilformamida (20 mL) e resfriada a 0°C. Hidreto de sódio (1,05 g, 43,09 mmol) é adicionado e agitado a 0°C por 10 minutos. Cloreto de

acetila (6,2 mL, 86,2 mmol) é adicionado e agitado à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura é finalizada com água e extraída 3 x com éter. Seca sobre sulfato de magnésio seguido por cromatografia de coluna para dar 1,35 g (31% de rendimento) de óleo amarelo. MS (ESI) *m/z* 259,0 $(M+1)^+$



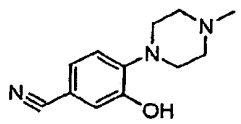
Intermediário 185

[5-(4-metilpiperazina-1-il)pirazin-2- il]amina

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona 200 mg (20% de rendimento) são obtidos na forma de um óleo escuro a partir de 1,33 g (5,14 mmol) *N*-acetil-*N*-(bromo-fenil)-acetamida e N-metilpiperazina 2,9 mL, (25,7 mmol).

O *N*-acetila é clivado com hidrogeno cloreto concentrado.

MS (ESI) *m/z* 195,1 $(M+1)^+$

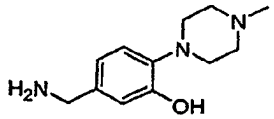


Intermediário 186

3-metoximetóxi-4-(4-metilpiperazina-1-il)-benzonitrila

Usando o procedimento descrito para a preparação de 1-carboxilato de 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazina terc-butila exceto *t*-butóxido de potássio é usado como uma base, 720 mg (46% de rendimento) são obtidos na forma de um óleo amarelo a partir de 1,5 g (5,2 mmol) de 4-iodo-3-metoxi-

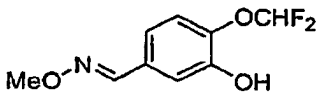
metóxi benzonitrila e 1-metilpiperazina 1,73 mL, (15,6 mmol). MS (ESI) *m/z* 263,1 $(M+1)^+$



Intermediário 187

[3-hidróxi-4-(4-metilpiperazina-1-il)benzil]amina

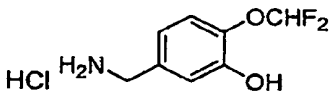
O produto desejado é obtido quando 3-metoximetóxi-4-(4-metilpiperazina-1-il)-benzonitrila é tratado com hidreto de alumínio e lítio e hidrogeno cloreto concentrado.



Intermediário 188

3-hidróxi-4-difluormetóxi-benzilaldeído O-metil-oxima

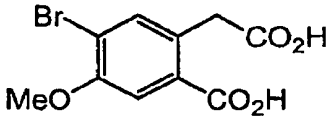
Uma quantidade de 734 mg (3,90 mmol) de 3-hidróxi-4-difluormetóxi- benzaldeído[3] é adicionada a etanol (9 mL), e piridina (4,5 mL) à temperatura ambiente, seguido pela adição de cloreto de hidroxilamina e hidrogênio (669 mg, 8,01 mmol). A mistura é agitada à temperatura ambiente por 24 horas, e 150 mL de água são adicionados. Após os solventes serem evaporados, o resíduo é dissolvido em 400 mL de éter anidro, lavado sucessivamente com 100 mL de bicarbonato de sódio aquoso, 100 mL de bissulfito de sódio, e 100 mL de salmoura. Seco sobre sulfato de magnésio, evaporado, cromatografado com hexanos/acetato de etila 10:1 para dar o oxima na forma de um sólido branco 0,169 mg (20% de rendimento), pf. 78-9°C, MS (ES-): m/z 210,6 (M-H).



Intermediário 189

Cloridrato de 3-hidróxi-4-difluormetóxi-benzilamina

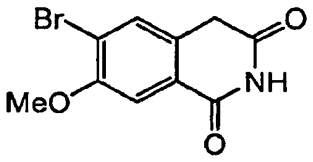
Uma quantidade de 500 mg (3,0 mmol) de 3-hidróxi-4-difluormetóxi-benzilaldeído O-metil-oxima é dissolvida em etanol (50 mL). Em seguida ácido clorídrico (2 mL) é adicionado, seguido por Pd/C 10% (200 mg). Após hidrogenação a 45 psi por 2 horas, a solução é filtrada através de Celite e evaporada até a secura. O resíduo é triturado com éter para dar 419 mg (62%)g de cloridrato de sal na forma de um sólido branco; pf. 195-196°C dec, MS (ES+): m/z 190,2 (M+H).



Intermediário 190

Ácido 2-carboximetil-4-bromo-5-metóxi-benzóico

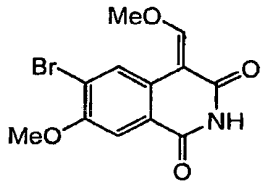
A uma mistura de 5-bromo-6-metóxi-indan-1,2-diona 2-oxima (20,0 g, 74,0 mmol) e 160 mL de tetraidrofurano é adicionado lítio bis(trimetidisilil)amida (74,0 mL de 1 M em hexanos, 74,0 mmol) e agitada. Após a agitação por 30 minutos cloreto de *p*-toluenossulfonila (14,1 g, 74,0 mmol) é adicionado. Após 30 minutos uma solução de hidróxido de potássio (25,0 g, 0,44 mole em 200 mL água) é adicionada e agitada por 1 hora. O tetraidrofurano é removido e a mistura refluxada por toda a noite, resfriado, acidificado com ácido clorídrico 2 N e o sólido coletado, lavado com água e seco, 8,45 g (34%), MS (ES-): m/z 287,1, 289,1 (M-H).



Intermediário 191

6-bromo-7-metóxi-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

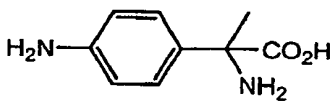
Ácido 2-carboximetil-4-bromo-5-metóxi-benzóico (228 mg, 0,785 mmol) e uréia (0,110 g, 1,82 mmol) são agitados e aquecidos usando um banho de óleo a 195 °C. Após uma hora a mistura é resfriada até a temperatura ambiente e tratada com água, coletada por filtração, lavada com água e seca para dar um sólido marrom escuro, 106 mg, (50%); MS (ES-): m/z 268,1, 270,1 (M-H).



Intermediário 192

(4E)-6-bromo-7-metóxi-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

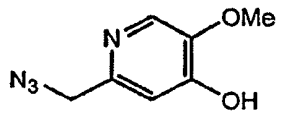
Uma mistura de 6-bromo-7-metóxi-4H-isoquinolina-1,3-diona (275 mg, 1,02 mmol), 7 mL de uma mistura 4:1 de anidrido acético e N,N-dimetilformamida e trimetilortoformato (0,8 mL, 7,28 mmol) é agitada e aquecida a refluxo. Após 30 minutos os solventes são removidos e o sólido coletado com éter. Um sólido marrom, 202 mg, (63%), pf. 245-248°C dec, MS (ESI): m/z 310,1, 312,1 (M-H).



Intermediário 193

Ácido 2-amino-2-(4-amino-fenil)- propiônico

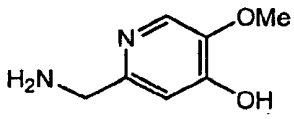
Uma mistura de 5-(4-amino-fenil)-5-metil-imidazolidina-2,4-diona[2] (3,0 g, 14,6 mmol), ácido clorídrico 6 N é agitada e refluxada por 6 horas, resfriada e evaporada. O resíduo é tratado com água e o pH ajustado a 6 e o sólido amarelo claro coletado por filtração, lavado com água e seco, 1,47 g (55%), pf. 120-155°C dec;; MS (ES+): m/z 181,2 (M+H).



Intermediário 194

2-azidometil-5-metóxi-piridin-4-ol

A uma suspensão de azida de sódio (1,30 g, 20,0 mmol) em 12 mL de N,N-dimetilformamida é adicionado 2-clorometil-5-metóxi-piridin-4-ol[1] (3,47 g, 20,0 mmol). Esta é agitada por toda a noite à temperatura ambiente em seguida finalizada em água gelada. O sólido formado é filtrado, lavado com seco com água fria para dar um sólido marrom claro, 1,53 g, (42%), pf. 111-4 °C dec; MS (ES-): m/z 179,3 (M-H).

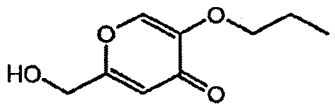


Intermediário 195

2-aminometil-5-metóxi-piridin-4-ol

Uma mistura de 2-azidometil-5-metóxi-piridin-4-ol (1,45 g, 8,05 mol), é em seguida suspensa em 20 mL de tetraidrofurano e tratada com trifenilfosfino (2,11 g, 8,05

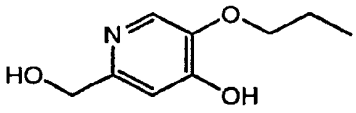
mmol). Após a agitação por 10 minutos à temperatura ambiente água é adicionada (1,76 mL, 15 equivalentes) e a mistura da reação é agitada à temperatura ambiente por toda a noite. Os sólidos gradualmente dissolvidos seguido pela formação de um precipitado. O sólido resultante é filtrado, lavado com tetraidrofurano:água 10:1 fresco e seco para dar, 0,897 g, (88%), *pf.* 196-201°C dec; MS (ES+): m/z 155,3 (M+H).



Intermediário 196

2-hidroximetil-5-propóxi-piran-4-ona

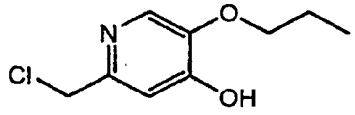
Uma mistura de ácido kójico (28,4 g, 0,20 mol), 120 mL de N,N-dimetilformamida, pó de carbonato de potássio (27,6 g, 0,20 mol), iodeto de potássio (1,66 g, 0,01 mol), e 1-bromopropano (24,6 g, 0,20 mol) é agitada por 15 minutos à temperatura ambiente em seguida agitada a 90 °C por 3 horas. A mistura da reação é resfriada, evaporada até a secura *in vacuo* e em seguida repartida entre água e clorofórmio. A camada aquosa é extraída com clorofórmio (3 x 100 mL) e acetato de etila (6 x 100 mL). Os orgânicos combinados foram secos com sulfato de sódio e passados através de uma almofada de magnesol e sílica gel eluindo com acetato de etila. O eluato é evaporado *in vacuo* e cristalizado com hexano/acetato de etila (2/1) para dar um sólido branco gelo, 22,60 g, (61%); MS (ES+): m/z 185,3 (M+H).



Intermediário 197

2-hidroximetil-5-propóxi-piridin-4-ol

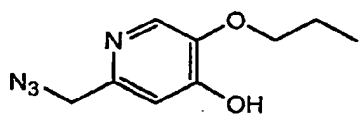
Uma mistura de 2-hidroximetil-5-propóxi-piran-4-ona (30,0 g, 0,163 mol), 150 mL de hidróxido de amônio é agitada e aquecida em um vaso selado a 90 °C por 2 horas. A mistura da reação é resfriada, evaporada até a secura *in vacuo*, absorvida em 15% de metanol em clorofórmio e passada através de uma almofada de magnesol e sílica gel eluindo com o mesmo solvente. O eluato é evaporado, tratado com acetona, filtrado, lavado com acetona e seco no ar para dar um sólido cinza, 8,03 g, (80%), pf. 159-60°C; MS (ES+): m/z 184,3 (M+H).



Intermediário 198

2-clorometil-5-propóxi-piridin-4-ol

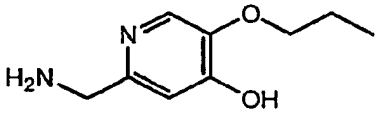
A uma mistura de 2-hidroximetil-5-propóxi-piridin-4-ol (5,56 g, 30,3 mmol) e 30 mL de clorofórmio agitados resfriados com um banho gelado, são adicionados 30 mL de cloreto de tionila (x g, 0,x mol). Esta é agitada por 15 minutos em temperatura de banho gelado e em seguida refluxada por 1 hora. A mistura da reação é resfriada, evaporada até a secura *in vacuo* e em seguida tratada com isopropanol. O sólido é filtrado, lavado com isopropanol fresco, em seguida éter e seco no ar para dar um sólido branco gelo, 3,4 g, (48%), pf. 165-7°C; MS (ES+): m/z 202,3 (M+H).



Intermediário 199

2-azidometil-5-propóxi-piridin-4-ol

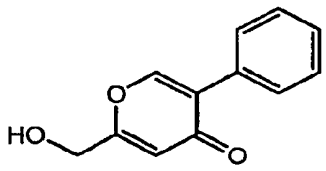
A uma suspensão de azida de sódio (2,82 g, 43,3 mmol) em 30 mL de N,N-dimetilformamida é adicionado 2-clorometil-5-propóxi-piridin-4-ol (8,74 g, 43,3 mmol). Esta é agitada por toda a noite à temperatura ambiente em seguida finalizada em água gelada. O sólido formado é filtrado, lavado com água fria e seca para dar um sólido branco gelo, 5,74 g, (63%); MS (ES+): m/z 209,3 (M+H).



Intermediário 200

2-aminometil-5-propóxi-piridin-4-ol

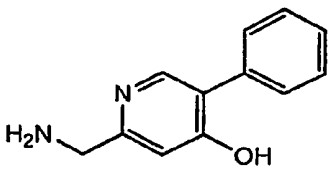
Uma mistura de 2-azidometil-5-propóxi-piridin-4-ol (9,70 g, 46,6 mol), é em seguida suspensa em 120 mL de tetraidrofurano e tratada com trifenilfosfino (12,22 g, 46,6 mmol). Após a agitação por 10 minutos à temperatura ambiente água é adicionada (12,6 mL, 15 equivalentes) e a mistura da reação é agitada à temperatura ambiente por toda a noite. Os sólidos gradualmente dissolvidos seguido pela formação de um precipitado. O sólido resultante é filtrado, lavado com tetraidrofurano:água 10:1 fresco e seco para dar, 5,92 g, (69%), pf. 159-60°C; MS (ES+): m/z 183,3 (M+H).



Intermediário 201

2-hidroximetil-5-fenil-piran-4-ona

Uma mistura de 2-(terc-butil-dimetil-silanilóximetil)-5-fenil-piran-4-ona[1] (791 mg, 2,5 mmol), solução 1 M tetraidrofurano (7,5 mL) e fluoreto de tetrabutilamônio em tetraidrofurano (7,5 mL, 7,5 mmol) é agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação é diluída com água e extraída com acetato de etila. As camadas de acetato de etila combinadas foram combinadas e lavadas com água, secas sobre sulfato de sódio, filtradas, diluídas com um volume igual de hexanos e passada através de uma pequena coluna de magnesol e sílica gel eluindo com hexanos/acetato de etila 1:1. O produto é eluído com acetato de etila/hexanos 2:1, os solventes foram evaporados, o resíduo resultante é triturado com hexanos/acetato de etila 1:1, filtrado, lavado com o mesmo solvente e seco no ar para dar um sólido branco gelo, 404 mg, (80%); MS (ES+): m/z 203,3 (M+H). (T. Kamino, et. Al.; Tet. Lett. 44 (2003) 7349)

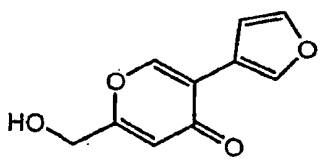


Intermediário 202

2-aminometil-5-fenil-piridin-4-ol

A uma mistura de 2-hidroximetil-5-fenil-piridin-4-ol (0,40 g, 2,0 mmol) e 5 mL de cloreto de tionila agitada e

aquecida a um refluxo suave. Após 4 horas a mistura da reação é resfriada e evaporada até a secura *in vacuo*, o resíduo é tratado com água e neutralizado com bicarbonato de sódio. O sólido resultante é coletado por filtração, lavado com água e seco para dar 256 mg do composto clorometila. Este composto clorometila (252 mg, 1,15 mmol) é em seguida agitado com 3 mL de dimetil formamida e azida de sódio é em seguida adicionado (75 mg, 1,15 mmol) e a mistura da reação agitada por 24 horas à temperatura ambiente. O solvente é removido *in vacuo* e o resíduo tratado com água, filtrado, lavado com água e seco para dar 231 mg do composto azidometila. Este composto azidometila (228 mg, 1,01 mmol) é em seguida suspenso em 3 mL de tetraidrofurano e tratado com trifenilfosfino (264 mg, 1,01 mmol) Após a agitação por 10 minutos à temperatura ambiente, água é adicionada (272 □L, 15 equivalentes) e a mistura da reação aquecida com um banho de óleo a 60 °C e agitada nesta temperatura por toda a noite. A mistura da reação é evaporada até a secura *in vacuo* e tratada com uma mistura de acetato de etila e hexanos 2:1. O sólido resultante é filtrado, lavado com acetato de etila e hexanos 2:1 fresco e seco para dar um sólido cinza, 116 mg, (57%); MS (ES+): m/z 201,1 (M+H).

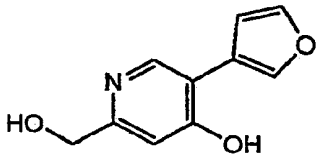


Intermediário 203

2-hidroximetil-5-furan-3-il-piran-4-ona

Uma mistura de éster[1] 6-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-oxo-4H-piran-3-il do ácido triflúor-metanossulfônico (6,94 g, 17,8 mmol), ácido furan-3-borônico (4,0 g, 35,7 mmol), tetraquistrifenilfosfino paládio (1,024 g, 0,87 mmol), carbonato de césio (16,32 g, 50,1 mmol) e brometo de potássio (10,63 g, 89,3 mmol) em (250 mL) dioxano (250 mL) é aquecida a 60 °C e agitada por toda a noite. A mistura da reação é resfriada até a temperatura ambiente e diluída com cloreto de amônio aquoso saturado e extraída com acetato de etila. As camadas de acetato de etila combinadas foram lavadas com água, secas sobre sulfato de sódio, filtradas, diluídas com um volume igual de hexanos e passadas através de uma pequena coluna de magnesol e sílica gel eluindo com hexanos/acetato de etila 1:1. O produto é eluído com acetato de etila/hexanos 2:1, os solventes foram evaporados, triturados com hexanos/acetato de etila 1:1, filtrados, lavados com o mesmo solvente e seco no ar para dar um sólido branco gelo, 2,58 g; MS (ES+): m/z 307,3(M + H). Este sólido é dissolvido em solução de tetraidrofurano e fluoreto de tetrabutilamônia em tetraidrofurano (40,0 mL, 40,0 mmol) é adicionado e a mistura é agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação é diluída com água e extraída com acetato de etila. As camadas de acetato de etila combinadas foram combinadas e lavadas com água, secas sobre sulfato de sódio, filtradas, diluídas com um volume igual de hexanos e passadas através de uma pequena coluna de magnesol e sílica gel eluindo com hexanos/acetato de etila 1:1. O produto é eluído com acetato de etila/hexanos 2:1, os

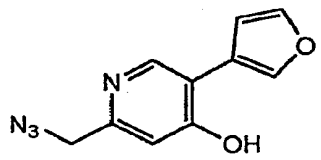
solventes foram evaporados, triturados com hexanos/acetato de etila 1:1, filtrados, lavados com o mesmo solvente e seco no ar para dar um sólido branco gelo, 2,06 g, (37%); MS (ES+): m/z 193,2(M + H). (T. Kamino, et. Al.; Tet. Lett. 44 (2003) 7349)



Intermediário 204

2-hidroximetil-5-(3-furil)-piridin-4-ol

Uma mistura de 2-hidroximetil-5-furan-3-il-piran-4-ona (1,92 g, 10,0 mmol) e amônia em metanol 7 M (50,0 mL) é agitada e aquecida em um vaso selado a 90 °C por toda a noite. A mistura da reação é resfriada, evaporada até a secura *in vacuo*, absorvida em 15% de metanol em clorofórmio e passada através de uma almofada de magnesol e sílica gel eluindo com o mesmo solvente. O eluato é evaporado, tratado com acetona, filtrado, lavado com acetona e seco no ar para dar um sólido cinza, 1,21 g, (63%); MS (ES+): m/z 192,2 (M+H).

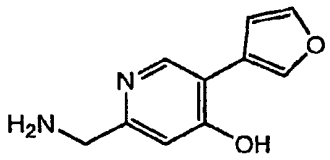


Intermediário 205

2-azidometil-5-furan-3-il)-piridin-4-ol

A uma mistura de 2-hidroximetil-5-furan-3-il-piridin-4-ol (1,148 g, 0,60 mmol) e 30 mL de N,N-dimetilformamida agitada e resfriada com um banho gelado a 0°C é

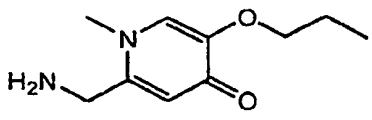
adicionado trifenilfosfino (2,361 g, 9,00 mmol) seguido por tetrabrometo de carbono (2,988 g, 9,00 mmol). Esta é agitada por 15 minutos mantendo a temperatura entre 0 - 5 °. Azida de sódio é em seguida adicionado (1,172 g, 18,03 mmol) e a mistura da reação agitada por 24 horas à temperatura ambiente. A mistura da reação é diluída com água e extraída com acetato de etila. O extratos combinados foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados, evaporados e o resíduo cromatografado em sílica gel eluindo com acetato de etila para dar um sólido branco, 0,417 g, (32%), pf. 198-200°C dec; MS (ES+): m/z 217,3 (M+H).



Intermediário 206

2-aminometil-5-furan-3-il-piridin-4-ol

A uma mistura de 2-azidoximetil-5-(3-furil)-piridin-4-ol (216 mg, 1,00 mmol), 6 mL de tetraidrofurano, e trifenilfosfino (262 mg, 1,00 mmol) em seguida água (270 □L, 15,0 mmol) é adicionada e esta é agitada por toda a noite à temperatura ambiente em seguida agitada a 60 °C por toda a noite. A mistura da reação é resfriada, evaporada até a secura *in vacuo* e em seguida tratada com tolueno morno. Esta mistura é resfriada e o sólido é filtrado, lavado com tolueno e seco, para dar um sólido branco gelo, 0,170 g, (89%), pf. 183-7°C dec; MS (ES+): m/z 191,3 (M+H).

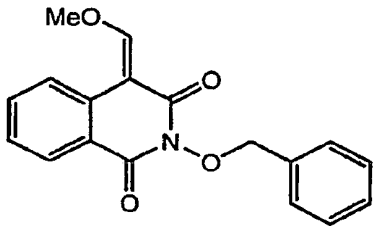


Intermediário 207

2-aminometil-1-metil-5-propóxi- 1H-piridin-4-ona

Uma mistura de 2-hidroximetil-5-propóxi-piran-4-ona (3,69 g, 20,0 mmol) e 40% de metilamina em água (25,0 mL) é agitada e aquecida em um vaso selado a 90 °C por toda a noite. A mistura da reação é resfriada, evaporada até a secura *in vacuo*, absorvida em 15% de metanol em clorofórmio e passada através de uma almofada de magnesol e sílica gel eluindo com o mesmo solvente. O eluato é evaporado, tratado com acetona, filtrado, lavado com acetona e seco no ar para dar um sólido cinza, 3,43 g, (87%); MS (ES+): m/z 198,3 (M + H). A este composto hidróxi são adicionados 25 mL de cloreto de tionila agitados e aquecidos a um refluxo suave. Após 4 horas, a mistura da reação é resfriada e evaporada até a secura *in vacuo*, o resíduo é tratado com 2-propanol. O sólido resultante é coletado por filtração, lavado com 2-propanol e seco para dar 3,51 g (69%) do composto clorometila como o sal de HCl, MS (ES+): m/z 218,3 (M+). Este composto clorometila (3,28 g, 13,0 mmol) é em seguida agitado com 30 mL de dimetil formamida e trietilamina (1,81 mL, 13,0 mmol) por 15 minutos. Em seguida azida de sódio é em seguida adicionado (0,85 g, 13,0 mmol) e a mistura da reação agitada por 24 horas à temperatura ambiente. O solvente é removido *in vacuo* e o resíduo tratado com água, extraído 6 vezes com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de sódio passados através de uma pequena almofada de magnesol, evaporados e secos para dar um sólido marrom claro, 1,23 g do composto azidometila. Este

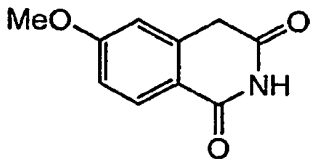
composto azidometila (1,11 mg, 5,0 mmol) é em seguida suspenso em 30 mL de tetraidrofurano e tratado com trifenilfosfino (1,31 g, 5,0 mmol). Após a agitação por 10 minutos à temperatura ambiente, água é adicionado (1,36 mL, 15 equivalentes) e a mistura da reação aquecida com um banho de óleo a 60 °C e agitada nesta temperatura por toda a noite. A mistura da reação é evaporada até a secura *in vacuo* e tratada com uma mistura de acetato de etila e hexanos 2:1. O sólido resultante é filtrado, lavado com acetato de etila e hexanos 2:1 fresco e seco para dar um sólido marrom, 398 mg, (40%); MS (ES+): m/z 197,4 (M+H).



Intermediário 208

2-benziloxi-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona

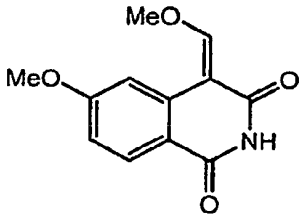
Uma mistura de 2-benziloxi-4H-isoquinolina-1,3-diona[1] (4,01 g, 15,0 mmol), 50 mL de uma mistura de 4:1 anidrido acético e N,N-dimetilformamida e trimetilortoformato (12 mL, 0,11 mol) é agitada e aquecida a refluxo. Após 30 minutos os solventes são removidos, o resíduo tratado com hexano-acetato de etila, o sólido coletado por filtração, lavado com hexano-acetato de etila fresco e seco para dar um sólido amarelo, 3,67 g, (79%), pf. 161-2°C, MS (ESI): m/z 310,1 (M+H). (Ames and Gray; J. Chem Soc.; 3518 (1955)



Intermediário 209

6-metóxi-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

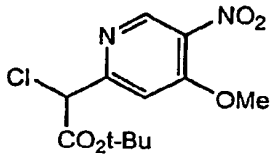
Ácido 2-carboximetil-4-metóxi-benzóico (946 mg, 4,5 mmol) e uréia (629 mg, 10,4 mmol) são agitados e aquecidos usando um banho de óleo a 180°C. Após uma hora a mistura é resfriada até a temperatura ambiente e tratada com água, coletada por filtração, lavada com água e seca para dar um sólido marrom, 498 mg, (57%); pf. 212-5°C, MS (ESI): m/z 192,1 (M+H).



Intermediário 210

6-metóxi-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona

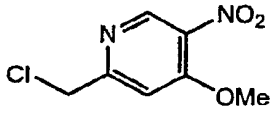
Uma mistura de 6-metóxi-4H-isoquinolina-1,3-diona (400 mg, 2,1 mmol), 8 mL de uma mistura 4:1 de anidrido acético e N,N-dimetilformamida e trimetilortoformato (1,7 mL, 15,5 mmol) é agitada e aquecida a refluxo. Após 30 minutos os solventes são removidos, o resíduo tratado com hexano-acetato de etila, o sólido coletado por filtração, lavado com hexano-acetato de etila fresco e seco para dar um sólido amarelo, 317 mg, (65%), pf. 245-7°C, MS (ESI): m/z 234,1 (M+H).



Intermediário 211

Éster terc-butílico do ácido cloro-(4-metóxi-5-nitro-piridin-2-il)-acético

Uma solução de 4-metóxi-3-nitro-piridina (5,15 g, 33,4 mol) e dicloroacetato de *t*-butila (6,80 g, 36,8 mmol) em 30 mL N,N-dimetilformamida é adicionado gota a gota a uma solução agitada de *t*-butóxido de potássio (11,24 g, 0,10 mol) em 90 mL de N,N-dimetilformamida a -5 °C. Após a adição ser completa, a reação é agitada por 15 minutos e finalizada em 400 mL de ácido clorídrico frio 5% e extraída com diclorometano. A camada orgânica é seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada, evaporada e cromatografada em sílica gel com hexanos/éter, para render um óleo laranja amarelo 3,07 g, (30%), MS (ES+): m/z 303,2, 305,2 (M+H).

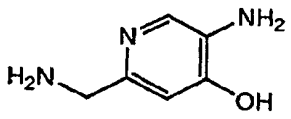


Intermediário 212

2-clorometil-4-metóxi-5-nitro-piridina

Uma mistura de éster terc-butílico do ácido cloro-(4-metóxi-5-nitro-piridin-2-il)-acético (2,98 g, 9,84 mol) e ácido acético (25 mL) é refluxada por 6 horas, resfriada e evaporada. O resíduo é dissolvido em diclorometano, passado através de uma almofada de magnesol, evaporado até a secura e cristalizado a partir de hexanos/acetato de etila 3:1 para

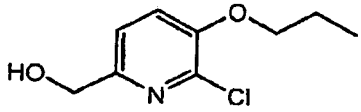
dar um sólido amarelo claro, 1,78 g, (89%); MS (ES+): m/z 203,2, 205,2 (M+H).



Intermediário 213

5-amino-2-aminometil-piridin-4-ol

Uma mistura de 2-(4-metóxi-5-nitro-piridin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona (0,24 g, 7,7 mmol) e ácido bromídrico 48% (3 mL), é refluxada por 3 horas. A mistura da reação é resfriada, evaporada até a secura *in vacuo*, dissolvida em etanol absoluto (25 mL) e Paládio em carbono 10% (100 mg) é adicionado sob uma atmosfera inerte. Esta é em seguida hidrogenada em um aparelho Par a 45 psi por 2 horas. A mistura da reação é filtrada e evaporada para dar um sólido marrom sólido, 60 mg, (23%), MS (ES+): m/z 140,2 (M+H). Usado como tal para a etapa seguinte.

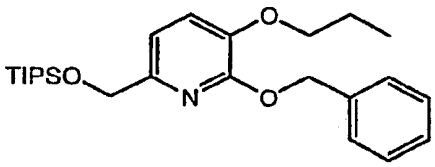


Intermediário 214

(6-cloro-5-propóxi-piridin-2-il)-metanol

Uma mistura de 2-cloro-6-hidroximetil-piridin-3-ol[8] (27,92 g, 0,175 mol), 120 mL de 2-butanona, pó de carbonato de potássio (48,37 g, 0,35 mol) e 1-iodopropano (37,19 g, 0,219 mol) é agitada por 15 minutos à temperatura ambiente, em seguida agitada a 90 °C por 3 horas. A mistura da reação é resfriada, evaporada até a secura *in vacuo* e em seguida repartida entre água e diclorometano. A camada

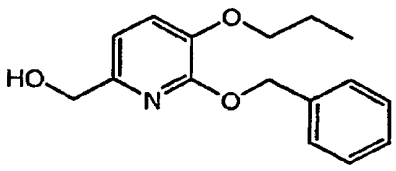
orgânica é seca, filtrada e cristalizada com hexano/acetato de etila 2/1 para dar um sólido amarelo desbotado, 5,875 g, (16%), pf. 59-60°C; MS (ES+): m/z 160,3, 162,3 (M+H) (Wishka et al.; J Org. Chem.; 63(22) 7851 (1998)



Intermediário 215

2-benziloxi-3-propóxi-6-triisopropilsilaniloximetil-piridina

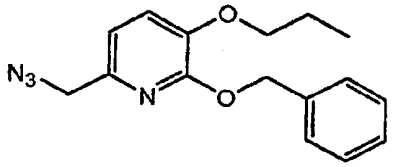
Uma mistura de (6-cloro-5-propóxi-piridin-2-il)-metanol (0,93 g, 4,61 mmol), 20 mL de diclorometano, cloreto de tri(isopropil)silila (1,0 g, 5,19 mmol) e imidazol (0,47 g, 6,9 mmol) é agitada por toda a noite à temperatura ambiente. A mistura da reação é lavada com água, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada *in vacuo* para dar um óleo que é cromatografada em sílica gel com hexano/acetato de etila 10:1 para dar 2-cloro-3-propóxi-6-triisopropilsila-nilóximetil-piridina na forma de um líquido claro, 1,06 g, (64%); MS (ES+): m/z 358,2, 360,2 (M+H). A porção disto (716 mg, 2,0 mmol) e 5 mL de benzilóxido de sódio 1 M em álcool benzílico é aquecida em um reator de microondas por 5 minutos a 120°C. A mistura da reação é resfriada, transferida para um funil separador com acetato de etila, lavada com água, a camada orgânica é seca, filtrada, evaporada e cromatografada em sílica gel com hexano/acetato de etila para dar um líquido claro, 524 mg, (61%); MS (ES+): m/z 430,3 (M+H).



Intermediário 216

(6-benziloxi-5-propóxi-piridin-2-il)-metanol

A uma solução de 2-benziloxi-3-propóxi-6-triisopropilsilaniloximetil-piridina (860 mg, 2,0 mmol) é adicionado solução de fluoreto de tetrabutilamônio 1 M em tetraidrofurano (4,0 mL, 4,0 mmol) e a mistura é agitada à temperatura ambiente por quatro horas. A mistura da reação é diluída com água e extraída com éter. As camadas de éter combinadas foram combinadas e lavadas com água, secas sobre sulfato de sódio, filtradas, cromatografadas em sílica gel eluindo com hexanos/éter 1:1 para dar um sólido branco, 355 mg, (65%); pf. 50-1°C, MS (ES+): m/z 274,1 (M+H).

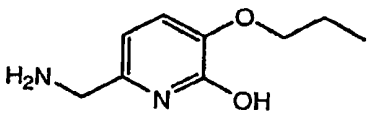


Intermediário 217

6-azidometil-2-benziloxi-3-propóxi-piridina

A uma mistura de (6-benziloxi-5-propóxi-piridin-2-il)-metanol (1,09 g, 4,0 mmol) e 20 mL de N,N-dimetilformamida agitada e resfriada com um banho gelado a 0°C é adicionado trifenilfosfino (1,57 g, 0,6 mmol) seguido por tetrabrometo de carbono (1,99 g, 0,6 mmol). Esta é agitada por 15 minutos mantendo a temperatura entre 0-5°. Azida de sódio é em seguida adicionado (781 mg, 12,0 mmol) e a mistura da reação agitada por 24 horas à temperatura

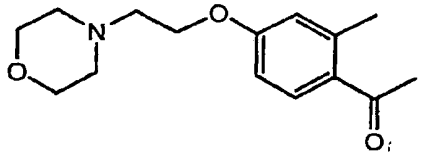
ambiente. A mistura da reação é diluída com água e extraída com éter. O extratos combinados foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados, evaporados e o resíduo cromatografado em sílica gel eluindo com hexano/acetato de etila para dar um líquido claro, 1,05 g, (88%); MS (ES+): m/z 299,1 (M+H).



Intermediário 218

6-aminometil-3-propóxi-piridin-2-ol

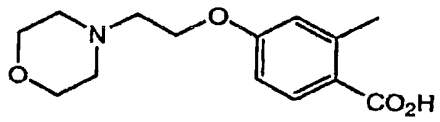
A uma mistura de 6-azidometil-2-benziloxi-3-propóxi-piridina (544 mg, 2,00 mmol), 12 mL de tetraidrofurano, e trifenilfosfino (524 mg, 2,00 mmol) em seguida água (540 □L, 30,0 mmol) são adicionados e esta é agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação é evaporada até a secura *in vacuo* e em seguida lavada com hexanos/acetato de etila 2:1 e filtrada. Este sólido resultante é absorvido em etanol e hidrogenado sobre paládio em carbono 10% a 1 atmosfera. A mistura da reação é filtrada lavada com etanol, evaporada para dar um sólido verde amarronzado, 93 mg, (25%), MS (ES+): m/z 183,3 (M + H). Isto é usado como tal para a etapa seguinte.



Intermediário 219

1-[2-metil-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-fenil]-etanona

Uma mistura de 1-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-etanona (15,0 g, 0,10 mol), iodeto de sódio (15,0 g, 0,10 mol), cloridrato de 4-(2-cloro-etil)-morfolina; (18,6 g, 0,10 mol), carbonato de potássio pulverizado anidro (67,0 g, 0,50 mol) e 2-butanona (500 mL) é agitada e aquecida a um refluxo suave por toda a noite. A mistura é resfriada até a temperatura ambiente, filtrada, os sólidos lavados com acetona. Os filtrados combinados foram evaporados *in vacuo*, o resíduo tratado com água e extraído com éter. A camada de éter é lavada com hidróxido de sódio 1 N, água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada para dar um óleo, 19,2 g.(73%) Usado como tal para a etapa seguinte.

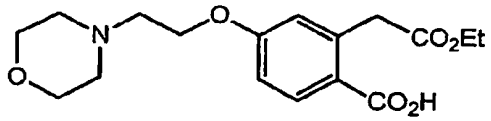


Intermediário 220

Ácido 2-metil-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzóico

Uma solução de hipobrometo de sódio, preparada a 0°C dissolvendo hidróxido de sódio (45,71 g, 1,14 mol) em água (200 mL) e bromo (16,3 mL, 0,30 mol) por 5 minutos. Esta solução é em seguida adicionada gota a gota por 30 minutos a uma solução de 1-[2-metil-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-fenil]-etanona (19,2 g, 0,073 mol) em dioxano (140 mL), em seguida aquecida até 40°C e agitada por 30 minutos. Bissulfito de sódio é adicionado para destruir o excesso hipobrometo de sódio e em seguida diluído com água (800 mL) e agitado por toda a noite à temperatura ambiente. O volume

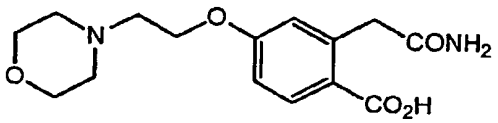
é reduzido *in vacuo* por cerca de 300 mL e em seguida acidificado com ácido clorídrico 3 N a pH 6. Isto é em seguida extraído repetidamente com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada para dar um sólido branco, 4,09 g (21%), MS (ESI): m/z 266,2 (M+H).



Intermediário 221

ácido 2-etoxicarbonilmetil-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzóico

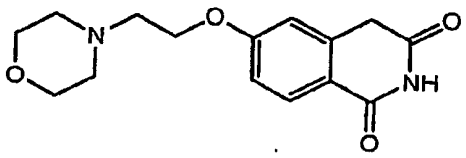
Uma solução de ácido 2-metil-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzóico (3,58 g, 13,5 mmol) e dietilcarbonato (2,40 g, 20,4 mmol) em tetraidrofurano (30 mL) é adicionado gota a gota a uma solução de lítio diisopropilamida (30,0 mmol) a -78°C (frescamente preparado a partir de diisopropilamina (3,04 g, 30,0 mmol) e *n*-butilítio (18,8 mL de em hexanos 1,6 M, 30,1 mmol) em tetraidrofurano (20 mL)) por 15 minutos. Esta mistura é aquecida naturalmente até a temperatura ambiente e agitada por 1,5 hora. A mistura da reação é resfriada com um banho gelado em seguida ácido acético glacial (3,1 mL, 54,0 mmol) é adicionado gota a gota. O tetraidrofurano evaporada *in vacuo* e a mistura são em seguida extraídos com acetato de etila (3 x 25 mL). A camada de acetato de etila é seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. Isto é purificado por HPLC (sem acetonitrila-água ácido trifluoracético e seco para dar 2,81 g, (61%), MS (ESI): m/z 338,1 (M+H).



Intermediário 222

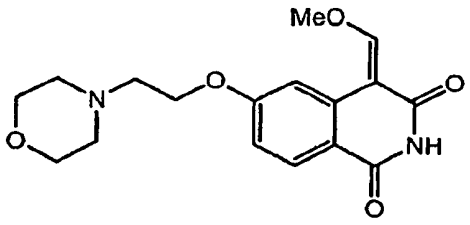
Ácido 2-carbamoilmetil-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzóico

Uma solução de ácido 2-etoxicarbonilmetil-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzóico (2,65 g, 10,0 mmol) e amônia saturada em dioxano (15 mL) em um garrafa de pressão é agitada e aquecida usando um banho de óleo a 95 °C por toda a noite. Esta mistura é resfriada e seguida por 1 c/ms, reação não completa. O dioxano é evaporado e substituído com 15 mL de amônia 7 M em metanol e aquecido por toda a noite em um garrafa de pressão usando um banho de óleo a 70 °C, uma pequena quantidade de material de partida ainda permaneceu. O solvente é removido *in vacuo* e usado como tal na etapa seguinte MS (ESI): m/z 309,3 (M+H).



Intermediário 223

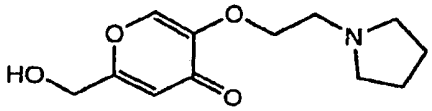
A ácido 2-carbamoilmetil-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzóico (224 mg, 0,726 mmol) em 4 mL de N,N-dimetilformamida é adicionado N,N-carbonildiimidazol (118 mg, 0,726 mmol) e agitado por 15 minutos à temperatura ambiente. A mistura da reação agitada e aquecida usando um banho de óleo a 110°C. Após 2 horas a mistura é resfriada até a temperatura ambiente, 20 mL de água são adicionados, agitados, filtrados, lavados com água e secos para dar um sólido marrom, 134 mg (63%) MS (ESI): m/z 291,2 (M+H).



Intermediário 224

4-metoximatileno-6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Uma mistura de 6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-4H-isoquinolina-1,3-diona (390 mg, 1,34 mmol), 10 mL de uma mistura 4:1 de anidrido acético e N,N-dimetilformamida e trimetilortoformato (1,1 mL, 10,1 mmol) é agitada e aquecida a refluxo. Após 30 minutos os solventes são removidos e o resíduo tratado com hexanos/acetato de etila 2:1, o produto é coletado por filtração, um sólido amarelo, 230 mg, (52%), MS (ES+): m/z 333,2 (M+H), usado como tal na etapa seguinte.

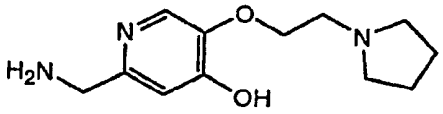


Intermediário 225

2-hidroximetil-5-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-piran-4-ona

Uma mistura de ácido kójico (28,4 g, 0,20 mol), 300 mL de 2-butanona, pó de carbonato de potássio (27,6 g, 0,20 mol), iodeto de potássio (1,66 g, 0,01 mol), e 1-(2-cloro-etil)-pirrolodina (26,7 g, 0,20 mol) é agitada a um refluxo suave por toda a noite. A mistura da reação é resfriada, filtrada, lavada com acetona e o filtrado evaporado. Água é adicionada e extraída com clorofórmio (3 x 100 mL) e acetato de etila (6 x 100 mL). O orgânicos combinados foram secos com sulfato de sódio e passados

através de uma almofada de magnesol e sílica gel eluindo com acetato de etila. O eluato é evaporado *in vacuo* e cristalizado com hexano/acetato de etila (2/1) para dar um sólido branco gelo, 3,05 g, (6%); MS (ES+): m/z 240,3 (M+H).

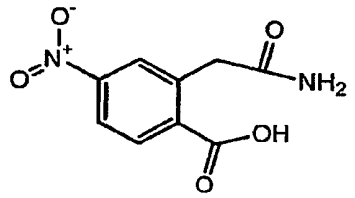


Intermediário 226

2-aminometil-5-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-piridin-4-ol

Uma mistura de 2-hidroximetil-5-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-piran-4-ona (479 mg, 2,0 mmol) e amônia 7 M em metanol (5,0 mL)é agitada e aquecida em um vaso selado a 90°C por toda a noite. A mistura da reação é resfriada, evaporada até a secura, para dar o piridina na forma de um sólido marrom (MS (ES+): m/z 239,3 (M + H)). Esta é tratada com 12 mL de N,N-dimetilformamida agitada e resfriada com um banho gelado a 0 °C é adicionado trifenilfosfino (786 mg, 3,00 mmol) seguido por tetrabrometo de carbono (995 mg, 3,00 mmol). Isto é agitado por 15 minutos mantendo a temperatura entre 0 - 5 °C. Azida de sódio é em seguida adicionado (390 mg, 0,6 mmol) e a mistura da reação agitada por 24 horas à temperatura ambiente. A mistura da reação é filtrada e cromatografada no HPLC (acetonitrila, água sem ácido trifluoracético), para dar o azida na forma de um sólido marrom claro 221 mg, (42%), (MS (ES+): m/z 264,4 (M+H)). A isto são adicionados 6 mL de tetraidrofurano, e trifenilfosfino (262 mg, 1,00 mmol) seguido por água (270 µL, 15,0 mmol) isto é em seguida agitado à temperatura

ambiente por toda a noite. A mistura da reação é evaporada até a secura *in vacuo*, dissolvida em N,N-dimetilformamida, filtrada e cromatografada no HPLC (acetonitrila, água sem ácido trifluoracético), para dar o amina na forma de um sólido branco gelo 95 mg, (47%) (MS (ES+): m/z 238,3 (M+H)). Isto é Usado como tal para a etapa seguinte.



Intermediário 227

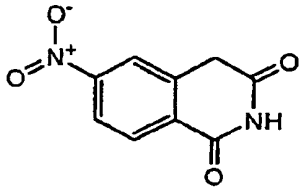
2-carbóxi-5-nitrobenzenoacetamida

Uma mistura agitada de 2,25 g (10 mmol) de ácido 2-carbóxi-5-nitrobenzeno acético (J.Org.Chem. 1998, 63, 4116), 2,5 mL (35 mmol) de cloreto de acetila, e 8 mL de acetona é refluxada por 60 minutos. A solução resultante é evaporada até a secura. O sólido castanho resultante mostrou ser o anidrido cíclico correspondente por ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4,40 (s, 2H). O anidrido é misturado a 0°C com 16 mL de NH4OH concentrado e 16 mL de H_2O. A mistura resultante é aquecida até 25°C, agitada 15 minutos, e evaporada até a secura a < 30°C. O resíduo é agitado em 25 mL de H_2O, acidificado a 100 com 4 mL de HCl 4 N, e agitado 10 minutos. O sólido castanho resultante é filtrado, lavado com H_2O, e seco para dar 2,01 g (90%), pf. 185-190°C (dec); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H, 8,16 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H, 8,02 (d, J = 8,4Hz, 1H, 7,47 (s, 1H, 6,96 (s, 1H, 3,96 (s, 2H); MS (ES-) *m/z* 223,1 $(M-H)^{-1}$.

Análise para $C_9H_8N_2O_5$:

Calculado: C, 48,22; H, 3,60; N, 12,50.

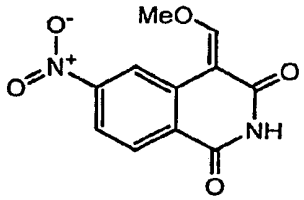
Encontrado: C, 48,27; H, 3,40; N, 12,10.



Intermediário 228

6-nitroisoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona

Uma suspensão agitada de 11,1 g (49,3 mmol) de 2-carbóxi-5-nitrobenzenoacetamida em 99 mL de 1,2-diclorobenzeno é refluxada por 3 horas. O resíduo obtido após evaporação do solvente sob vácuo é lavado com éter e seco para dar 7,34 g (72%) de um sólido castanho, pf. 255-260 °C (dec); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11,6 (s, 1H, 8,2-8,3 (m, 3H), 4,17 (s, 2H); MS (ES-) *m/z* 205,2 $(M-H)^{-1}$.

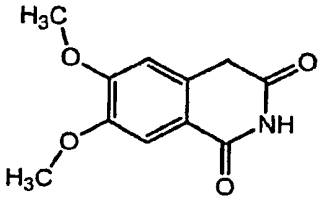


Intermediário 229

(4E)-4-(metoximatileno)-6-nitroisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

A uma mistura agitada de 0,41 g (2,0 mmol) de 6-nitroisoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona, 3,2 mL (34 mmol) de Ac_2O, e 0,80 mL de N,N-DIMETILFORMAMIDA é adicionado 0,44 mL (4,0 mmol) de ortoformato de trimetila. A mistura é aquecida até 125 °C e mantida por 30 minutos, resfriada, diluída com éter, e agitada por 10 minutos. O sólido resultante marrom é

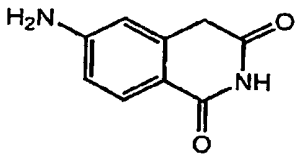
filtrado, lavado com éter, e seco para dar 372 mg (74%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11,55 (s, 1H, 8,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H, 8,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H, 8,19 (dd J = 2,0, 8,6 Hz, 1H, 4,33 (s, 3H).



Intermediário 230

6,7-dimetoxiisoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona

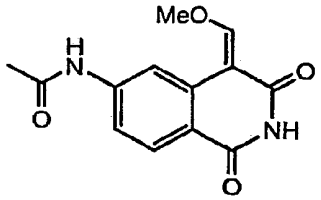
Uma solução de 8,2 g (34,1 mmol) de ácido 2-carbóxi-4,5-dimetoxibenzeno acético (Tetrahedron 1975, 31, 2607) em 17 mL de NH4OH concentrado é evaporada até a secura. Esta operação é repetida. O sal de amônio do sólido castanho resultante é suspenso em 34 mL de 1,2-diclorobenzeno. A mistura agitada é fervida em um banho de óleo a 210 °C embora coletando alguns destilados durante 90 minutos. A mistura resfriada é agitada em hexano e H_2O, e o sólido resultante é coletado por filtração. O sólido branco é agitado em $NaHCO_3$ saturado por 15 minutos, filtrado, lavado com H_2O, e seco para dar 3,45 g (46%), pf. 234-238°C; MS (ES-) *m/z* 220,1 $(M-H)^{-1}$.



Intermediário 231

6-aminoisoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona

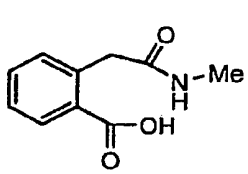
Uma solução de 6,19 g (30 mmol) de 6-nitroisoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona em 15 mL de MeOH e 150 mL de N,N-DIMETILFORMAMIDA é hidrogenada a 1 atmosfera de H_2 a 25°C na presença de 1,5 g de Pd/C 10% por 7 horas. O catalisador é removido por filtração através de Celite. O filtrado é evaporado para dar 5,4 g (100%) de um sólido castanho, pf. 200-220°C (dec); MS (ES+) *m/z* 177,2 $(M+H)^{+1}$.



Intermediário 232

N-[(4E)-1,3-dioxo-4-(metóxi)metileno-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]acetamida

A uma mistura agitada de 90 mg (0,50 mmol) de 6-aminoisoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona, 0,80 mL (8,5 mmol) de Ac_2O, e 0,20 mL de N,N-DIMETILFORMAMIDA (DMF) é adicionado 0,11 mL 1,0 mmol) de ortoformato de trimetila. A mistura é aquecida até 125°C e mantida por 30 minutos, resfriada, diluída com éter, e agitada por 10 minutos. O sólido âmbar resultante é filtrado, lavado com éter, e seco para dar 96 mg (74%); MS (ES+) *m/z* 261,1 $(M+H)^{+1}$.



Intermediário 233

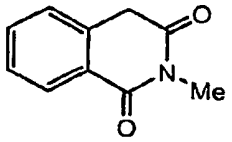
N-metil-2-carboxibenzenoacetamida

A 20 mL de metilamina 2,0 M em THF é adicionado 1,62 g (10 mmol) de isocroman-1,3-diona a 0 °C. A mistura é agitada a 25°C por 45 minutos e concentrada até a secura. O resíduo é agitado em 40 mL de HCl 0,3 N. O sólido branco é separado por filtração, lavado com água, e seco para dar 1,74 g (90%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,80 (s, 1H, 7,81 (s, 1H, 7,40 (m, 3H), 3,83 (s, 2H), 2,57 (s, 3H); MS (ES-) *m/z* 192,1 $(M-H)^{-1}$.

Análise para $C_{10}H_{11}NO_3$:

Calculado: C, 62,17; H, 5,74; N, 7,25.

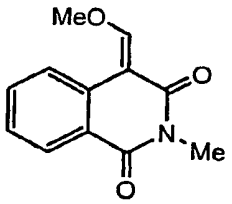
Encontrado: C, 62,16; H, 5,81; N, 7,24



Intermediário 234

N-metilisoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona

Uma mistura de 2,28 g (11,8 mmol) de N-metil-(2-carboxibenzenoacetamida e 24 mL de 1,2-diclorobenzeno é refluxada por 1 hora e evaporada até a secura. O resíduo é recristalizado a partir de EtOAc-hexano para dar um sólido branco gelo, 1,55 g (75%), pf. 113-115°C; MS (ES+) *m/z* 176,1 $(M+H)^{+1}$.



Intermediário 235

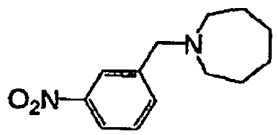
(4E)-N-metil-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

A uma mistura agitada de 0,35 g (2,0 mmol) de (N-metil)isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona, 3,2 mL de Ac_2O, e 0,80 mL de N,N-DIMETILFORMAMIDA (DMF) é adicionado 0,44 mL (4,0 mmol) de $(MeO)_3CH$ a 25°C. A mistura é agitada a 125°C por 30 minutos, resfriada, e concentrada sob alto vácuo. O resíduo é recristalizado a partir de Et_2O-hexano para dar 0,20 g de um sólido castanho, pf. 145-150°C (dec); MS (ES+) *m/z* 218,2 $(M+H)^{+1}$.

Análise para $C_{12}H_{11}NO_3$:

Calculado: C, 66,35; H, 5,10; N, 6,45.

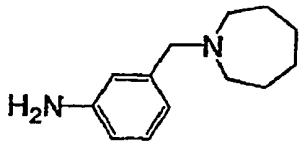
Encontrado: C, 65,98; H, 4,99; N, 6,42.



Intermediário 236

1-(3-nitro-benzil)-azepano

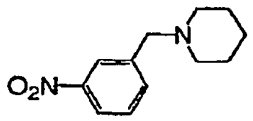
A uma solução de brometo de 3-nitrobenzila (10,5 g, 48,7 mmol) em cloreto de metileno são adicionados azepano (5,5 mL, 48,7 mmol) e 20,0 mL (146,1 mmol) de trietilamina, e a solução da reação é aquecida a 60°C sob N_2 por 20 minutos. Após evaporar até a secura, o resíduo marrom resultante é dissolvido em cloreto de metileno e lavado duas vezes com solução de Na_2CO_3 saturada, e uma vez com solução de salmoura. Após secagem sobre Mg_2SO_4, a solução orgânica é filtrada e concentrada para dar 8,0 g (70,1% de rendimento) de óleo marrom.



Intermediário 237

3-(azepan-1-ilmetil)anilina

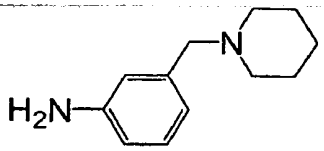
A uma solução de 1-(3-nitro-benzil)-azepano (4,0 g, 17,05 mmol) em 120 mL de H_2O/MeOH 20% são adicionados 5,05 g (102,3 mmol) de pó de ferro fresco, 8,25 g (153,5 mmol) de NH_4Cl e a mistura da reação é refluxada sob N_2 por 45 minutos. A mistura da reação é filtrada através de uma almofada de celite para dar a solução amarela. Após evaporar até a secura, o resíduo amarelo é dissolvido em EtOAc, lavado duas vezes com solução de $NaHCO_3$ saturada. Após secagem sobre Mg_2SO_4, a solução orgânica é filtrada e concentrada para dar 3,12 g (89,4% de rendimento) de óleo amarelo.



Intermediário 238

1-(3-nitro-benzil)-piperidina

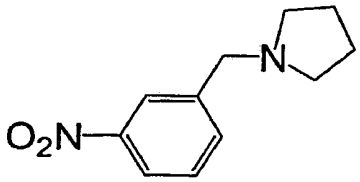
Usando o procedimento descrito para a preparação de 1-(3-nitro-benzil)-azepano, 4,7 g (46,5% de rendimento) de óleo amarelo são obtidos a partir de 10,0 g (46,3 mmol) de brometo de 3-nitrobenzila, 4,58 mL (46,3 mmol) de piperidina, e 16,1 mL (115,7 mmol) de trietilamina.



Intermediário 239

3-piperidin-1-ilmetil-fenilamina

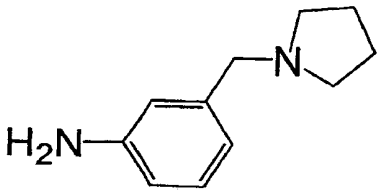
Usando o procedimento descrito para a preparação de 3-(azepan-1-ilmetil)anilina, 3,37 g (83% de rendimento) de um sólido incolor são obtidos a partir de 4,7 g (21,4 mmol) de 1-(3-nitro-benzil)-piperidina, 7,17 g (128,1 mmol) de pó de ferro, 10,28 g (192,2 mmol) de NH_4Cl.



Intermediário 240

1-(3-nitro-benzil)-pirrolidina

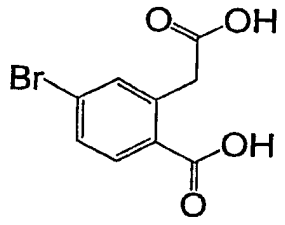
Usando o procedimento descrito para a preparação de 1-(3-nitro-benzil)-azepano, 7,67 g (62,0% de rendimento) de óleo marrom são obtidos a partir de 13,0 g (60,2 mmol) de brometo de 3-nitrobenzila, 5,0 mL (60,2 mmol) de pirrolidina, e 21 mL (150,4 mmol) de trietilamina.



Intermediário 241

3-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamina

Usando o procedimento descrito para a preparação de 3-(azepan-1-ilmetil)anilina, 2,63 g (40,1% de rendimento) de um sólido incolor são obtidos a partir de 7,67 g (37,2 mmol) de 1-(3-nitro-benzil)-pirrolidina, 12,5 g (223,0 mmol) de pó de ferro, 17,9 g (334,8 mmol) de NH_4Cl.



Intermediário 242

Ácido 4-bromo-2-(carboximetil) benzóico

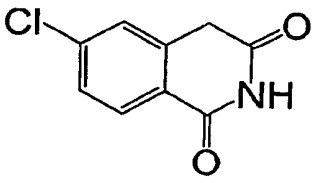
Em um frasco de base redonda de 3 gargalos de 500 mL, uma quantidade de diisopropilamina (28,0 mL 200 mmol) em 65 mL de tetraidrofurano é resfriada até -78°C e lentamente adicionado 80,0 mL (200 mmol) de *n*-butilítio (2,5 M em hexano) com agitação vigorosa. Aquecida naturalmente ao morno até 0°C e mantendo nesta temperatura por 5 minutos, a reação é resfriada de volta para -78°C. a esta mistura é lentamente adicionada uma solução de 10,8 g (50,0 mmol) de ácido 4-bromo-2-metil benzóico e 8,42 mL (100 mmol) de dimetilcarbonato em 65 mL de tetraidrofurano mantendo a temperatura interna da mistura da reação abaixo de -50 °C. Após a adição, o banho em gelo seco é removido e a mistura da reação é agitada à temperatura ambiente por 4 horas. O precipitado é observado a medida em que a temperatura interna aumentou até a temperatura ambiente. A reação é finalizada com 80 mL de água e agitada por toda a noite para dar uma solução homogênea. A camada orgânica foi separada. A solução aquosa é acidificada com HCl concentrado a pH ≈ 2 e extraída com 3 x 100 mL de acetato de etila. A solução orgânica combinada é lavada duas vezes com água. Após secagem sobre Mg_2SO_4, a solução orgânica é filtrada e concentrada para dar sólido branco. Recristalização a partir

de EtOAc (quente)/hexano rendeu 8,86 g (68,2% de rendimento) de um sólido branco: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,62 (bs, 1H; 7,82 (d, J = 6,3 Hz, 1H, 6,18 (m, 2H), 3,95 (s, 2H); MS (ESI) m/z 257,1 e 259,1 $(M-H)^{-1}$

Análise para $C_9H_7BrO_4$ (0,2 EtOAc)

Calculado: C, 42,54; H, 3,13; N, 0,00

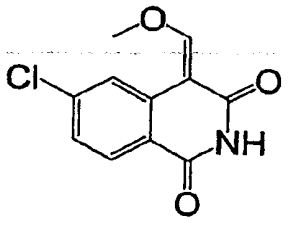
Encontrado: C, 42,41; H, 2,93; N, -0,25



Intermediário 243

6-cloroisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Uma quantidade de ácido 2-(carboximetil)-4-cloro benzóico (8,4 g, 39,14 mmol) e 2,82 g (47 mmol) de uréia é vigorosamente agitada a 160°C. Sólidos foram fundidos, fervidos e endurecidos após 15 minutos. O aquecimento sopro de nitrogênio continuam para remover água gerada da reação até a secura total. Após resfriamento, o sólido é moído até um pó fino. Após lavar sucessivamente com solução de $NaHCO_3$ saturada, água, metanol, éter e hexano, o pó é seco em forno (60°C) por toda a noite para dar 2,6 g (34,0% de rendimento) de um sólido amarelo claro: MS (ESI) m/z 194,0 $(M-H)^{-1}$ Análise para $C_9H_6ClNO_2$, Calculado: C, 55,26; H, 3,09; N, 7,16, Encontrado: C, 54,86; H, 2,96; N, 7,12



Intermediário 244

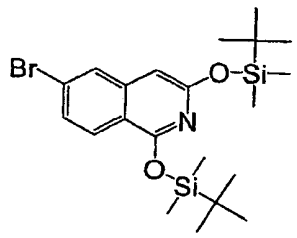
(4E)-6-cloro-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Uma solução de 4b (2,40 g, 12,2 mmol), 2,68 mL (24,4 mmol) de trimetilortoformato, e 20 mL de anidrido acético em 10 mL de *N,N'*-dimetilformamida é aquecida a 120°C sob N_2 por 2 horas. Espectroscopia de massa sugeriu que a reação foi completa. Após resfriamento, éter etílico é adicionado, e o precipitado é coletado, e lavado sucessivamente com MeOH, Et_2O e hexano. Após secagem em forno (60°C) por toda a noite, 2,1 g (72,5% de rendimento) de um sólido marrom é obtido: MS (ESI) *m/z* 221,95 $(M+H)^{+1}$

Análise para $C_{11}H_8ClNO_3$

Calculado: C, 55,60; H, 3,39; N, 5,89

Encontrado: C, 54,20; H, 3,14; N, 5,92



Intermediário 245

6-bromo-1,3-bis{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}isoquinolina

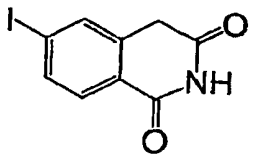
Uma solução de 6-bromo-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (1,0 g, 4,17 mmol), 1,875 g (12,51 mmol) de cloreto *terc*-butildimetilsilila, 1,13 g (16,68 mmol) de imidazol em *N,N'*-dimetilformamida é agitada à temperatura ambiente por toda a noite. Após evaporar até a secura, o óleo marrom é extraído com 4 x 100 mL de éter dietílico/hexano 25%. A solução orgânica é lavada com 3 x 100 mL de água, seca sobre Mg_2SO_4, filtrada e concentrada para dar óleo marrom. Este

óleo marrom é dissolvido em 50 mL de CH_2Cl_2/hexano 20% e passado através de uma almofada de magnesol, seguido por rinsagem com 500 mL da mesma mistura do solvente. A solução orgânica é concentrada para dar 1,184 g (60,6% de rendimento) de um sólido incolor: MS (ESI) *m/z* 468,2 e 470,2 $(M+H)^{+1}$

Análise para $C_{21}H_{34}BrNO_2Si_2$

Calculado: C, 53,83; H, 7,31; N, 2,99

Encontrado: C, 53,86; H, 7,11; N, 2,99

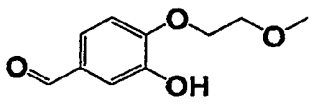


Intermediário 246

6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Uma quantidade de 6-bromo-1,3-bis{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}isoquinolina (15,0 g, 32,0 mmol) em 100 mL de tetraidrofurano anidro é resfriada até -78°C e em seguida 47 mL (80,0 mmol) de *terc*-butilítio (1,7 M em pentano) são adicionados lentamente com agitação. Após a agitação nesta temperatura por 2 horas, 12,0 g (48 mmol) de cristal de iodo fresco é rapidamente adicionado à mistura, e agitado nesta temperatura por mais 5 horas. O banho em gelo seco é removido, e a mistura da reação é aquecida naturalmente até a temperatura ambiente e agitada durante o fim de semana. Evaporação da solução marrom rendeu óleo marrom. A mistura da reação é acidificada com 48 mL de solução HCl 2 M e agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura é filtrada para dar sólido castanho claro. O

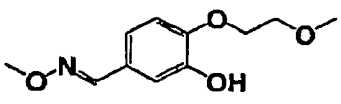
sólido é dissolvido em DMSO quente, em seguida solução de MeOH/H2A 20% é adicionada para dar um precipitado. O precipitado é coletado e lavado sucessivamente com água, metanol, éter e hexano para disponibilizar 5,1 g (55,6% de rendimento) de um sólido branco gelo: MS (ESI) *m/z* 280,68 $(M-H)^{-1}$



Intermediário 247

3-hidróxi-4-(2-metoxietóxi)benzaldeído

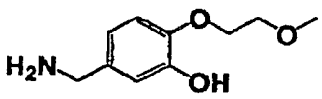
Uma quantidade de 3,4- diidroxibenzaldeído (5,0 g, 36,2 mmol) em 20 mL de *N,N'*-dimetilformamida é adicionada éter metílico de 2-bromoetil (3,4 mL, 36,2 mmol), e carbonato de sódio (5,0 g, 72,4 mmol). A mistura da reação é agitada à temperatura ambiente por 3 dias. Após a remoção dos sólidos por filtração, a solução é subseqüentemente evaporada sob vácuo de alta pressão em um líquido marrom escuro. Ao resíduo é adicionado água e ele é acidificado com solução HCl 12 N a pH ~ 2, em seguida extraído 4 x 100 mL de EtOAc. A camada orgânica combinada é lavada com salmoura, seca sobre Mg_2SO_4, agitada em darco, filtrada e evaporada para dar um líquido amarelo. Purificação é realizada por cromatografia de coluna em sílica gel usando EtOAc/Hex 40% como eluente para dar 2,13 g de um sólido incolor: pf. 74-75 °C; MS (ESI) *m/z* 195,1 $(M+H)^{-1}$



Intermediário 248

3-hidróxi-4-(2-metoxietóxi)benzaldeído O-metiloxima

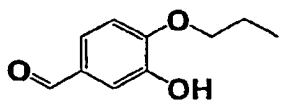
Uma quantidade de 3-hidróxi-4-(2-metoxietóxi) benzaldeído (1,24 g, 6,32 mmol) em 20 mL de EtOH e 10 mL de piridina é adicionada cloridrato de metoxilamina (1,06 g, 12,64 mmol). A mistura da reação é agitada à temperatura ambiente durante o fim de semana. Solvente é removido sob vácuo para dar um óleo incolor que é adicionado éter, lavado duas vezes com solução $NaHCO_3$ saturada, uma vez com salmoura, seca sobre Mg_2SO_4, filtrada e evaporada para dar um óleo incolor. Deixando este óleo por toda a noite à temperatura ambiente deu 1,15 g (81,0% de rendimento) de um sólido incolor: pf.: 63-64°C; MS (ESI) *m/z* 226,1 $(M+H)^{+1}$



Intermediário 249

5-(aminometil)-2-(2-metoxietóxi)fenol

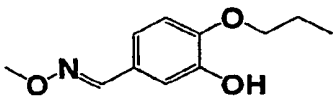
Uma quantidade de 3-hidróxi-4-(2-metoxietóxi) benzaldeído O-metiloxima (0,75 g, 3,33 mmol) em 10 mL de EtOH é adicionada 1 mL de HCl 12 N e paládio em carbono. A mistura da reação é hidrogenado por 4 horas. Após a remoção de um sólido por filtração, o solvente é evaporado para dar um óleo amarelo. Um sólido incolor é disponibilizado após o óleo ser lavado 5 vezes com EtOAc. Recristalização a partir de MeOH/ EtOAc disponibilizou 0,45 g (68,5% de rendimento) de um sólido incolor: pf.: 89-90°C; MS (ESI) *m/z* 198,1 $(M+H)^{+1}$



Intermediário 250

3-hidróxi-4-propoxibenzaldeído

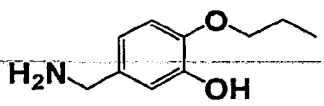
Usando o procedimento descrito para a preparação de 3-hidróxi-4-(2-metoxietóxi)benzaldeído, 5,26 g (40,5% de rendimento) de um sólido incolor, após purificação por cromatografia de coluna sob sílica gel usando 40% EtOAc/Hex como eluente, são obtidos a partir de 3,4-diidroxi-benzaldeído (10,0 g, 72,4 mmol), 7,77 mL (80 mmol) de 1-iodo propano, e 10 g de carbonato de sódio: pf. 67-68 °C; MS (ESI) *m/z* 179,1 $(M+H)^{-1}$.



Intermediário 251

3-hidróxi-4-propoxibenzaldeído O-metiloxima

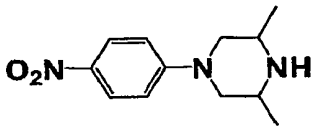
Usando o procedimento descrito para a preparação de 3-hidróxi-4-(2-metoxietóxi)benzaldeído O-metiloxima, 1,12 g (42,0% de rendimento) de um sólido incolor, após purificado por cromatografia de coluna sob sílica gel usando EtOAc/Hex 25% como eluente, é obtido a partir de 3-hidróxi-4-propoxibenzaldeído (2,30 g, 12,76 mmol), 2,13 g (25,52 mmol) de cloridrato de metoxilamina: pf. 39-40°C; MS (ESI) *m/z* 210,1 $(M+H)^{+1}$



Intermediário 252

5-(aminometil)-2-propoxifenol

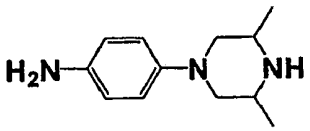
Usando o procedimento descrito para a preparação de 5-(aminometil)-2-(2-metoxietóxi)fenol, 2,35 g (75,3% de rendimento) de um sólido incolor são obtidos a partir de 3-hidróxi-4-propoxibenzaldeído O-metiloxima (3,0 g, 14,34 mmol): pf. 125-126 °C; MS (ESI) *m/z* 182,1 $(M+H)^{+1}$



Intermediário 253

3,5-dimetil-1-(4-nitrofenil)piperazina

Uma quantidade de 4-nitrofenilfluoreto (2,0 mL, 18,85 mmol) em 20 mL de acetonitrila é adicionada 2,6-dimetilpiperazina (2,58 g, 22,62 mmol). A mistura da reação é refluxada sob N_2 por toda a noite. Espectroscopia de massa sugeriu o término da reação. O solvente é subseqüentemente evaporado sob vácuo. O sólido amarelo coletado é dissolvido em clorofórmio e lavado duas vezes com 200 mL de solução $NaHCO_3$ saturada, e uma vez com 100 mL de salmoura. A porção orgânica é seca sobre Mg_2SO_4, filtrada, evaporada para dar um sólido amarelo que é re-cristalizado a partir de EtOAc/Hexano para dar 3,98 g (89,8% de rendimento) de cristais amarelos brilhantes: pf. 124-125°C; MS (ESI) *m/z* 236,1 $(M+H)^{+1}$

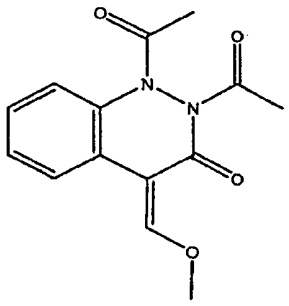


Intermediário 254

[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amina

Uma quantidade de 3,5-dimetil-1-(4-nitrofenil) piperazina (1,86 g, 7,90 mmol) em EtOH é hidrogenada com catalisador Pd/C por 4 horas. O sólido é removido por filtração, e solvente é evaporado sob vácuo para dar um resíduo rosado. Recristalização deste resíduo a partir de MeOH/éter dá 1,30 g (80,2% de rendimento) de cristal rosado: pf. 124-125°C; MS (ESI) *m/z* 206,1 $(M+H)^{+1}$

(Z)-1,1'-(4-(metoximatileno)-3-oxo-3,4-diidrocinolina-1,2-diil)dietanona

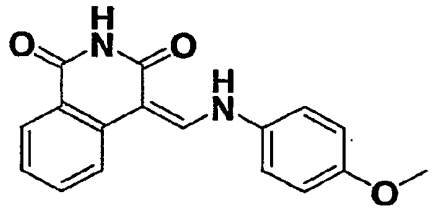


Intermediário 257

A uma solução de 1,2-diacetil-1,4-diidro-3(2H) cinolinona (0,34 g, 1,5 mmol) em dimetilformamida (3,6 mL) é adicionado anidrido acético (5 mL), seguido por trimetilortoformato (0,64 mL). A mistura é aquecida a refluxo por 12 horas. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura é purificado por HPLC de fase reversa semipreparativa, empregando uma eluição gradiente de acetonitrila 5% em água com ácido trifluoracético 0,1% em acetonitrila 100% por 60 minutos. As frações desejadas foram concentradas sob baixa pressão para disponibilizar 0,18 g de (Z)-1,1'-(4-(metoximetileno)-3-oxo-3,4-diidrocinolina-1,2-diil)dietanona.

Calculado MW: 274,3

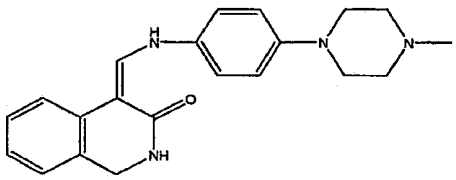
MS(ES^-): 273,0 $(M-H)^-$ observado



Exemplo 1

(4*Z*)-4-{[(4-metoxifenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

Uma solução de tolueno (3 mL) contendo (4*E*)-4-[(dimetilamino)metileno]-1,4-diidro-3(2*H*)-isoquinolinona (300 mg, 1,48 mmol) e 4-metoxifenilamina (204 mg, 1,66 mmol) é aquecida a 110°C por 4 horas. Após resfriamento no refrigerador, o produto cristalino é coletado e lavado com éter para dar 0,11 g (26,5%) de um sólido amarelo pf. 150-151°C; HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{17}H_{16}N_2O_6$ 281,12846, encontrado 281,12865 $(M+H)^{+1}$. Análise para $C_{17}H_{16}N_2O_6$: Calculado: C, 72,84; H, 5,75; N, 9,99: Encontrado: C, 72,72; H, 5,88; N, 9,76.

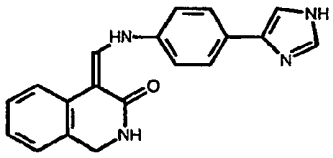


Exemplo 2

(4*Z*)-4-({[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]amino}metileno)-1,4-diidro-3(2*H*)- isoquinolinona

Uma solução de tolueno (3 mL) contendo (4*E*)-4-[(dimetilamino)metileno]-1,4-diidro-3(2*H*)-isoquinolinona (300 mg, 1,48 mmol) e 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (318 mg, 1,66 mmol) é aquecida a 110°C por 4 horas. Usando o mesmo desenvolvimento da reação do exemplo 1, 0,13 g (25%)

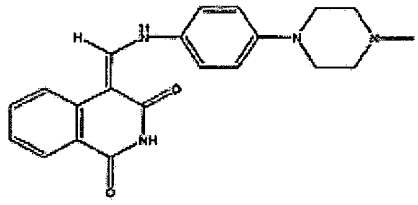
de um sólido laranja é obtido: pf. 186-187°C (dec.); HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{21}H_{24}N_4O$ 349,20229, encontrado 349,20180 $(M+H)^{+1}$.



Exemplo 3

(4*Z*)-4-({[4-(1H-imidazol-4-il)fenil]amino}metileno)-1,4-diidro-3(2*H*)- isoquinolinona

Uma solução de tolueno (3 mL) contendo (4*E*)-4-[(dimetilamino)metileno]-1,4-diidro-3(2*H*)-isoquinolinona (300 mg, 1,48 mmol) e 4-(1H-imidazol-4-il)anilina (265 mg, 1,66 mmol) é aquecida a 110°C por 4 horas. Usando o mesmo desenvolvimento da reação do exemplo 1, 0,13 g (28%) de um sólido laranja é obtido: pf. 151-152°C (dec.); HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{19}H_{16}N_4O$ 317,13969, encontrado 317,13894 $(M+H)^{+1}$.

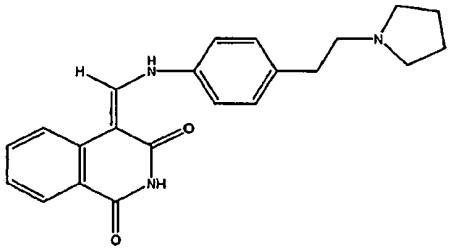


Exemplo 4

(4*Z*)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina 1,3(2*H*,4*H*)-diona

Uma mistura de 4-metoximetileno-4*H*-isoquinolina-1,3-diona (101,5 mg, 0,5 mmol), 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (95,6 mg, 0,5 mmol) em 1 mL de N,N-dimetilfor-

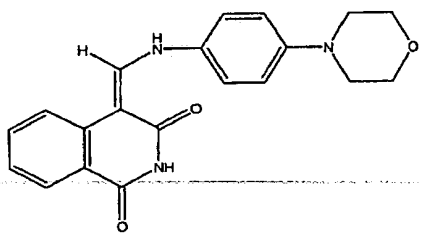
mamida é aquecida a 110°C por 1 hora. Após resfriamento no refrigerador, o precipitado é coletado, e lavado com éter para dar 163 mg (90%) de um sólido amarelo pf. 245-246°C; MS (ESI) *m/z* 363,19 (M+1); Análise para $C_{21}H_{22}N_4O_2$: Calculado: C, 69,59; H, 6,12; N, 15,46: Encontrado: C, 69,49; H, 6,10; N, 15,36.



Exemplo 5

(4*Z*)-4-({[4-(2-pirrolidin-1-iletil)fenil]amino}metileno)isoquinolina- 1,3(2*H*,4*H*)-diona

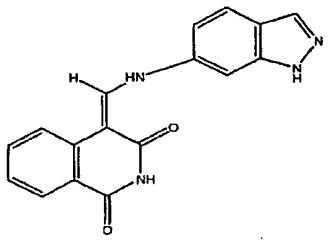
Uma mistura de 4-metoximetileno-4*H*-isoquinolina-1,3-diona (101,5 mg, 0,5 mmol), 4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamina (95,2 mg, 0,5 mmol) em 1 mL de N,N-dimetil-formamida é aquecida a 110°C por 1,5 hora. Após resfriamento no refrigerador, o precipitado é coletado, e lavado com éter para dar 129 mg (71%) de um sólido amarelo pf. 224-225°C; MS (ESI) *m/z* 362,20 (M+1); Análise para $C_{22}H_{23}N_3O_2$: Calculado: C, 73,11; H, 6,41; N, 11,63: Encontrado: C, 72,33; H, 6,45; N, 11,59.



Exemplo 6

(4*Z*)-4-{[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

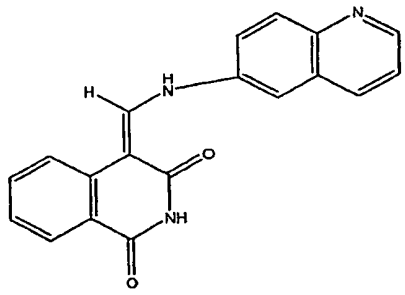
Uma mistura de 4-metoximetileno-4*H*-isoquinolina-1,3-diona (101,5 mg, 0,5 mmol), 4-morfolin-4-il-fenilamina (89,12 mg, 0,5 mmol) em 1 mL de N,N-dimetilformamida é aquecida a 110°C por 1 hora. Após resfriamento no refrigerador, o precipitado é coletado, e lavado com éter para dar 139 mg (80%) de um sólido amarelo esverdeado pf. 257-258°C; MS (ESI) *m/z* 350,17 (M+1); Análise para $C_{20}H_{19}N_3O_3$: Calculado: C, 68,75; H, 5,48; N, 12,03: Encontrado: C, 68,49; H, 5,57; N, 11,90.



Exemplo 7

(4*Z*)-4-[(1H-indazol-6-ilamino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

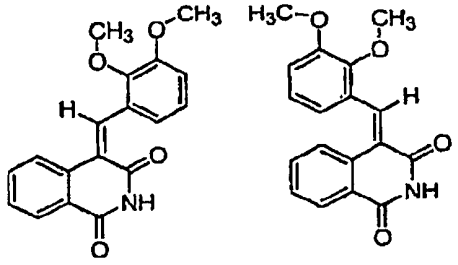
Uma mistura de 4-metoximetileno-4*H*-isoquinolina-1,3-diona (101,5 mg, 0,5 mmol), 1H-indazol-6-ilamina (66,6 mg, 0,5 mmol) em 1 mL de N,N-dimetilformamida é aquecida a 110°C por 1 hora. Após resfriamento no refrigerador, o precipitado é coletado, e lavado com éter para dar 79,4 mg (52%) de um sólido amarelo pf. > 300°C; MS (ESI) *m/z* 305,10 (M+1);



Exemplo 8

(4*Z*)-4-[(quinolin-6-ilamino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

Uma mistura de 4-metoximetileno-4*H*-isoquinolina-1,3-diona (101,5 mg, 0,5 mmol), quinolin-6-ilamina (72,2 mg, 0,5 mmol) em 1 mL de N,N-dimetilformamida é aquecida a 110°C por 1 hora. Após resfriamento no refrigerador, o precipitado é coletado, e lavado com éter para dar 130 mg (82%) de um sólido amarelo esverdeado pf. 277-278°C; MS (ESI) *m/z* 316,10 (M+1); Análise para $C_{19}H_{13}N_3O_2$: Calculado: C, 72,37; H, 4,16; N, 13,33: Encontrado: C, 71,86; H, 4,02; N, 13,25.



Exemplo 9

(4E)-4-(2,3-dimetoxibenzilideno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona-(4Z)-4-(2,3-dimetoxibenzilideno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (1:1):

Uma quantidade de 100 mg (0,62 mmol) de isoquinolina-1,3(4H)-diona (CL -243165) e 2,3-dimetoxibenzilaldeído (168,53 mg, 0,070 mmol) foram agitados em piperidina 1% em

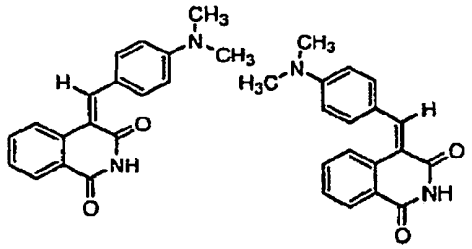
isopropanol (2-propanol) (3,0 mL) a 90°C por quatro horas. Após resfriamento, a mistura é concentrada até a secura. O resíduo é dissolvido em acetato de etila e o precipitado é filtrado. A solução é purificada por cromatografia de camada delgada preparativa (1:2 = acetato de etila: hexano), para dar um sólido amarelo 41 mg (21% de rendimento): pf. 154-155°C; MS (ESI) *m/z* 310,1 (M+1).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) ppm 3,74 - 3,78 (m, 3 H) 3,82 - 3,89 (m, 3 H) 6,84 (d, *J*=7,05 Hz, 1 H) 6,98 - 7,23 (m, 2 H) 7,34 - 7,54 (m, 3 H) 7,92 - 8,23 (m, 2 H) 11,64 (s, 1 H)

Anal. ($C_{18}H_{15}NO_4 \cdot C_{18}H_{15}NO_4$) C, H, N

Calculado: C, 69,41; H, 4,93; N, 4,50

Encontrado: C, 69,34; H, 5,15; N, 4,35



Exemplo 10

(4E)-4-[4-(dimetilamino)benzilideno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona - (4Z)-4-[4-(dimetilamino)benzilideno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (1:1):

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4E)-4-(2,3-dimetoxibenzilideno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona - (4Z)-4-(2,3-dimetoxibenzilideno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (1:1) 60 mg (33% de rendimento) de um sólido vermelho são obtidos a partir de 100 mg (0,68 mmol) de

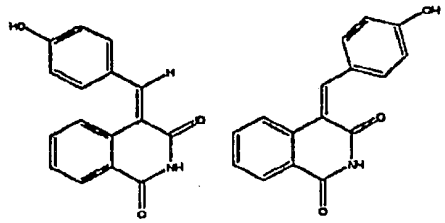
isoquinolina-1,34H)-diona (CL -243165) e 4-dimetilaminobenzilaldeído (204 mg, 1,24 mmol): pf. 179-180°C; MS (ESI) *m/z* 293,2 (M+1).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,01 (s, 6 H) 3,06 (s, 4 H) 6,73 (dd, *J*=14,86, 9,07 Hz, 3 H) 7,29 - 7,55 (m, 5 H) 7,70 (s, 1 H) 7,93 - 8,00 (m, 2 H) 8,01 - 8,08 (m, 2 H) 8,12 (d, *J*=8,06 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J*=8,81 Hz, 2 H) 11,27 (s, 1 H) 11,40 (s, 2 H)

Anal. ($C_{16}H_{11}NO_3 \cdot C_{16}H_{11}NO_3 \cdot 0,4H_2O$) C, H, N

Calculado: C, 70,52; H, 4,37; N, 5,14

Encontrado: C, 70,68; H, 4,16; N, 5,02.



Exemplo 11

(4E)-4-(4-hidroxibenzilideno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

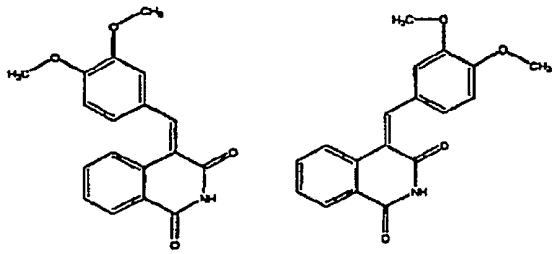
Usando o procedimento descrito para a preparação de (4E)-4-(2,3-dimetoxibenzilideno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona - (4Z)-4-(2,3-dimetoxibenzilideno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (1:1), 160 mg (24% de rendimento) de um sólido laranja são obtidos a partir de 400 mg (2,48 mmol) de isoquinolina-1,34H)-diona e 4-hidroxibenzilaldeído (666 mg, 5,46 mmol): pf. 242-243°C; MS (ESI) *m/z* 266,2 (M+1).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 6,45 - 7,04 (m, 3 H) 7,35 - 7,58 (m, 5 H) 7,66 - 7,82 (m, 2 H) 7,89 - 8,00 (m, 2 H) 7,93 - 7,99 (m, 2 H) 8,01 - 8,09 (m, 2 H) 8,12 (d, *J*=8,06 Hz, 1 H) 10,10 (s, 2 H) 11,36 (s, 1 H) 11,51 (s, 1 H)

Anal. ($C_{18}H_{15}NO_4 \cdot C_{18}H_{15}NO_4 \cdot 0,1H_2O$) C, H, N

Calculado: C, 69,48; H, 4,93; N, 4,50

Encontrado: C, 69,41; H, 4,85; N, 4,39



Exemplo 12

(4E)-4-(3,4-dimetoxibenzilideno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

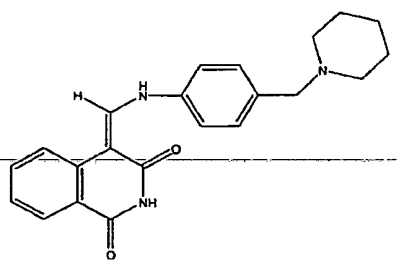
Usando o procedimento descrito para a preparação de (4E)-4-(2,3-dimetoxibenzilideno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona - (4Z)-4-(2,3-dimetoxibenzilideno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (1:1), 300 mg (39% de rendimento) de um sólido amarelo são obtidos a partir de 400 mg (2,48 mmol) de isoquinolina-1,34H)-diona e 3,4-dimetoxibenzilaldeído (618,19 mg, 3,72 mmol): pf. 194-195°C; MS (ESI) *m/z* 310,1 (M+1).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) ppm 2,35 (s, 6 H) 7,16 - 7,27 (m, 2 H) 7,30 - 7,38 (m, 2 H) 7,47 (dd, *J*=7,55, 1,76 Hz, 2 H) 7,62 (dd, *J*=7,93, 1,13 Hz, 2 H)

Anal. ($C_{18}H_{16}N_2O_2 \cdot C_{18}H_{16}N_2O_2 \cdot 0,3H_2O$) C, H, N

Calculado: C, 72,60; H, 5,62; N, 9,41

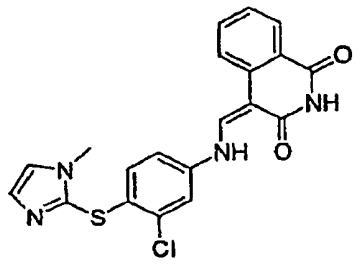
Encontrado: C, 72,64; H, 5,72; N, 9,34.



Exemplo 13

(4*Z*)-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

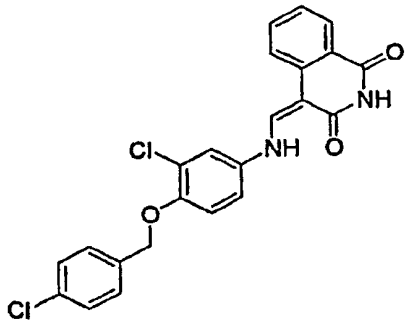
Uma mistura de 4-metoximetileno-4*H*-isoquinolina-1,3-diona (101,5 mg, 0,5 mmol), 4-piperidin-1-ilmetil-fenilamina (95,14 mg, 0,5 mmol) em 1 mL de N,N-dimetilformamida é aquecida a 110°C por 2 horas. Após resfriamento no refrigerador, o precipitado é coletado, e lavado com éter para dar 92 mg (51%) de um sólido amarelo pf. 185-186°C; HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{22}H_{23}N_3O_2$ 362,18546, encontrado 362,18631 $(M+H)^{+1}$.



Exemplo 14

(4Z-4-[{3-cloro-4[(1-metil- 1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

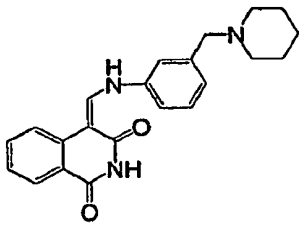
Uma quantidade de 150 mg (0,74 mmol) (4*E*)-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona é agitada em *N,N*-dimetilformamida (8,5 mL) seguido pela adição de 3-cloro-4-(1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenilamina (168,53 mg, 0,070 mmol). A mistura da reação é aquecida a 110°C por 1 hora. Após resfriamento até a temperatura ambiente, éter é adicionado, e o precipitado é filtrado para dar um sólido amarelo (170 mg, 56%): pf. 264-265°C; MS (ESI) *m/z* 410,2 (M+1)



Exemplo 15

(4Z)-4-[({3-cloro-4-{(4clorobenzil)óxi]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 165 mg (48% de rendimento) de um sólido marrom amarelo são obtidos a partir de 150 mg (0,74 mmol) de (4*E*)-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona, e 187,72 mg (0,95 mmol) de 4-cloro-3-(4-cloro-benziloxi)-fenilamina; pf. 278-279°C, MS (ESI) *m/z* 457,4 (M-1)

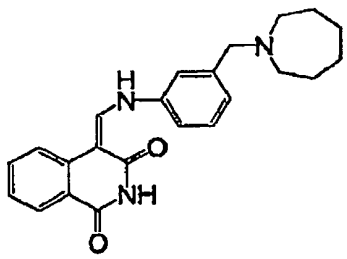


Exemplo 16

(4Z)-4-({[3-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona) (1b)

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-4-({[3-(azepan-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,52 g (58,5%) de um sólido amarelo é obtido a partir de 0,5 g (2,46 mmol) de (4E)-4-(metoximetileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 0,47 g

(2,46 mmol) de 3-piperidin-1-ilmetil-fenilamina. pf. 173-174°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,44 (d, J = 9 Hz, 1H, 11,33 (s, 1H, 8,90 (d, J = 9 Hz, 1H, 8,18 (d, J = 9 Hz, 1H, 8,03 (d, J = 9 Hz, 1H, 7,63 (m, 1H, 7,46 (s, 1H, 7,39 (m, 2H), 7,29 (t, J = 6 Hz, 1H, 7,12 (d, J = 6 Hz, 1H, 3,46 (s, 2H), 2,35 (s, 4H), 1,52 (m, 4H), 1,40 (d, J = 3,6 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 362,2 $(M+H)^{+1}$; Análise para $C_{22}H_{23}N_3O_2$; Calculado: C, 73,1; H, 6,41; N, 11,60; Encontrado: C, 72,85; H, 6,33; N, 11,42.

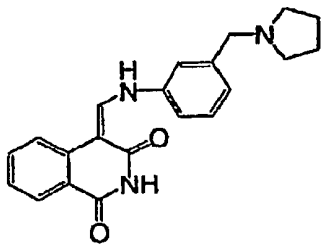


Exemplo 17

(4Z)-4-({[3-(azepan-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Uma quantidade de (4E)-4-(metoximetileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (1,0 g, 4,9 mmol) é adicionada a *N,N'*-dimetilformamida, seguido por 3-(azepan-1-ilmetil) anilina (1,0 g, 4,9 mmol). A mistura da reação é aquecida a 120°C sob N_2 por 40 minutos. Após evaporar até a secura, o óleo vermelho é dissolvido em acetato de etila aquecido e filtrado através de uma almofada de celite para dar uma solução amarela. Adição de hexano nesta solução orgânica rendeu um precipitado laranja, que é coletado e recristalizado a partir de EtOAc/Hex para dar um cristal laranja (0,925 g, 50,05% de rendimento): pf. 116-117°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,43 (d, J = 9 Hz, 1H, 11,33 (s, 1H, 8,80 (d, J = 9

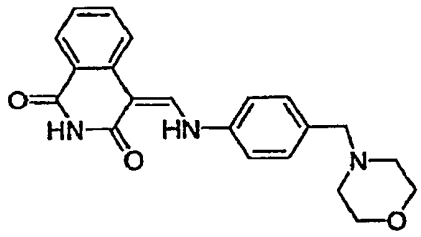
Hz, 1H, 8,18 (d, J = 9 Hz, 1H, 8,04 (d, J = 9 Hz, 1H, 7,63 (t, J = 6 Hz, 1H, 7,46 (s, 1H, 7,39 (m, 2H), 7,30 (t, J = 3 Hz, 1H, 7,17 (d, J = 6 Hz, 1H, 3,64 (s, 2H), 2,60 (s, 4H), 1,58 (m, 8H); MS (ESI) m/z 376,1 $(M+H)^{+1}$; Análise para $C_{23}H_{25}N_3O_2$; Calculado: C, 73,6; H, 6,71; N, 11,2; Encontrado: C, 72,92; H, 6,45; N, 11,03



Exemplo 18

(4Z)-4-({[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona) (1c)

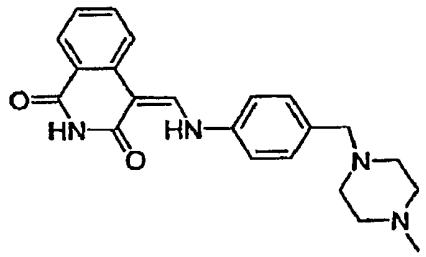
Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-4-({[3-(azepan-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,61 g (71,3%) de um sólido amarelo é obtido a partir de 0,5 g (2,46 mmol) de (4E)-4-(metoximetileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 0,434 g (2,46 mmol) de 3-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamina, **pf.** 172-173°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,43 (d, J = 9 Hz, 1H, 11,33 (s, 1H, 8,90 (d, J = 9 Hz, 1H, 8,18 (d, J = 6 Hz, 1H, 8,03 (d, J = 6 Hz, 1H, 7,64 (t, J = 6 Hz, 1H, 7,46 (m, 2H), 7,38 (t, J = 6 Hz, 1 hora), 7,29 (d, J = 6 Hz, 1H, 7,13 (d, J = 6 Hz, 1H, 3,61 (s, 2H), 2,46 (s, 4H), 1,70 (t, J = 2,7 Hz, 4H); MS (ESI) m/z 346,2 $(M-H)^{-1}$; Análise para $C_{21}H_{21}N_3O_2$; Calculado: C, 73,6; H, 0,69; N, 12,1; Encontrado: C, 72,2; H, 5,99; N, 11,96.



Exemplo 19

(4Z)-4-({[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]amino}metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (3)

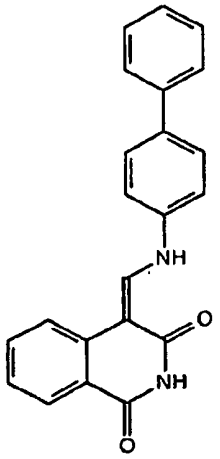
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 100 mg (15% de rendimento) de um sólido amarelo a partir de 300 mg (1,47 mmol) de (4*E*)-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina 283,5 mg (1,47 mmol); pf. 221-2MS (ESI) *m/z* 463,1 (M-1).



Exemplo 20

(4Z)-4-[({4-[(4-metilpiperazina-1-il)metil]fenilamino)metileno]isoquilin-1,3(2H,4H)-diona (4)

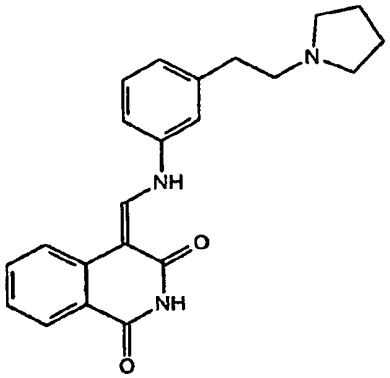
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 170 mg (18% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo a partir de 500 mg (2,46 mmol) de (4*E*)-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 500 mg (2,46 mmol) 4-(4-metilpiperazina-1-il)metil-fenilamina (4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina); pf. 231-232°C; MS (ESI) *m/z* 376,5 (M-1).



Exemplo 21

(4Z)-4-[(1,1'-bifenil-4-ilamino)metileno]isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona

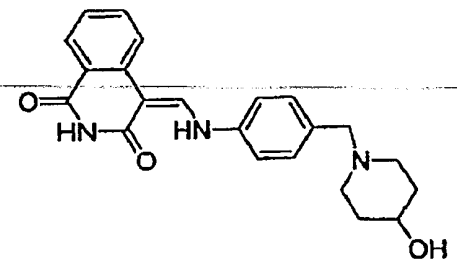
Uma mistura de 0,500 g (2,46 mmol) de 4-metoxi-metileno-4*H*-isoquinolina-1,3-diona e 0,416 g (2,46 mmol) de 4-aminobifenila em 8 mL de N,N- dimetilformamida é aquecida a 105°C sob N_2 por 1,5 hora. A reação é em seguida resfriada em gelo e o produto sólido é coletado. Ele é lavado com N,N-dimetilformamida frio (DMF) e Et_2O e seco *in vacuo* para dar 0,295 g (35%) de cristais amarelos: pf. 261-262°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 12,5 (d, 1H, J = 9 Hz), 11,4 (s, 1H, 9,94 (d, 1H, J = 9 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 6 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,68 (m, 7H), 7,47 (m, 2H), 7,36 (m, 2H); HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{22}H_{16}N_2O_2$ 341,12846, encontrado 341,12811 $(M+H)^{+1}$; Análise para $C_{22}H_{16}N_2O_2$; Calculado: C, 77,63; H, 4,74; N, 8,23; Encontrado: C, 77,36; H, 4,66; N, 8,25.



Exemplo 22

(4Z)-4-({[3-(2-pirrolidin-1-iletil)fenil]amino}metileno) isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona

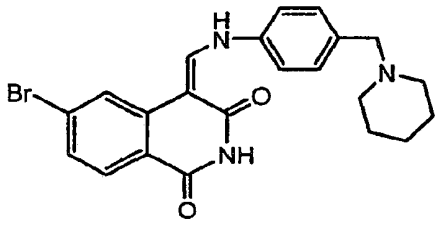
Preparado a partir de uma solução de 0,256 g (1,26 mmol) de 4-metoximetileno-4*H*-isoquinolina-1,3-diona e 0,240 g (1,26 mmol) de 3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamina em 4 mL de N,N- dimetilformamida (DMF) a 100°C sob N_2 da maneira descrita para o exemplo 21. Após aquecimento por 1 hora, o solvente é removido e o resíduo é filtrado através de Magnesol (20% MeOH em $CHCl_3$). A evaporação do solvente deu 0,420 g (92%) de um vidro vermelho: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,40 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 11,33 (s, 1H, 8,90 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 0,6 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 0,6 Hz), 7,62 (m, 1H, 7,46 (s, 1H, 7,30 (m, 3H), 7,04 (d, 1H, J = 0,6 Hz), 2,70 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 1,67 (m, 4H); HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{22}H_{23}N_3O_2$ 362,18631, encontrado 362,18574 $(M+H)^{+1}$; Análise para $C_{22}H_{23}N_3O_{2,0},75\ H_2O$; Calculado: C, 70,46; H, 6,60; N, 11,21; Encontrado: C, 70,83; 6,61; N, 11,24.



Exemplo 23

(4Z)-4-[({4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil]fenil}amino)metileno]isoquinolin-1,3(2H,4H)-diona

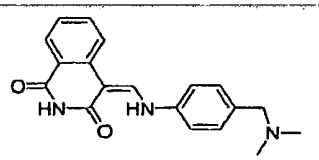
Usando o procedimento descrito para a preparação de -(4*Z*)-4-[(1H-indazol-6-ilamino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona, 450 mg (48% de rendimento) de um sólido branco são obtidos a partir de 500 mg (2,46 mmol) de (4*E*)-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)metilfenil-amina 500 mg (2,46 mmol) (4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina); pf. 224-225°C; MS (ESI) *m/z* 377,4 (M+1).



Exemplo 24

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metilenoisoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona

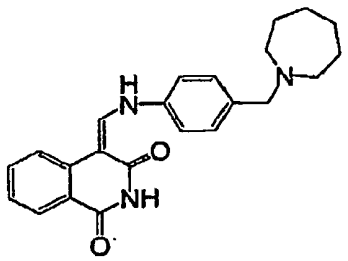
Usando o procedimento descrito para (4Z)-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (Exemplo 13), 141 mg (0,50 mmol) de (4*E*)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona reagem com 100 mg (0,525 mmol) de 4-(pieridin-1-ilmetil)fenilamina para dar 138 mg (63%) de um sólido branco gelo, pf. 222-225°C; MS (ES+) *m/z* 440,1, 442,1 $(M+H)^{+1}$.



Exemplo 25

(4Z)-4-[({4[(dimetilamino)metil]fenil}amino) metileno]isoquinolin-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 320 mg (40% de rendimento) de cristais amarelos são obtidos a partir de 500 mg (2,46 mmol) de (4*E*)-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 4-dimetilaminometil-fenilamina 334,90 mg (2,46 mmol) (4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina); pf. 151-152°C, MS (ESI) *m/z* 321,4 (M-1).

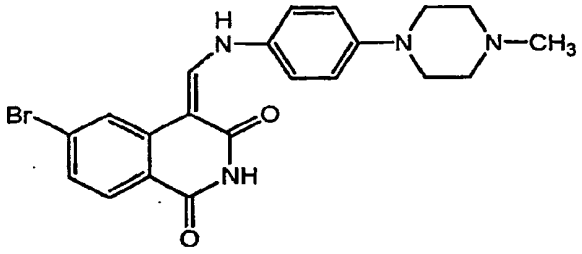


Exemplo 26

(4Z)-4-({[4-(azepan-1-ilmetil)fenil]amino}metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona) (1d)

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-4-({[3-(azepan-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,64 g (69,6%) de um sólido amarelo é obtido a partir de 0,5 g (2,46 mmol) de (4E)-4-(metoximetileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, e 0,5 g (2,46 mmol) de 4-(azepan-1-ilmetil)-anilina: pf. 198-200 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 12,20 (d, *J* = 9 Hz, 1H, 8,46 (s, 1H, 8,25 (d, *J* = 6 Hz, 1H; 7,63 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 7,29 (m, 1H, 7,18 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,62 (s, 4H), 1,63 (s, 8H); MS (ESI) *m/z* 374,2 $(M-H)^{1,}$ Análise para

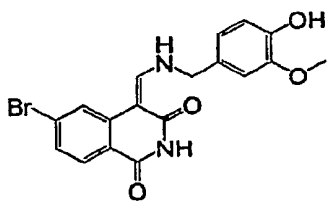
$C_{23}H_{25}N_3O_2$. (0,67 H_2O), Calculado: C, 71,29; H, 6,85; N, 10,84, Encontrado: C, 71,02; H, 6,72; N, 10,76.



Exemplo 27

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil}amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona

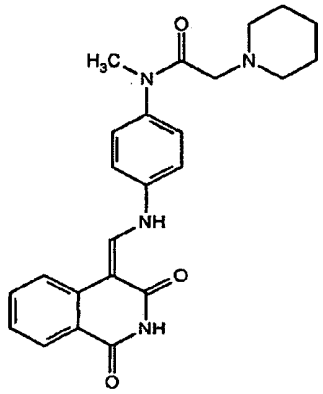
A uma mistura agitada de 0,24 g (1,0 mmol) de 6-bromoisoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona, 0,20 g (1,05 mmol) de 4-(4-metilpiperazina-1-il)metil-fenilamina, e 1,0 mL de etileno glicol é adicionado 0,18 mL de ortoformato de trietila. A mistura é agitada por 5 minutos a 150 °C, aquecida até 180°C durante 10 minutos, e mantida nesta temperatura por 20 minutos. Após resfriamento a 25°C, a mistura é agitada em éter-hexano 5:1 e H_2O. O sólido resultante é filtrado, lavado com água e éter-hexano 5:1, e seca para dar 0,4 g de espuma. Recristalização a partir de DCM-EtOAC-hexano deu 78 mg (18%) de um sólido âmbar, pf. 220-223°C; MS (ES+) *m/z* 441,0, 443,0 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 28

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-hidróxi-3-metoxibenzil)amino]metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (3a)

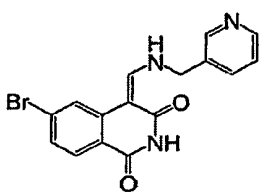
Uma quantidade de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,3 g, 1,06 mmol) em *N,N'*-dimetilformamida é adicionada a 0,2 g (1,06 mmol) de cloridrato de 4-hidroxil-3-metoxibenzilamina, e 0,22 mL (2,12 mmol) de trietilamina. A mistura da reação é agitada à temperatura ambiente sob N_2 por 2 horas. Éter dietílico é adicionado e o precipitado castanho resultante é coletado e lavado sucessivamente com metanol, éter, e hexano para render 0,28 g (65,1% de rendimento) de um sólido amarelo claro: pf. 260-261°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H, 10,69 (m, 1H, 9,02 (bs, 1H, 8,71 (d, J = 9 Hz, 1H, 8,10 (s, 1H, 7,87 (d, J = 9 Hz, 1H, 7,30 (d, J = 6 Hz, 1H, 7,02 (s, 1H, 6,78 (m, 2H), 4,60 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H); MS (ESI) m/z 403,1 $(M-H)^-$ ^{1}, Análise para $C_{18}H_{15}BrN_2O_4$. (0,33 H_2O), Calculado: C, 52,98; H, 3,76; N, 6,96, Encontrado: C, 52,83; H, 3,86; N, 6,85.



Exemplo 29

N-(4-{[(Z)-(1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}fenil)-1,3(2H, 4H)-diona N-metil-2-piperidin-1-ilacetamida

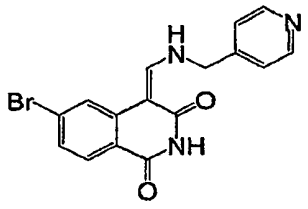
Preparado a partir de uma solução de 0,600 g (2,96 mmol) de 4-metoximetileno-4*H*-isoquinolina-1,3-diona e 0,730 g (2,96 mmol) de N-metil-N-fenil-2-piperidin-1-il-acetamida em 10 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) a 100 °C sob N_2 da maneira descrita para o exemplo 21. A remoção do solvente após aquecimento por 1 hora deu um óleo vermelho que é diluído com MeOH 5% em $CHCl_3$. O material insolúvel é separado por filtração e o filtrado é evaporado. O resíduo é novamente tratado com MeOH 5% em $CHCl_3$ e filtrado para dar 0,187 g (15%) de cristais laranjas insolúveis: pf. 223-224 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,43 (d, 1H, J = 12 Hz), 11,37 (s, 1H, 8,90 (d, 1H, J = 12 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 9 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,63 (d, 3H, *J* = 9 Hz), 7,37 (m, 3H), 3,16 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,27 (s, 4H), 1,35 (m, 7H); HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{24}H_{26}N_4O_3$ 419,20777, encontrado 419,20746 $(M+H)^{+1}$, Análise para $C_{24}H_{26}N_4O_3.CHCl_3$:, Calculado: C, 55,83; H, 5,07; N, 10,42, Encontrado: C, 56,23; H, 4,96; N, 10,24.



Exemplo 30

(4Z)-6-bromo-4-{[(piridin-3-ilmetil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

A uma solução de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,2 g, 0,71 mmol) em *N,N'*-dimetilformamida é adicionado 3-(aminometil)piridina (0,073 mL, 0,71 mmol). A mistura da reação é aquecida a 60°C sob N_2. Após reação ser completada, éter dietílico é adicionado, e o precipitado vermelho é isolado e lavado com metanol, éter, e hexano respectivamente para disponibilizar 0,16 g (63,2% de rendimento) de um sólido laranja: pf. 299-300 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H, 10,69 (m, 1H, 8,74 (d, J = 9 Hz, 1H, 8,63 (s, 1H, 8,52 (d, J = 3 Hz, 1H, 8,10 (s, 1H, 7,84 (m, 2H), 7,42 (m, 1 hora), 7,31 (d, J = 9 Hz, 1H, 3,40 (d, J = 4,8 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 355,7 e 357,7 $(M-H)^{-1}$, Análise para $C_{16}H_{12}BrN_3O_2$, Calculado: C, 53,70; H, 3,38; N, 11,70, Encontrado: C, 53,45; H, 3,23; N, 11,74.

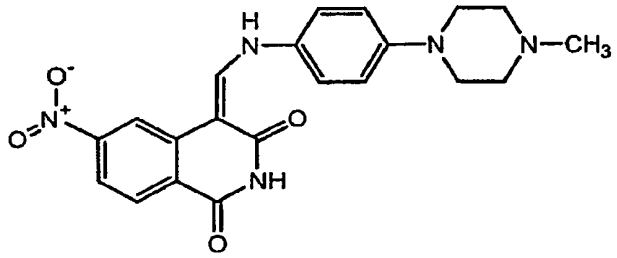


Exemplo 31

(4Z)-6-bromo-4-{[(piridin-4-ilmetil)amino]metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de ácido 4-bromo-2-(carboximetil) benzóico, 0,11 g (43,5% de rendimento) de um sólido castanho é obtido a partir de 0,2 g (0,71 mmol) de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 0,072 mL (0,71 mmol) de 2-(aminometil)-piridina: pf. 258-259°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H, 10,69 (m, 1H, 8,71 (d, J = 9 Hz, 1H, 8,56 (s, 2H), 8,08 (s,

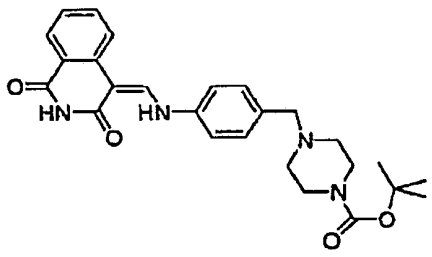
1H, 7,88 (d, J = 9 Hz, 1H, 7,33 (m, 3H), 3,75 (d, J = 4,8 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 355,7 e 357,7 $(M-H)^{-1}$, Análise para $C_{23}H_{25}N_3O_2$. H_2O, Calculado: C, 51,08; H, 3,75; N, 11,17, Encontrado: C, 50,89; H, 3,49; N, 11,16.



Exemplo 33

(4Z)-6-nitro-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil}amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona

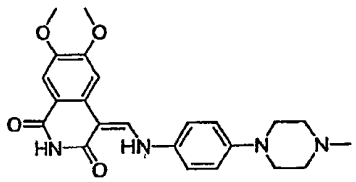
Usando o procedimento descrito para (4Z)-6-bromo-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil}amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona (Exemplo 27), 0,21 g (1,0 mmol) de 6-nitroisoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona, 0,20 g de 4-(4-metilpiperazina-1-il)metil-fenilamina, 0,18 mL (1,1 mmol) de ortoformato de trietila, e 2,0 mL de etileno glicol reagiram para dar 0,13 g (32%) de um sólido âmbar, pf. 250-260°C (dec); MS (ES+) m/z 408,2 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 34

1-carboxilato de 4-(4-{[(Z)-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}piperazina-terc-butila

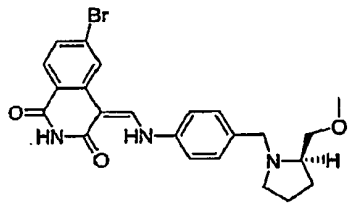
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 3,2 g (70% de rendimento) de um sólido amarelo são obtidos a partir de 2,0 g (9,84 mmol) de (4*E*)-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e *éster terc-butílico* do ácido 4-(4-amino-benzil)-piperazina-1-carboxílico 2,86 g (9,84 mmol) (4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina); pf. 219-220°C, MS (ESI) *m/z* 462,6 (M-1).



Exemplo 37

(4Z)-6,7-dimetóxi-4-({[4-(-metilpiperazina-1-il) fenil}amino)metileno]isoquinolin-1,3(2H,4H)-diona

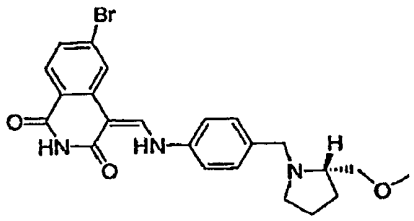
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 260 mg (76% de rendimento) de um sólido amarelo são obtidos a partir de 200 mg (0,80 mmol) de (4*E*)-6,7-dimetóxi-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 4-(4-metilpiperazina-1-il)fenilamina (153,08 mg, 0,80 mmol) pf. 273-274°C, MS (ESI) *m/z* 422,48 (M-1).



Exemplo 38

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-{[(2s)-2-(metoximatil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona

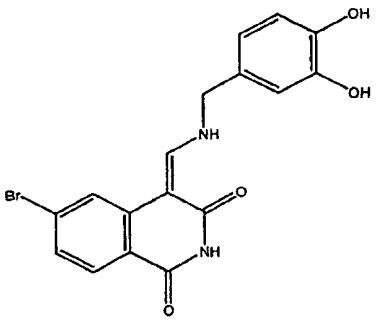
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 200 mg (40% de rendimento) de um sólido amarelo são obtidos a partir de 300 mg (1,063 mmol) de (4*E*)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 4-{[(2*S*)-2-(metoximatil)pirrolidin-1-il]metil}fenilamina) (253,35 mg, 1,063 mmol), pf. 129-130°C, MS (ESI) *m/z* 470,4 (M-1).



Exemplo 39

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-{[(2R)-2-(metoximatil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona

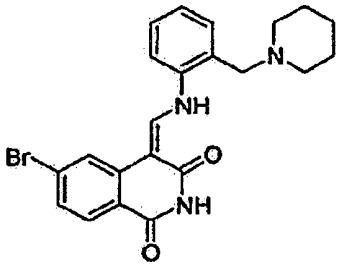
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 250 mg (50% de rendimento) de um sólido laranja são obtidos a partir de 300 mg (1,063 mmol) de (4*E*)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 4-{[(2*R*)-2-(metoximatil)pirrolidin-1-il]metil}fenilamina) (253,35 mg, 1,063 mmol), pf. 129-130°C, MS (ESI) *m/z* 470,4 (M-1).



Exemplo 40

(4Z)-6-bromo-4-{[(3,4-diidroxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

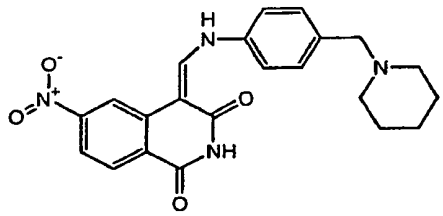
De acordo com procedimento geral 1, uma quantidade de 3, 4 diidroxibenzilamina (0,596 g, 4,3 mmol), é dissolvida em N,N-dimetilformamida (61 mL). 1,8 mL (12,9 mmol) de trietilamina é adicionado seguido por 1,21 g (4,3 mmol) de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona. Após a mistura ser agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, água (5 mL) é adicionada e a mistura da reação é agitada por 60 minutos. O precipitado é filtrado e lavado diversas vezes com éter anidro. O sólido bruto é em seguida purificado por cromatografia líquida de alto desempenho para dar 910 mg de um sólido branco. MS (ESI) *m/z* 389,7 (M+1).



Exemplo 41

(4Z)-6-bromo-4-({[2-(piperidin-1-ilmetil)fenil}amino)metileno]isoquinolin-1,3(2H,4H)-diona

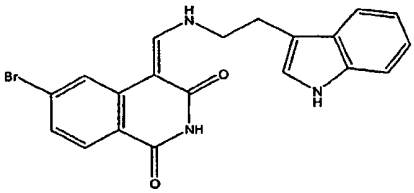
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 200 mg (43% de rendimento) de um sólido amarelo são obtidos a partir de 300 mg (1,06 mmol) de (4*E*)-6,7-dimetóxi-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 2-piperidin-1-ilmetil-fenilamina (213,11 mg, 1,06 mmol); pf. 170-171°C, MS (ESI) *m/z* 440,34 (M+1).



Exemplo 42

(4Z)-6-nitro-4-{[(4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metilenoisoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona

Usando o procedimento descrito para (4Z)-4-[({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)metileno] isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 115 mg (0,46 mmol) de (4E)-4-(metóxi)metileno-6-nitroisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona reagem com 93 mg (0,49 mmol) de 4-piperidin-1-ilmetil-fenilamina para dar 137 mg (73%) de um sólido marrom, pf. 225-235 (dec); MS (ES-) *m/z* 405,2 $(M-H)^{-1}$.

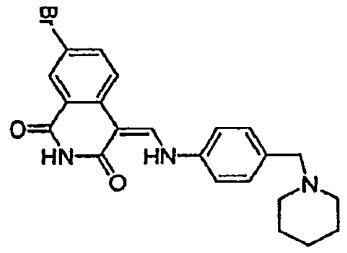


Exemplo 43

(4Z)-6-bromo-4-({[2-(1H-indol-3-il)etil]amino}metileno) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

Uma mistura de 6-bromo-4-metoximetileno-4*H*-isoquinolina-1,3-diona (124,5 mg, 0,44 mmol), triptamina (70,7 mg, 0,44 mmol) em 1 mL de N,N-dimetilformamida é aquecida a 110°C por 1,5 hora. Após resfriamento no refrigerador, o precipitado é coletado e lavado com éter para dar 100 mg (55%) de um sólido amarelo pf. 278-280°C; HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_2OH_{16}BrN_3O_2$ 408,03531, encontrado 408,03493

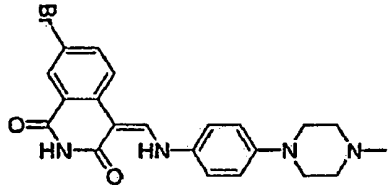
$(M+H)^{+1}$, Análise para $C_2OH_{16}BrN_3O_2$; Calculado: C, 58,55; H, 3,93; N, 10,24; Encontrado: C, 58,34; H, 3,63; N, 10,21.



Exemplo 44

(4Z)-7-bromo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

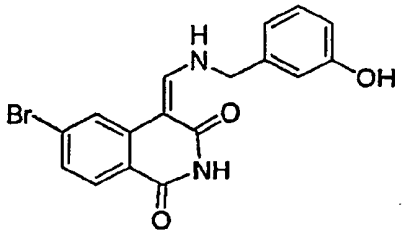
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 200 mg (43%) rendimento de um sólido amarelo são obtidos a partir de 300 mg (1,06 mmol) de (4*E*)-7-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 4-piperidin-1-ilmetil-fenilamina, pf. 242-243°C, MS (ESI) *m/z* 440,34 (M+1).



Exemplo 45

(4Z)-7-bromo-4-({[4-(4-metilpiperzin-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

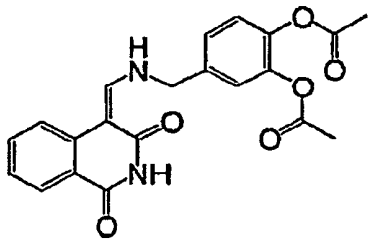
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 380 mg (81% de rendimento) de um sólido verde-amarelo são obtidos a partir de 300 mg (1,06 mmol) de (4*E*)-7-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 4-(4-metilpiperazina-1-il)-fenilamina (211,10 mg, 1,06 mmol), pf.°C, MS (ESI) *m/z* 441,33 (M+1).



Exemplo 46

(4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidroxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4-diona

Uma quantidade de 56 mg (0,35 mmol) de hidrogeno cloreto de 3-hidróxi benzilamina (CL-119773), é dissolvida em N,N-dimetilformamida (5 ML). 50 *uL* (0,75 mmol) de trietilamina é adicionado seguido por 100 mg (0,35 mmol) de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona. Após a mistura ser agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, água (5 mL) é adicionada e a mistura da reação é agitada por 5 minutos. O precipitado é filtrado e lavado diversas vezes com éter anidro para dar 120 mg do exemplo 46 na forma de um sólido branco gelo (92% de rendimento); pf.°C, MS (ESI) *m/z* 373,21 (M+1).

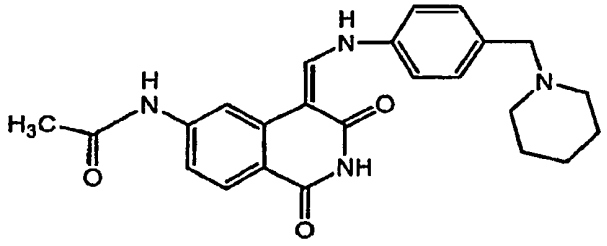


Exemplo 47

Acetato de 2-(acetilóxi)-4-({[(Z)-(1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}-metil) fenila

Uma solução de (4Z)-4-{[(3,4-diidroxibenzil)amino]metileno}-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, (0,2 g, 0,644 mmol) em 0,27 mL (1,93 mmol) de trietilamina e 5 mL de piridina é

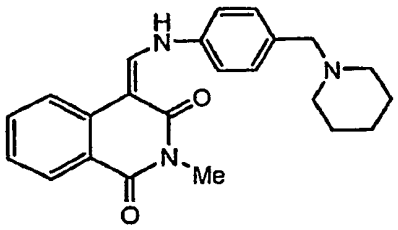
agitada à temperatura ambiente por 10 minutos, em seguida 0,1 mL (1,42 mmol) de cloreto de acetila é adicionado. A mistura da reação é agitada à temperatura ambiente sob N_2 por 3 horas. Após evaporar o solvente, o resíduo é dissolvido em diclorometano, lavado duas vezes com água, seco sobre Mg_2SO_4, filtrado e concentrado para dar um sólido amarelo. Recristalizado em EtOAc/Hex para disponibilizar 0,28 g (65,1% de rendimento) de um sólido amarelo claro: pf. 184-186°C; MS (ESI) *m/z* 395,3 $(M+H)^{+1}$, Análise para $C_{21}H_{18}N_2O_6$ Calcd: C, 63,96; H, 4,60; N, 7,10, Encontrado: C, 63,56; H, 4,69; N, 6,72



Exemplo 48

N-[(4Z)-1,3-dioxo-4-({[4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]acetamida

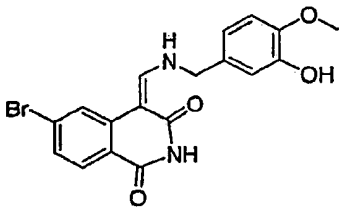
Usando o procedimento de(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina 1,3(2H,4H)-diona (Exemplo 4), 94 mg (0,36 mmol) de N-[(4E)-1,3-dioxo-4-(metóxi)metileno-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]acetamida, 76 mg (0,40 mmol) de 4-(piperidin-1-ilmetil)fenilamina, e 0,72 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) reagiram para dar 89 mg (59%) de um sólido marrom, pf. > 320°C. MS (ES+) *m/z* 419,3 $(M+H)^{+1}$.



Exemplo 49

(4Z)-2-metil-4-{[(4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metilenoisoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona

Uma solução de 119 mg (0,55 mmol) de (4E)-N-metil-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 110 mg (0,58 mmol) de 4-piperidin-1-ilmetilanilina em 1,1 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) é aquecida a 110°C por 45 minutos, resfriada, e diluída com Et_2O. Após filtração a solução é concentrada sob alto vácuo para dar 173 mg sólido amorfo homogêneo (82%), em TLC; MS (ES+) *m/z* 376,3 $(M+H)^{+1}$, Análise para $C_{23}H_{25}N_3O_2,0,33H_2O$, Calculado: C, 72,42; H, 6,78; N, 11,02, Encontrado: C, 72,68; H, 7,01; N, 11,15.

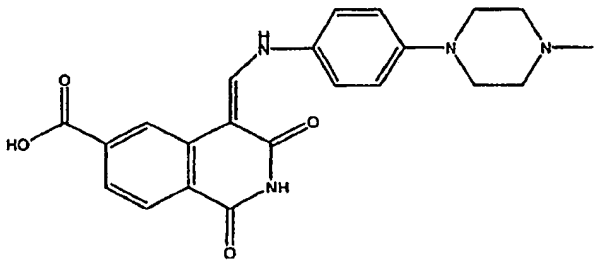


Exemplo 50

(4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 46, 340 mg de um sólido marrom claro (77% de rendimento) são obtidos a partir de 300 mg (1,06 mmol) de (4*E*)-6,7-dimetóxi-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e hidrogeno cloreto de 3-hidróxi-4-metóxi-benzilamina

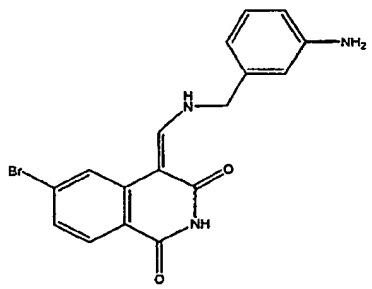
(201,2 mg, 1,06 mmol); pf. 243-244°C, MS (ESI) *m/z* 413,23 (M+1).



Exemplo 51

Ácido (4*Z*)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-6-carboxílico

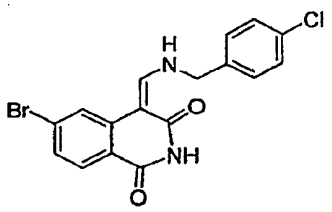
Uma mistura de ácido 4-metoximetileno-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina-6-carboxílico (90 mg, 0,364 mmol), 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (69,6 mg, 0,364 mmol) em 1 mL de N,N-dimetilformamida é aquecida a 100°C por 1 hora. Após resfriamento no refrigerador, o precipitado é coletado, e lavado com éter para dar 96 mg (65%) de um sólido amarelo pf. 278-280°C; HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{22}H_{22}N_4O_4$ 407,17139, encontrado 407,17128 $(M+H)^{+1}$, Análise para $C_{22}H_{22}N4O4$, Calculado: C, 63,60; H, 5,58; N, 13,49, Encontrado: C, 63,67; H, 5,98; N, 13,20.



Exemplo 52

(4Z)-4-{[(3-aminobenzil)amino]metileno}-6-bromoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

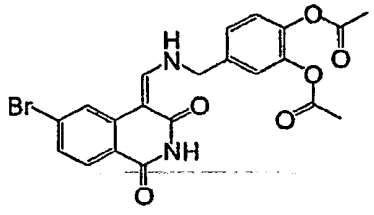
Uma mistura de 6-bromo-4-metoximetileno-4*H*-isoquinolina-1,3-diona (141 mg, 0,5 mmol), 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (61,1 mg, 0,5 mmol) em 1 mL de N,N-dimetilformamida é agitada à temperatura ambiente por 40 minutos. Após resfriamento no refrigerador, o precipitado é coletado, e lavado com éter para dar 61 mg (33%) de um sólido amarelo pf. 214-215°C; HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{17}H_{14}BrN_3O_2$ 370,01966, encontrado 370,01900 $(M+H)^{+1}$, Análise para $C_{17}H_{14}BrN_3O_2$ (0,33 H_2O); Calculado: C, 53,98; H, 3,91; N, 11,11; Encontrado: C, 54,07; H, 3,52; N, 10,91.



Exemplo 53

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-clorobenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

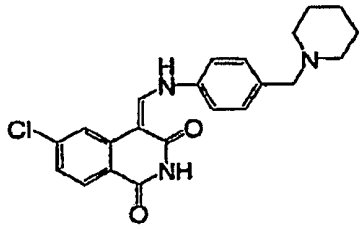
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 46, 300 mg de um sólido marrom (72% de rendimento) são obtidos a partir de 300 mg (1,06 mmol) de (4*E*)-6,7-dimetóxi-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 4-cloro-benzilamina (150,10 mg, 1,06 mmol); pf. 234-235°C, MS (ESI) *m/z* 391,65 (M+1).



Exemplo 54

Acetato de 2-(acetilóxi)-4-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]-amino}metil) fenila

Usando o procedimento descrito para a preparação de acetato de 2-(acetilóxi)-4-({[(Z)-(1,3-dioxo-2,3-diidro-isoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}-metil) fenila, 0,21 g (86,4% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido a partir de 0,2 g (0,51 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-{[(3,4-diidroxiben-zil)-amino]-metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (3b) e 0,91 mL (1,28 mmol) de cloreto de acetila: pf. 239-240 °C, MS (ESI) *m/z* 473,1 e 475,2 $(M+H)^{+1}$, Análise para $C_{21}H_{17}BrN_2O_6$. (0,67 H_2O + 0,3 EtOAc), Calculado: C, 52,30; H, 3,91; N, 5,44, Encontrado: C, 52,12; H, 4,11; N, 5,44.

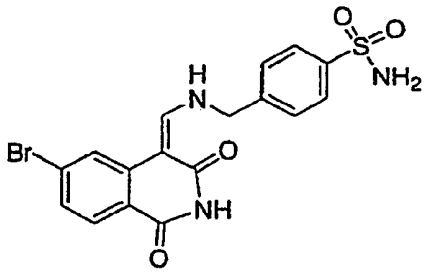


Exemplo 55

(4Z)-6-cloro-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino} metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,165 g (60,6% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido de 0,15 g (0,63 mmol) de (4E)-6-cloro-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona e 0,145 g (0,756 mmol) de 4-piperidin-1-ilmetil-fenilamina: pf. 225-226°C, MS (ESI) *m/z* 396,1 $(M+H)^{+1}$, Análise para $C_{22}H_{22}ClN_3O_2$ (0,167 N,N-dimetilformamida (DMF) +

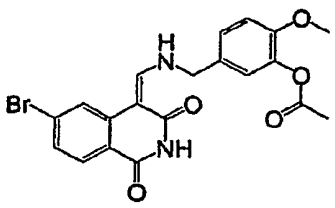
0,167 H_2O), Calculado: C, 65,74; H, 5,76; N, 10,79, Encontrado: C, 65,76; H, 5,78; N, 10,34.



Exemplo 56

4-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-didroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino)metil)benzenossulfonamida

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 46, 180 mg de um sólido verde (39% de rendimento) são obtidos a partir de 300 mg (1,06 mmol) de (4*E*)-6,7-dimetóxi-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 4-aminometeil-benzenossulfonamida (197,5 mg, 1,06 mmol); pf. 273-274°C, MS (ESI) *m/z* 434,29,65 (M+1).

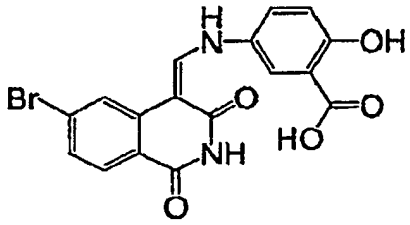


Exemplo 57

Acetato de 5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)-2- metoxifenila

Usando o procedimento descrito para a preparação de acetato de 2-(acetilóxi)-4-({[(Z)-(1,3-dioxo-2,3-diidro-isoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}-metil) fenila, 0,132 g (70,2% de rendimento) de um sólido castanho é obtido de 0,17 g (0,42 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)

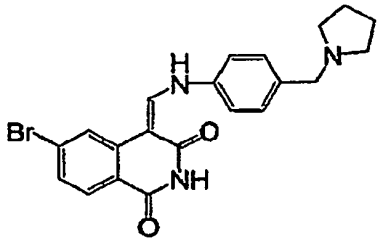
amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 0,75 mL (1,05 mmol) de cloreto de acetila: pf. 226-227 e 246-247°C, MS (ESI) *m/z* 445,0 e 446,9 $(M+H)^{+1}$, Análise para $C_{20}H_{17}BrN_2O_5$. (0,8 H_2O), Calculado: C, 51,86; H, 3,64; N, 5,99, Encontrado: C, 52,26; H, 4,08; N, 0,69.



Exemplo 58

Ácido 5-{[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}-2-hidroxibenzóico

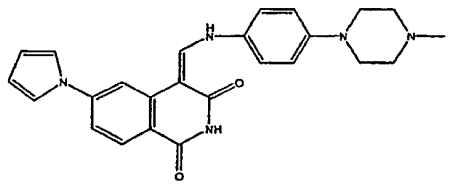
Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-{[(piridin-3-ilmetil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 1,46 g (68,2% de rendimento) de um sólido castanho é obtido de 0,15 g (0,53 mmol) de (4E)-6-bromo-4-(metóxi-metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 0,0814 g (0,53 mmol) de ácido 5-aminossalicílico aquecido a 120°C: pf. 336-337°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,57 (d, *J* = 12 Hz, 1H, 11,37 (s, 1H, 8,88 (d, *J* = 12 Hz, 1H, 8,43 (s, 1H, 7,89 (m, 3H), 7,39 (d, *J* = 9 Hz, 1H, 7,05 (d, *J* = 6 Hz, 1H; MS (ESI) *m/z* 401,0 $(M-H)^{-1}$, Análise para $C_{17}H_{11}BrN_2O_5$. (0,75 H_2O), Calculado: C, 49,00; H, 3,02; N, 6,72, Encontrado: C, 48,72; H, 2,77; N, 6,60.



Exemplo 59

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

A uma solução de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, (0,15 g, 0,53 mmol) em *N,N'*-dimetilformamida é adicionado 4-(pirrolidinil-metil)anilina (0,10 mL, 0,58 mmol). A mistura da reação é aquecida a 120°C sob N_2. A reação é monitorada por espectroscopia de massa. Após a reação ser completa após 1,5 hora. Após evaporar o solvente, acetato de etila aquecido é adicionado ao resíduo para gerar resíduo laranja avermelhado. Ele é filtrado através de uma almofada de celite para dar uma solução amarela, que mediante adição de hexano gerou 0,24 g (62,8% de rendimento) de um sólido laranja: pf. 165-166°C, Análise para $C_{21}H_{20}BrN_3O_2$, Calculado: C, 59,17; H, 4,73; N, 9,86, Encontrado: C, 58,77; H, 4,42; N, 9,81.

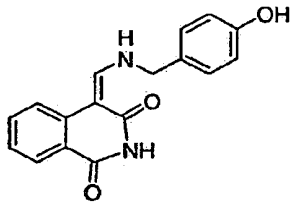


Exemplo 60

(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(1H-pirrol-1- il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Uma mistura de 4-metoximetileno-6-pirrol-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona, (100 mg, 0,3727 mmol), 4-(4-metil-

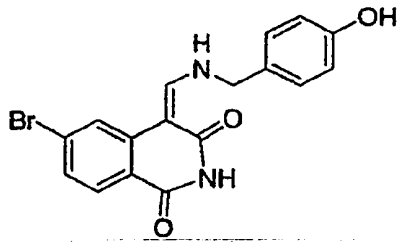
piperazin-1-il)-fenilamina (71,3 mg, 0,3727 mmol) em 1 mL de N,N-dimetilformamida é aquecida a 100°C por 0,5 hora. Após o solvente ser evaporado, éter é adicionado ao resíduo. O precipitado é coletado, e lavado com éter para dar 122 mg (77%) de um sólido marrom claro pf. 239-240°C; HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{25}H_{25}N_5O_2$ 428,20811, encontrado 428,20865 $(M+H)^{+1}$, Análise para $C_{25}H_{25}N_5O_2$ (0,6 H_2O), Calculado: C, 68,51; H, 0,62; N, 15,98, Encontrado: C, 68,67; H, 5,85; N, 15,62.



Exemplo 61

(4Z)-4-{[(4-hidroxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona

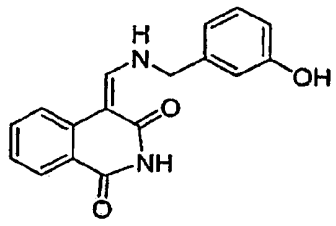
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 46, 200 mg de um sólido vermelho-marrom (46% de rendimento) são obtidos a partir de 300 mg (1,48 mmol) de (4*E*)-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 4-hidróxi-benzilamina (235,0 mg, 1,48 mmol), pf. 272-273°C, MS (ESI) *m/z* 294,31 (M-1).



Exemplo 62

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-hidroxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona

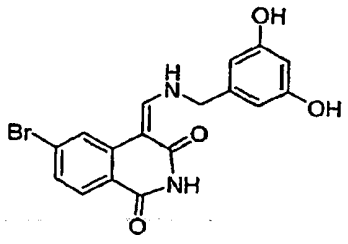
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 46, 250 mg de sólido vermelho-marrom (63% de rendimento) são obtidos a partir de 300 mg (1,06 mmol) de (4*E*)-6,7-dimetóxi-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 4-hidróxi-benzilamina (169,73 mg, 1,06 mmol); pf. 296-297°C; MS (ESI) *m/z* 373,21 (M+1).



Exemplo 63

(4Z)-4-{[(3-hidroxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona

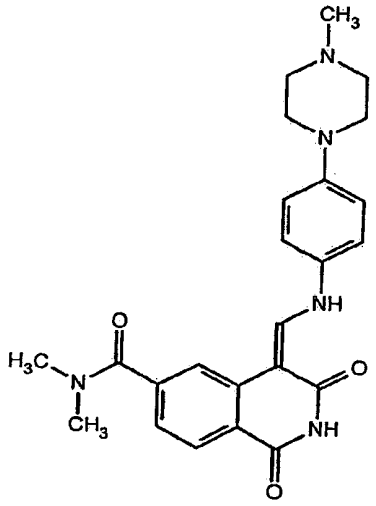
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 46, 200 mg sólido marrom avermelhado (46% de rendimento) são obtidos a partir de 300 mg (1,48 mmol) de (4*E*)-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 3-hidróxi-benzilamina (235,0 mg, 1,48 mmol), pf. 261-262°C, MS (ESI) *m/z* 294,31 (M-1).



Exemplo 64

(4Z)-6-bromo-4-{[(3,5-diidroxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 46, 250 mg de um sólido marrom (56% de rendimento) são obtidos a partir de 322,9 mg (1,15 mmol) de (4*E*)-6,7-dimetóxi-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 3,5-diidroxibenzilamina (201 mg, 1,15 mmol), pf. 318-319°C, MS (ESI) *m/z* 389,21 (M+1).

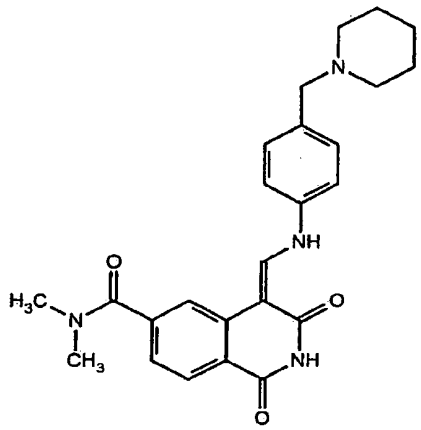


Exemplo 65

(4Z)-N,N-dimetil-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-6-carboxamida

Preparado a partir de uma lama de 81,7 mg (0,298 mmol) de ácido 4-metoximetileno-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina-6-carboxílico dimetilamida e 56,9 mg (0,298 mmol) de 4-(4-metilpiperazina-1-il)metil-fenilamina em 1,5 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) a 100°C sob N_2 da maneira descrita para o exemplo 21. Após aquecimento por 0,5 hora, a

reação é resfriada em gelo. O produto sólido é coletado, lavado com N,N-dimetilformamida (DMF) e Et_2O e seco para dar 111 mg (86%) de cristais amarelos: pf. > 300°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 12,55 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 11,25 (s, 1H, 8,88 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 8,14 (s, 1H, 8,03 (d, 1H, J = 8,07 Hz), 7,46 (d, 2H, *J* = 8,94), 7,16 (d, 1H, J = 8,07 Hz), 6,98 (d, 2H, *J* = 8,94 Hz), 3,14 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,46 (m, 4H), 2,22 (s, 3H); HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{24}H_{27}N_5O_3$ 432,20411, encontrado 432,20337 $(M+H)^{+1}$, Análise para $C_{24}H_{27}N_5O_3$, Calculado: C, 66,50; H, 6,28; N, 16,16, Encontrado: C, 66,33; H, 6,43; N, 16,28.



Exemplo 66

(4Z)-N,N-dimetil-1,3-dioxo-4-({[4-(piperidinilmetil)fenil]amino}metileno)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-6-carboxamida

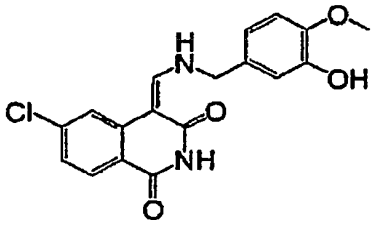
Preparado a partir de uma solução de 70 mg (0,255 mmol) de ácido 4-metoximetileno-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-6-carboxílico dimetilamida e 48,5 mg (0,255 mmol) de 4-piperidin-1-ilmetil-fenilamina em 1,6 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) a 110°C sob N_2 da maneira descrita para o exemplo 21. Após aquecimento por 0,25 hora, a reação

é resfriada em gelo. O produto sólido é coletado, lavado com N,N-dimetilformamida (DMF) e Et_2O e seco para dar 82,4 mg (74%) de cristais amarelos brilhantes: pf. 266-267 °C (dec); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 12,45 (d, 1H, J = 9 Hz), 11,40 (s, 1H, 8,95 (d, 1H, J = 9 Hz), 8,17 (s, 1H, 8,06 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,53 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 7,32 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 6 Hz), 3,42 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,32 (s, 4H), 1,48 (m, 4H), 1,38 (s, 2H); HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{25}H_{28}N_4O_3$ 431,20886, encontrado 431,20820 $(M-H)^{-1}$.

Análise para $C_{25}H_{28}N_4O_{3,0},25\ H_2O$:

Calculado: C, 68,70; H, 6,59; N, 12,82.

Encontrado: C, 68,73; H, 6,38; N, 13,08.



Exemplo 67

(4Z)-6-cloro-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

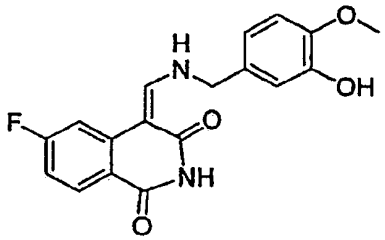
Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-{[(4-hidróxi-3-metoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,182 g (80,2% de rendimento) de um sólido castanho é obtido de 0,15 g (0,63 mmol) de (4E)-6-cloro-4-(metoximetileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 0,114 g (0,756 mmol) de cloridrato de 3-

hidroxil-4-metoxi-benzilamina, e 0,264 mL (1,89 mmol) de trietilamina: pf. 265-266°C; MS (ESI) *m/z* 357,5 $(M-H)^{-1}$

Análise para $C_{18}H_{15}ClN_2O_4$. (0,8 H_2O)

Calculado: C, 57,93; H, 4,48; N, 7,51

Encontrado: C, 57,56; H, 4,06; N, 7,45

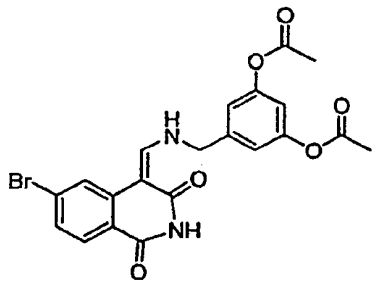


Exemplo 68

(4Z)-6-flúor-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 46, 340 mg de um sólido marrom claro (94% de rendimento) são obtidos a partir de 300 mg (1,06 mmol) de (4E)-6-flúor-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e hidrogeno cloreto de 3-hidróxi-4-metóxi-benzilamina, (201,2 mg, 1,06 mmol); pf. 200-201°C

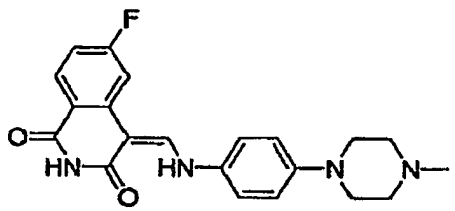
MS (ESI) *m/z* 342,33 (M+1).



Exemplo 69

Éster fenílico ácido-3--acetóxi-5-{[(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidro- 1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-acético

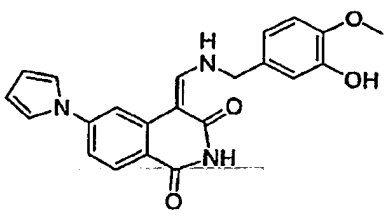
Uma quantidade de 100 mg (0,26 mmol) de (4*Z*)-6-bromo-4-{[(3,5-diidroxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*-diona é dissolvida em N,N-dimetilformamida (5 mL), e piridina (5 mL), e anidrido acético (5 mL) são subseqüentemente adicionados. A mistura é agitada naturalmente à temperatura ambiente por 1 hora, em seguida 10 mL de água são adicionados e agitação continuou com precipitado branco formado. O precipitado é filtrado para dar 120 mg do composto título na forma de um sólido branco-marrom (98%) rendimento; pf. 257-258°C. MS (ESI) *m/z* 471,1 (M-1)



Exemplo 70

(4Z)-6-flúor-4-({[4-(4-metilpiperzin-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

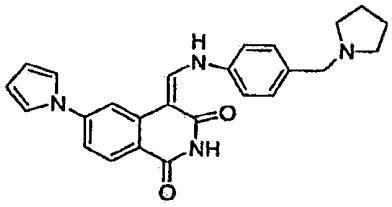
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 280 mg (81% de rendimento) de um sólido verde-amarelo são obtidos a partir de 200 mg (0,91 mmol) de (4E)-6-flúor-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 4-(4-metilpiperazina-1-il)-fenilamina (172,95 mg, 0,91 mmol); pf. 242-243°C. MS (ESI) *m/z* 380 (M+1).



Exemplo 71

(4Z)-6-flúor-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino)metileno}-6-(1H-pirrol-1-il)isoquinolina-1,3(2H,4H-diona

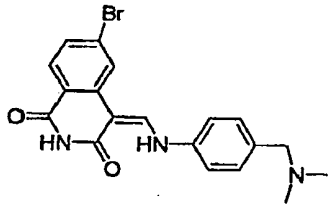
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 46, 90 mg de um sólido marrom claro (66% de rendimento) são obtidos a partir de 100 mg (0,038 mmol) de (4E)-4-(metoximetileno)-6-(1H-pirrol-1-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 3-hidróxi-4-metóxi-benzilamina (60 mg, 0,35 mmol; pf. 252-253°C. MS (ESI) *m/z* 389,41 (M+1).



Exemplo 72

(4Z)-4-({[4-pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)}-6-(1H-pirrol-1-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

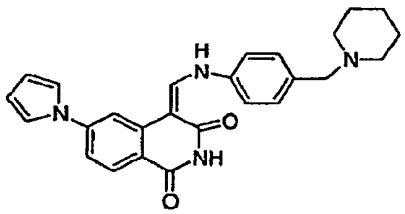
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 80 mg (51% de rendimento) de um sólido amarelo são obtidos a partir de 100 mg (0,38 mmol) de (4E)-4-(metoximetileno)-6-(1H-pirrol-1-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 4-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamina (65,70 mg, 0,38 mmol); pf. 2002-203°C. MS (ESI) *m/z* 412,49 (M+1).



Exemplo 73

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-{[(4-[(dimetilamino)metil)metil}fenil) amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona

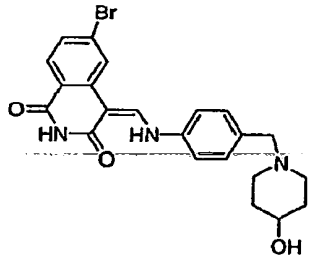
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 200 mg (47% de rendimento) de um sólido amarelo são obtidos a partir de 300 mg (1,063 mmol) (4*E*)-6,7-dimetóxi-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 4-dimetilamino-metil-fenilamina (144,7 mg, 1,063 mmol); pf. 159-160°C. MS (ESI) *m/z* 400,27 (M+1).



Exemplo 74

(4Z)-4-({[4 -piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)}-6-(1H-pirrol-1-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

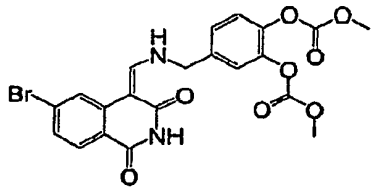
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 50 mg (31% de rendimento) de um sólido amarelo são obtidos a partir de 100 mg (0,38 mmol) de (4E)-4-(metoximetileno)-6-(1H-pirrol-1-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 4-piperidin-1-ilmetil)-fenilamina, preparação similar a 4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina (70,70 mg, 0,38 mmol); pf. 207-208°C. MS (ESI) *m/z* 426,21 (M+1).



Exemplo 75

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil}fenil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 250 mg (51% de rendimento) de um sólido amarelo são obtidos a partir de 300 mg (1,063 mmol) de (4*E*)-6,7-dimetóxi-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 4-4-hidroxipiperidin-metil-fenilamina (144,7 mg, 1,063 mmol) preparado similarmente como 4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina, pf. 249-250°C. MS (ESI) *m/z* 456,34 (M+1).



Exemplo 76

Éster metílico do éster 5-{[(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-2-metoxicarboniloxi-fenílico do ácido carbônico

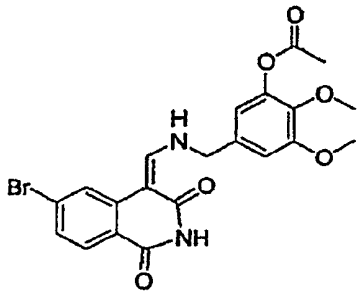
Uma quantidade (4Z)-6-bromo-4-{[(3,4-diidroxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,15 g, 0,385 mmol) é agitada em 2 mL de piridina e resfriada a 0 ^{0}C, seguido por uma adição lenta de 0,124 mL (1,156 mmol) de pirocarbonato de dimetila. A mistura da reação é agitada sob N_2 a 0^{0}C por 15 minutos e em seguida aquecida naturalmente até a temperatura ambiente e a agitação continuou por 2,5 horas. Espectroscopia de massa sugeriu que a reação estava completa. A mistura da reação é evaporada até a secura, e o resíduo é recristalizado a partir de acetato de etila/Hexano para disponibilizar 0,162 g (83,1% de rendimento) de um

sólido amarelo claro: pf. 239-240°C; MS (ESI) *m/z* 473,1 e 475,2 $(M+H)^{+1}$

Análise para $C_{21}H_{17}BrN_2O_8$. (0,33 H_2O)

Calculado: C, 49,33; H, 3,48; N, 5,48

Encontrado: C, 49,09; H, 3,11; N, 5,51

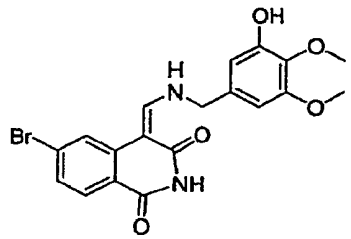


Exemplo 77

5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino)metil)-2,3-diacetato de metoxifenila

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 69, 160 mg (99% de rendimento) de sólido branco-marrom são obtidos a partir de 150 mg (0,34 mmol) do exemplo 78 tal como é usado e; pf. 244-245°C

MS (ESI) *m/z* 475,30 (M+1).

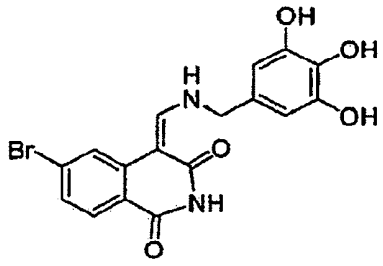


Exemplo 78

(4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4,5-dimetoxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 46, 400 mg de um sólido marrom (65% de

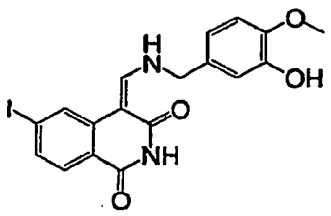
rendimento) são obtidos a partir de 400 mg (1,42 mmol) de (4*E*)-6,7-dimetóxi-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 3-hidróxi-4,5-dimetoxibenzilamina (272 mg, 1,15 mmol), (preparação similar a (4*E*)-6,7-dimetóxi-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e hidrogeno cloreto de 3-hidróxi-4-metóxi-benzilamina, exceto que hidrogeno cloreto de metóxi amina é usado em vez de cloreto de hidroxilamina e hidrogênio); pf. 262-263°C. MS (ESI) *m/z* 433,26 (M-1).



Exemplo 79

(4Z)-6-bromo-4-{[(3,4,5-triidroxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 46, 300 mg de um sólido verde (70% de rendimento) são obtidos a partir de 300 mg (1,06 mmol) de (4*E*)-6,7-dimetóxi-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 3,4,5-triidroxibenzilamina 203,68 mg (1,06 mmol), (preparado similarmente à (4*E*)-6,7-dimetóxi-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e hidrogeno cloreto de 3-hidróxi-4-metóxi-benzilamina, exceto que cloridrato de metóxi amina é usado em vez de cloreto de hidroxilamina e hidrogênio); pf. 244-245°C. MS (ESI) *m/z* não detectável.



Exemplo 80

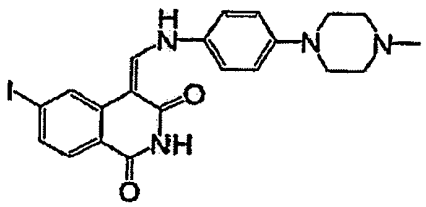
(4Z)-6-iodo-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (5c)

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-{[(4-hidróxi-3-metoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,28 g (68,3% de rendimento) de um sólido castanho é obtido a partir de 0,3 g (0,91 mmol) de (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 0,19 g (1,00 mmol) de cloridrato de 3-hidroxil-4-metoxil-benzilamina, e 0,14 mL (1,37 mmol) de trietilamina: pf. 209-210°C; MS (ESI) *m/z* 449,0 $(M-H)^{-1}$

Análise para $C_{18}H_{15}IN_2O_4$

Calculado: C, 48,02; H, 3,36; N, 6,22

Encontrado: C, 47,65; H, 3,12; N, 0,63



Exemplo 81

(4Z)-6-iodo-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (11c)

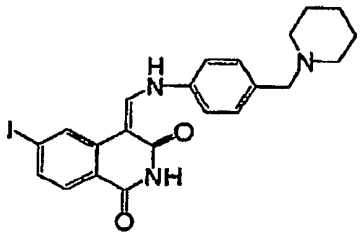
A uma solução de (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,15 g, 0,61 mmol) em 2 mL de *N,N'*-dimetilformamida é adicionado benzenamina, 4-(4-metil-1-piperazinil) (0,096 g, 0,67 mmol). A mistura da reação é

aquecida a 120°C sob N_2 por 2 horas. A mistura da reação é concentrada sob vácuo de alta pressão, em seguida tratada com MeOH para dar precipitado castanho. Ela é filtrada e lavada sucessivamente com MeOH, Et_2O e hexano para disponibilizar 0,202 g (91,0% de rendimento) na forma de um sólido marrom: pf. 220-221°C; MS (ESI) *m/z* 489,1 $(M+H)^{+1}$

Análise para $C_{21}H_{21}IN_4O_2$. (0,33 H_2O)

Calculado: C, 51,02; H, 4,42; N, 11,33

Encontrado: C, 50,65; H, 4,07; N, 11,02



Exemplo 82

(4Z)-6-iodo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (11a)

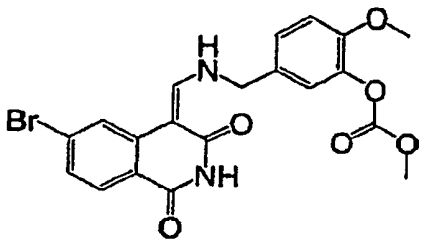
A uma solução de 0,2 g (0,60 mmol) de (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona em 2 mL de *N,N'*-dimetilformamida é adicionado 4-piperidin-1-ilmetil-fenilamina (0,127 mL, 0,67 mmol). A mistura da reação é aquecida a 120°C sob N_2 por 1,5 hora. Após resfriamento, éter etílico é adicionado e deixado em refrigerador por toda a noite para dar um cristal marrom escuro. O cristal é coletado e dissolvido em 4 mL de sulfóxido de dimetila, seguido pela adição de 6 mL de solução 6 5% de MeOH/H_2A para dar um precipitado. O sólido é coletado e lavado cuidadosamente com água, MeOH, Et_2O e hexano, e seco no ar para dar

0,143 g (48,3% de rendimento) de um sólido castanho: pf. 202-203°C, MS (ESI) *m/z* 488,1 $(M+H)^{+1}$

Análise para $C_{22}H_{22}IN_3O_2$

Calculado: C, 54,22; H, 4,55; N, 8,62

Encontrado: C, 53,82; H, 4,57; N, 8,50



Exemplo 83

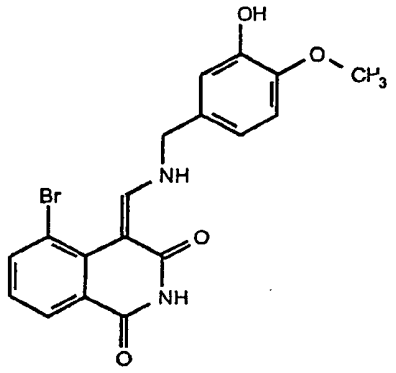
Carbonato de 5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)-2-metoxifenil metila (8b)

Usando o procedimento descrito para a preparação de éster metílico do éster 5-{[(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-2-metoxicarboniloxi-fenílico do ácido carbônico, 0,083 g (70,2% de rendimento) de um sólido marrom é obtido de 0,10 g (0,25 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 0,04 mL (0,30 mmol) de pirocarbonato dimetila: pf. 186-187 °C; MS (ESI) *m/z* 445,0 e 446,9 $(M+H)^{+1}$

Análise para $C_{20}H_{17}BrN_2O_6$

Calculado: C, 52,08; H, 3,71; N, 0,67

Encontrado: C, 51,74; H, 3,65; N, 0,60



Exemplo 84

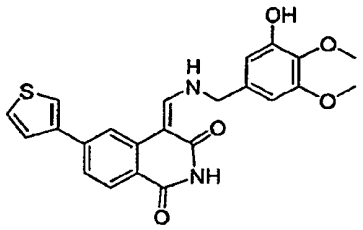
(4Z)-5-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1, 3(2H, 4H)-diona

Uma solução de 88,5 mg (0,468 mmol) de hidrogeno cloreto de 3-hidróxi-4-metóxi-benzilamina em 1,8 mL de N,N-dimetilformamida(DMF) a RT sob N_2 é tratada com 94,5 mg (0,936 mmol) de Et_3N. (4E)-5-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (132 mg, 0,468 mmol) é adicionado e a mistura é agitada por 3,5 horas. Água é adicionada e o produto é coletado, lavado com H_2O e Et_2O e seco para dar 163 mg (86%) de um sólido amorfo amarelo desbotado: pf. 204-206°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H, 10,56 (m, 1H, 9,08 (s, 1H, 8,93 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,09 (m, 1H, 6,91 (d, 1H, J = 8,07 Hz), 6,78 (m, 2H), 4,49 (d, 2H, *J* = 5,37 Hz), 3,75 (s, 3H); HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{18}H_{15}BrN_2O_4$ 403,02880, encontrado 403,02840 $(M+H)^{+1}$.

Análise para $C_{18}H_{15}BrN_2O_{4,1},25\ H_2O$:

Calculado: C, 50,77; H, 4,15; N, 6,59.

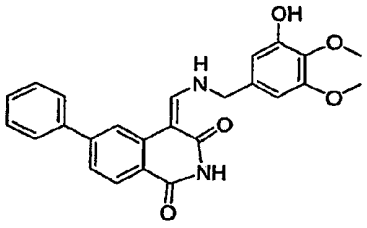
Encontrado: C, 51,14; H, 4,08; N, 6,64.



Exemplo 85

(4Z)-4-{[(3-hidróxi-4,5-dimetoxibenzil)amino)metileno}-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 46, 140 mg de um sólido marrom (60% de rendimento) são obtidos a partir de 150 mg (0,53 mmol) de 4-metoximetileno-6-tiofin-3-il-isoquinilin-(4*H*)-1,3-diona e 3-hidróxi-4,5-dimetoxibenzilamina 115 mg (0,53 mmol), (preparado similarmente à (4*E*)-6,7-dimetóxi-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e hidrogeno cloreto de 3-hidróxi-4-metóxi-benzilamina, exceto que hidrogeno cloreto de metóxi amina é usado em vez de cloridrato de hidroxilamina); pf. 255-256°C. MS (ESI) *m/z* 436,49 (M-1).

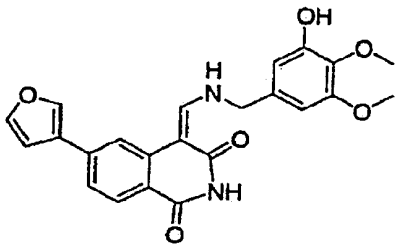


Exemplo 86

(4Z)-4-{[(3-hidróxi-4,5-dimetoxibenzil)amino)metileno}-6-fenilisoquinolina-1,3(2H,4H-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 46, 50 mg de um sólido laranja (40% de rendimento) são obtidos a partir de 80 mg (0,29 mmol) de 4-metoximetileno-6-fenil-3-il-isoquinilin-(4*H*)-1,3-diona e 3-

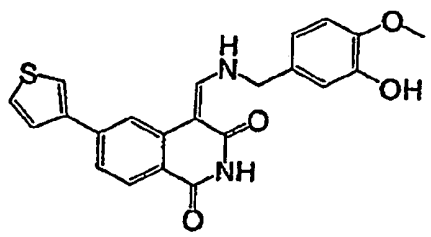
hidróxi-4,5-dimetoxibenzilamina 115 mg (0,29 mmol), (preparado similarmente à (4*E*)-6,7-dimetóxi-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e hidrogeno cloreto de 3-hidróxi-4-metóxi-benzilamina, exceto que hidrogeno cloreto de metóxi amina é usado em vez de hidrogeno cloreto de hidroxilamina); pf. 250-251°C. MS (ESI) *m/z* 430,46 (M-1).



Exemplo 87

(4Z)-6-(3-furil)-4-{[(3-hidróxi-4,5-dimetoxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 46, 120 mg de um sólido marrom (50%) rendimento são obtidos a partir de 150 mg (0,57 mmol) de (4E)-6-(3-furil)metoximetileno-isoquinolina-1,3(2H,4H-diona, (preparado similarmente à 4-metoximetileno-6-tiofin-3-il-isoquinilin-(4*H*)-1,3-diona) e 3-hidróxi-4,5-dimetoxibenzilamina (115 mg, 0,57 mmol), (preparado similarmente à (4*E*)-6,7-dimetóxi-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e hidrogeno cloreto de 3-hidróxi-4-metóxi-benzilamina, exceto que hidrogeno cloreto de metóxi amina é usado em vez de hidrogeno cloreto de hidroxilamina); pf. 263-264°C. MS (ESI) *m/z* 420,43 (M-1).



Exemplo 88

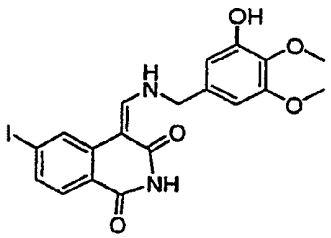
(4Z)-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (5b)

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-{[(4-hidróxi-3-metoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,18 g (85,7% de rendimento) de um sólido castanho é obtido de 0,15 g (0,53 mmol) (4E)-4-(metoximetileno)-6-(1H-tiofin-3-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 0,11 g (0,62 mmol) de cloridrato de 3-hidroxil-4-metoxil-benzilamina, e 0,08 mL (0,8 mmol) de trietilamina: pf. 219-220°C, MS (ESI) *m/z* 407,1 $(M+H)^{+1}$

Análise para $C_{22}H_{18}N_2O_4S$. (0,8 H_2O)

Calculado: C, 64,06; H, 4,56; N, 6,79

Encontrado: C, 63,75; H, 4,34; N, 6,90

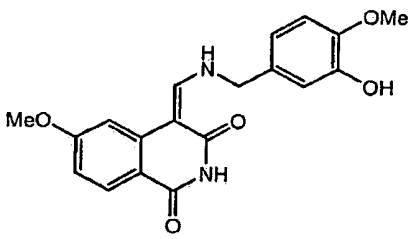


Exemplo 89

(4Z)-6-iodo-4-{[(3-hidróxi-4,5-dimetoxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 46, 110 mg de um sólido marrom (50%) rendimento são obtidos a partir de 150 mg (0,46 mmol) de (4*E*)-6-iodo-4-

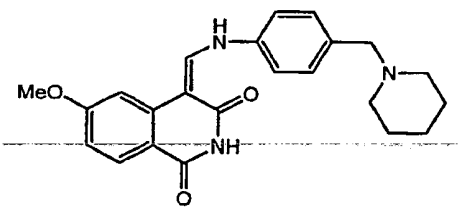
(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 3-hidróxi-4,5-dimetoxibenzilamina 101 mg (0,46 mmol), (preparado similarmente à (4*E*)-6,7-dimetóxi-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e hidrogeno cloreto de 3-hidróxi-4-metóxi-benzilamina, exceto que hidrogeno cloreto de metóxi amina é usado em vez de hidrogeno cloreto de hidroxilamina); pf. 265-266°C. MS (ESI) *m/z* 480,30 (M+1).



Exemplo 90

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-metóxi-4H-isoquinolina-1,3-diona

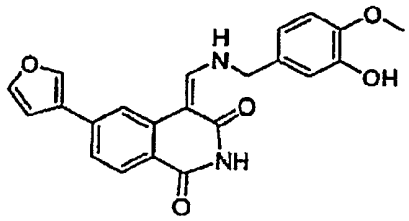
Uma mistura de cloridrato de 5-aminometil-2-metóxi-fenol (145 mg, 0,50 mmol), 4 mL de N,N-dimetil-formamida e trietilamina (75 □L, 0,54 mmol) é agitada por 15 minutos. Em seguida (4E)- 6-metóxi-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (117 mg, 0,50 mmol) é adicionado e a mistura da reação agitada por uma hora. A mistura da reação é diluída com éter, filtrada lavada com água, lavada com éter e seca para dar um sólido bege claro, 161 mg, (91%), pf. 240-2°C dec; MS (ESI): m/z 355,2 (M-H).



Exemplo 91

6-metóxi-4-[(4-piperidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Uma mistura de (4E)- 6-metóxi-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (117 mg, 0,50 mmol), N,N-dimetilformamida (1 mL) e 4-piperidin-1-ilmetil-fenilamina (95 mg, 0,50 mmol) é agitada e aquecida a 110°C por uma hora, resfriada no refrigerador por toda a noite. A mistura da reação é evaporada até a secura, absorvida em metanol em clorofórmio 7,5% e passada através de uma pequena almofada de Florisila eluindo com metanol em clorofórmio 7,5%. O eluato é evaporado *in vacuo*, tratado com acetonitrila, filtrado e seco para dar um sólido amarelo 152 mg (78%), pf. 272-5°C dec; MS (ESI): m/z 392,4 (M + H).

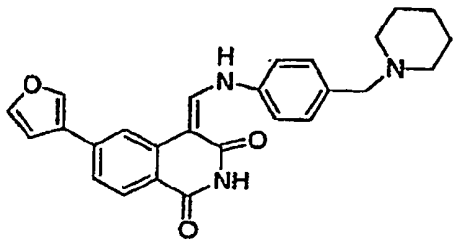


Exemplo 92

(4Z)-6-(3-furil)-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 46, 150 mg de um sólido marrom (65% de rendimento) são obtidos a partir de 160 mg (0,59 mmol) de (4E)-6-(3-furil)metoximetileno-isoquinolina-1,3(2H,4H-diona e 3-hidróxi-4-metoxibenzilamina (94,63 mg, 0,59 mmol), (preparado similarmente à (4*E*)-6,7-dimetóxi-4-(metoximetileno)isoquinolina-

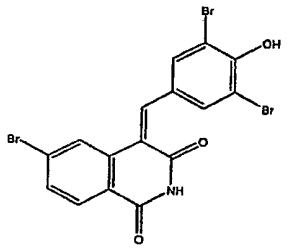
1,3(2*H*,4*H*)-diona e hidrogeno cloreto de 3-hidróxi-4-metóxi-benzilamina); pf. 254-255°C. MS (ESI) *m/z* 390,40 (M-1).



Exemplo 93

(4Z)-6-(3-furil)-4-({[4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 50 mg (32%) rendimento de um sólido amarelo são obtidos a partir de 100 mg (0,37 mmol) de (4E)-6-(3-furil)metoximetileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona e 4-piperidin-1-ilmetil)-fenilamina (70,53 mg, 0,37 mmol), (preparado similarmente à 4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina), pf. 204-205°C. MS (ESI) *m/z* 427,50 (M+1).

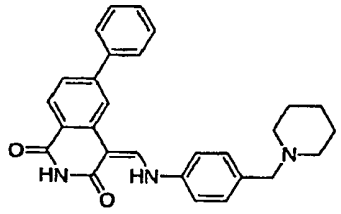


Exemplo 94

(4Z)-6-bromo-4-(3,5-dibromo-4-hidroxibenzilideno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

6-bromo-4H-isoquinolina-1,3-diona (0,12 g, 0,5 mmol), 3,5-dibromo-4-hidroxibenzaldeído (0,14 g, 0,5 mmol), e piperidina (0,075 mL, 0,75 mmol) foram dissolvidos em *i*-propanol (2 mL). Após aquecimento a 95°C por 3 horas, eles

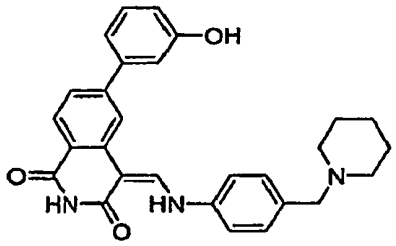
são resfriados, e o sólido é filtrado e lavado com I-propanol, éter e hexano para render 0,25 g (99,6%) sólido; pf. 167-168°C; HRMS (ESI) *m/z* 499,8 $(M-H)^{-1}$.



Exemplo 95

(4Z)-6-fenil-4-({[4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

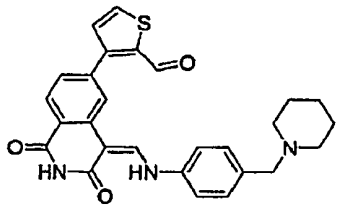
Uma mistura de 300 mg (0,68 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, $Pd(PPh_3)_4$ (118,0 mg, 0,102 mmol), carbonato de sódio aquoso saturado (2 mL), e ácido fenil borônico (123,42 mg, 1,02 mmol) é colocada em um frasco de três gargalos. Sob N_2, N,N-dimetilformamida (8 mL) é adicionada, e a mistura é em seguida colocada em um banho de óleo pré-aquecido a 120°C por 45 minutos. Após resfriamento, a mistura é tratada com CH_2Cl_2 e filtrada através de celite. Após evaporar todos os solventes, o resíduo é dissolvido em cloreto de metileno, lavado três vezes com solução de bicarbonato de sódio, seco sobre sulfato de magnésio e evaporado. O resíduo amarelo oleoso é purificado por cromatografia de camada delgada preparativa (5:95 = metanol:cloreto de metileno), para dar um sólido amarelo 90 mg (30% de rendimento); pf. 214-215°C. MS (ESI) *m/z* 437,54 (M+1).



Exemplo 96

(4Z)-6-(3-hidroxifenil)-4-({[4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

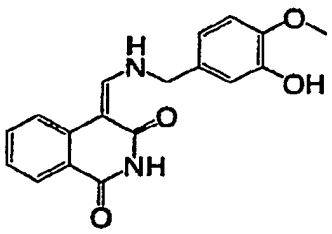
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 95, 120 mg (39%) de um sólido amarelo são obtidos a partir de 300 mg (0,68 mmol) de (4*Z*)-6-bromo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 3-(4,4,5,5-terametil-[1,3,2]dioxaboralan-2-il)-fenol (300 mg, 1,36 mmol); pf. 235-236°C. MS (ESI) *m/z* 453,54 (M+1).



Exemplo 97

3-[(4Z)-1,3-dioxo-4-({[4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-6-il]tiofeno-2-carbaldeído

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 95, 100 mg (31%) de um sólido amarelo são obtidos a partir de 300 mg (0,68 mmol) de (4*Z*)-6-bromo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e ácido 2-formil-3-tienil borônico (213,48 mg, 1,36 mmol); pf. 224-225°C. MS (ESI) *m/z* 471,58 (M+1).



Exemplo 98

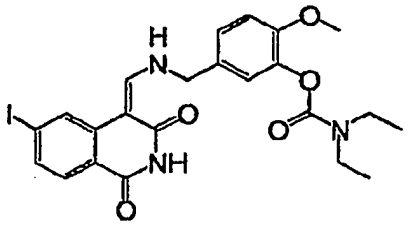
(4Z)-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (3d)

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-{[(4-hidróxi-3-metoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,25 g (78% de rendimento) de um sólido branco gelo é obtido a partir de 0,2 g (0,98 mmol) de (4E)-4-(metoximetileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 0,2 g (1,08 mmol) cloridrato de 4-metoxil-3-hidroxil-benzilamina, e 0,3 mL (2,94 mmol) de trietilamina: pf. 192-193°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H, 10,60 (m, 1H, 9,04 (s, 1H, 8,62 (d, *J* = 9 Hz, 1H, 7,98 (d, J = 6 Hz, 1H, 7,83 (d, *J* = 6 Hz, 1H, 7,55 (t, *J* = 6 Hz, 1H, 7,17 (t, J = 6 Hz, 1H, 6,91 (d, J = 6 Hz, 1H, 6,78 (m, 2H), 4,56 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 325,1 $(M+H)^{+1}$.

Análise para $C_{18}H_{16}N_2O_4$. (0,25 H_2O)

Calculado: C, 65,75; H, 5,06; N, 8,52

Encontrado: C, 65,70; H, 5,02; N, 8,54



Exemplo 99

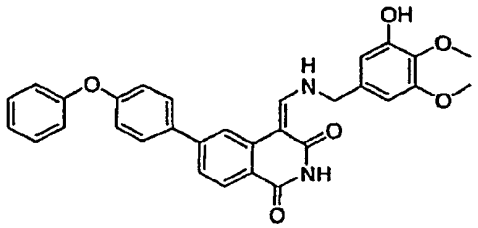
Dietilcarbamato de 5-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidro-isoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)-2-metoxifenila

A uma solução de (4Z)-6-iodo-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,30 g, 0,67 mmol) em 3 mL de *N,N'*-dimetilformamida e 2 mL de piridina são adicionados dietilcarbamilcloreto (0,10 mL, 0,80 mmol) e 0,21 mL (2,00 mmol) de trietilamina. A mistura da reação é agitada a 80°C por 4 horas e em seguida à temperatura ambiente durante o fim de semana sob N_2. Espectroscopia de massa sugeriu o término de reação. A mistura da reação é concentrada, e 2 mL de MeOH são adicionados para quebrar o sólido, seguido pela adição de excesso de quantidade de Et_2O. O precipitado é filtrado, lavado sucessivamente com água, metanol, éter e hexano, e seco em forno (60°C) por toda a noite para disponibilizar 0,207 g (56,6% de rendimento) de um sólido castanho: pf. 128-130°C; MS (ESI) *m/z* 548,2 $(M-H)^{-1}$

Análise para $C_{23}H_{24}IN_3O_5$

Calculado: C, 50,29; H, 4,40; N, 7,65

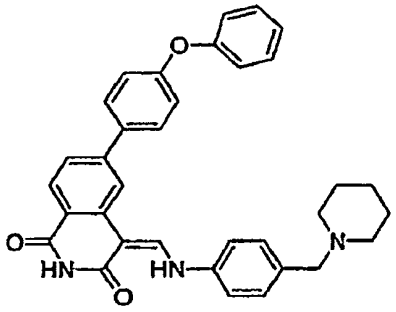
Encontrado: C, 49,89; H, 4,17; N, 7,49



Exemplo 100

(4Z)-6-(4-fenoxifenil)-4-{[(3-hidróxi-4,5-dimetoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

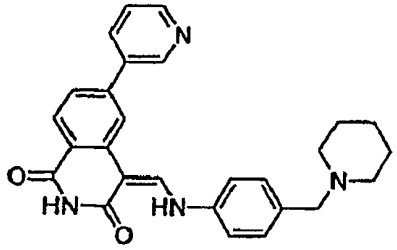
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 95, 250 mg (70%) de um sólido verde são obtidos a partir de 300 mg (0,68 mmol) do exemplo 78 e ácido 4-fenoxifenil borônico (216,56 mg, 1,38 mmol); pf. 240-241°C. MS (ESI) *m/z* 522,18 (M-1).



Exemplo 101

(4Z)-6-(4-fenoxifenil)-4-({[4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

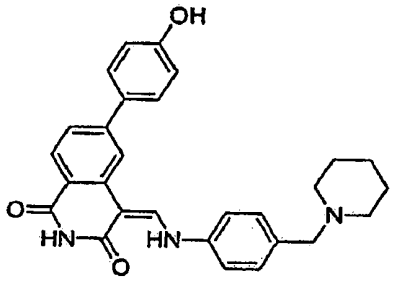
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 95, 70 mg (19%) de um sólido amarelo são obtidos a partir de 300 mg (0,68 mmol) de (4*Z*)-6-bromo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e ácido 4-fenoxifenil borônico (291,1 mg, 1,36 mmol); pf. 132-133°C. MS (ESI) *m/z* 529,64 (M+1).



Exemplo 102

(4Z)-4-({[4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-6-piridin-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

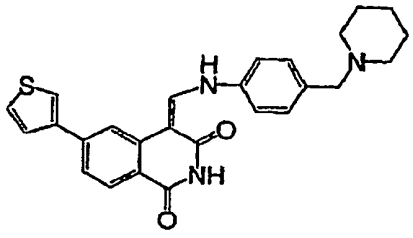
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 95, 100 mg (34%) de um sólido amarelo são obtidos a partir de 300 mg (0,68 mmol) de (4*Z*)-6-bromo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e ácido 3-piridil borônico (166,21 mg, 1,36 mmol); pf. 247-248°C. MS (ESI) *m/z* 438,53 (M+1).



Exemplo 103

(4Z)-6-(4-hidroxifenil)-4-({[4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 95, 120 mg (39% de rendimento) de um sólido amarelo recuperado são obtidos a partir de 300 mg (0,68 mmol) de (4*Z*)-6-bromo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 4-(4,4,5,5-terametil-[1,3,2]dioxaboralan-2-il)-fenol (300 mg, 1,36 mmol); pf. 244-245°C. MS (ESI) *m/z* 453,54 (M+1).



Exemplo 104

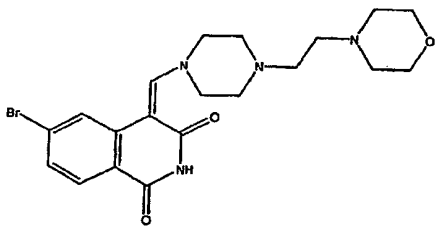
(4Z)-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,041 g (13,7% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido a partir de 0,3 g (0,68 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,13 g (1,0 mmol) de ácido 3-tiofeno borônico, 0,06 g (0,068 mmol) de tris(dibenzildeno-acetona)-dipaládio(O), 0,04 g (0,136 mmol) de 2-(di-t-butil-fosfino)-bifenila, 0,144 g (1,36 mmol) de carbonato de sódio e 4 mL de 80% de solução N,N-dimetilformamida (DMF)/H_2A: pf. 166-167 °C, MS (ESI) *m/z* --- $(M+H)^{+1}$

Análise para $C_{26}H_{25}N_3O_2S$. (0,33 H_2O)

Calculado: C, 69,46; H, 5,75; N, 9,35

Encontrado: C, 79,49; H, 5,75; N, 9,11

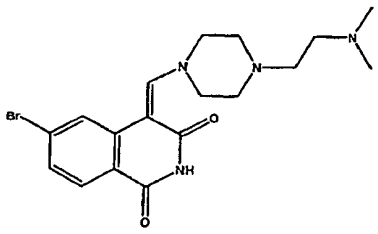


Exemplo 105

(4Z)-6-bromo-4-{[4-(2-morfolin-4-iletil)piperazin-1-il]metileno}isoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona

Uma mistura de 6-bromo-4-metoximetileno-4*H*-isoquinolina-1,3-diona (200 mg, 0,709 mmol), 2-morfoliniletilpiperazina (141,3 mg, 0,709 mmol) em 1 mL de N,N-dimetilformamida é agitada à temperatura ambiente por 15 minutos. Após resfriamento no refrigerador, o precipitado é coletado, e lavado com N,N-dimetilformamida (DMF) e éter para dar 64 mg

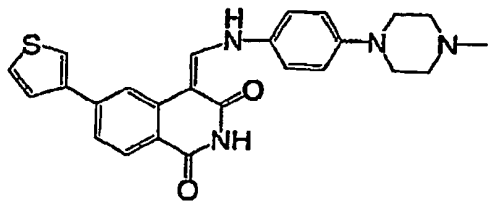
(20%) de um sólido amarelo pf. 156-156,5°C; HRMS (ESI) *m/z* 449 $(M+H)^{+1}$.



Exemplo 106

(4Z)-6-bromo-4-({4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 105, o composto título é obtido a partir de (4*E*)-6-bromo-4-(metóxi-metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona (282 mg, 1 mmol), 2-dimetilaminoetilpiperazina (162 mg, 1 mmol), e N,N-dimetilformamida(DMF) (1,5 mL) em 54% de rendimento na forma de um sólido amarelo: pf. 166-167°C; MS (ESI) *m/z* 431,1, 407,1 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 107

(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

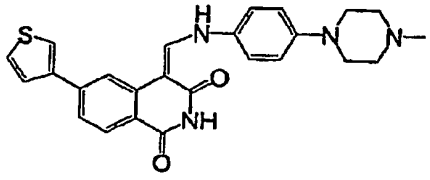
Uma mistura do exemplo 27 (1,0 g, 2,26 mmol), 0,43 g (3,4 mmol) de ácido 3-tiofeno borônico, 0,2 g (0,226 mmol) de tris(dibenzildeno-acetona)-dipaládio(O), 0,126 g (0,45 mmol) de 2-(di-t-butil-fosfino)-bifenila, e 0,5 g (4,52 mmol) de carbonato de sódio em 10 mL de *N,N'*-

dimetilformamida e 2 mL de água são adicionados a um frasco de base redonda de 50 mL, selado com um septo de borracha. Ela é desgaseificada e fluxada com gás nitrogênio três vezes. A mistura da reação é agitada vigorosamente a 120°C em um banho de óleo sob nitrogênio. Espectroscopia de massa sugeriu o término de reação após 1,5 hora. A mistura da reação é evaporada sob vácuo de alta pressão para dar um resíduo marrom. Ela é dissolvida em clorofórmio, filtrada através de uma almofada de celite para dar uma solução marrom avermelhado. Ela é concentrada e ré-dissolvida em 10 mL de clorofórmio e filtrada através de uma almofada de florisila, seguido por lavagem com solução MeOH/$CHCl_3$ 5% para dar um solução laranja escuro. A solução orgânica é concentrada para dar resíduo laranja. A adição de metanol ao sólido deu um precipitado amarelo, que é coletado e lavado sucessivamente com um excesso de quantidade de metanol, éter e hexano para render 0,38 g (38% de rendimento) de um sólido amarelo: pf. 224-226°C; MS (ESI) *m/z* 445,2 $(M+H)^{+1}$

Análise para $C_{25}H_{24}N_4O_2S$. (0,25 H_2O + 0,25 N,N-dimetilformamida (DMF))

Calculado: C, 66,18; H, 5,66; N, 12,74

Encontrado: C, 65,56; H, 5,37; N, 12,23



Exemplo 108

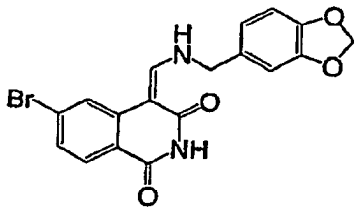
(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Uma mistura do exemplo 27, (1,0 g, 2,26 mmol), 0,43 g (3,4 mmol) de ácido 3-tiofeno borônico, 0,2 g (0,226 mmol) de tris(dibenzildeno-acetona)-dipaládio(O), 0,126 g (0,45 mmol) de 2-(di-t-butil-fosfino)-bifenila, e 0,5 g (4,52 mmol) de carbonato de sódio em 10 mL de *N,N'*-dimetilformamida e 2 mL de água são adicionados a um frasco de base redonda de 50 mL, selado com um septo de borracha. Ela é desgaseificada e fluxada com gás nitrogênio três vezes. A mistura da reação é agitada vigorosamente a 120 °C em um banho de óleo sob nitrogênio. Espectroscopia de massa sugeriu o término de reação após 1,5 hora. A mistura da reação é evaporada sob vácuo de alta pressão para dar um resíduo marrom. Ela é dissolvida em clorofórmio, filtrada através de uma almofada de celite para dar um solução marrom avermelhado. Ela é concentrada e ré-dissolvida em 10 mL de clorofórmio e filtrada através de uma almofada de florisila, seguido por lavagem solução $MeOH/CHCl_3$ 5% para dar um solução laranja escuro. A solução orgânica é concentrada para dar resíduo laranja. A adição de metanol ao sólido deu um precipitado amarelo, que é coletado e lavado sucessivamente com um excesso de quantidade de metanol, éter e hexano para render 0,38 g (38% de rendimento) de um sólido amarelo: pf. 224-226°C; MS (ESI) *m/z* 445,2 $(M+H)^{+1}$

Análise para $C_{25}H_{24}N_4O_2S$. (0,25 H_2O + 0,25 N,N-dimetilformamida (DMF))

Calculado: C, 66,18; H, 5,66; N, 12,74

Encontrado: C, 65,56; H, 5,37; N, 12,23



Exemplo 109

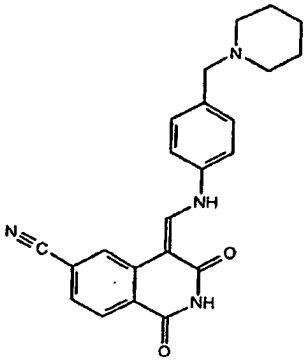
(4Z)-4-{[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]metileno}-6-bromoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-{[(4-hidróxi-3-metoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,0,196 g (92,0% de rendimento) de um sólido branco é obtido de 0,15 g (0,53 mmol) de 4-bromo-2-(carboximetil) ácido benzóico e 0,08 mL (0,636 mmol) de 1,3-benzodioxol-5-metanamina: pf. 227-228°C; MS (ESI) *m/z* 400,9 $(M+H)^{+1}$

Análise para $C_{18}H_{13}BrN_2O_4$

Calculado: C, 53,89; H, 3,27; N, 6,98

Encontrado: C, 53,71; H, 3,28; N, 6,97



Exemplo 110

(4Z)-1, 3-dioxo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-6-carbonitrila

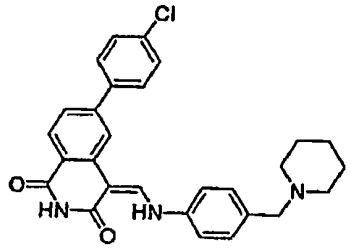
Uma mistura de 1,00 g (2,27 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 239 mg (2,05 mmol) de $Zn(CN)_2$ e 394 mg

(0,341 mmol) de $(PPh_3)_4Pd$ em 17 mL de N,N-dimetilformamida(DMF) sob N_2 são aquecidos a 100°C no escuro por 1,75 hora. A reação é em seguida vertida em 40 mL de água gelada e o produto é coletado, lavado com H_2O e Et_2O e seco. O produto bruto é fervido com MeOH 10% em $CHCl_3$ e filtrado. O filtrado é lavado com 2 M NH_4OH e salmoura, seco e evaporado. O resíduo é lavado com CH_3CN fervendo e o material insolúvel é seco para render 200 mg (23%) cristais de laranja amarelado: pf. 254-256°C (dec); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 12,46 (d, 1H, J = 9 Hz), 11,58 (s, 1H, 9,01 (d, 1H, J = 9 Hz), 8,76 (s, 1H, 8,13 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,60 (m, 3H), 7,35 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 3,43 (s, 2H), 2,33 (s, 4H), 1,49 (m, 4H), 1,39 (m, 2H); HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{23}H_{22}N_4O_2$ 387,18156, encontrado 387,18121 $(M+H)^{+1}$.

Análise para $C_{23}H_{22}N_4O_{2,0,2}5\ CHCl_3$:

Calculado: C, 67,07; H, 5,40; N, 13,46.

Encontrado: C, 65,63; H, 5,05; N, 13,87.

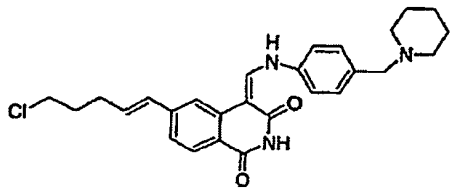


Exemplo 111

(4Z)-6-(4-clorofenil)-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 95, 250 mg (79%) de um sólido amarelo são obtidos a partir de 300 mg (0,68 mmol) de (4*Z*)-6-bromo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3

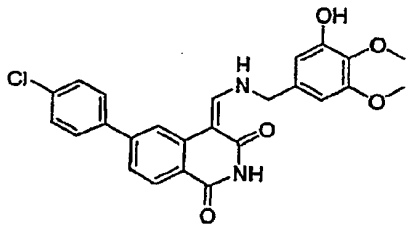
(2*H*,4*H*)-diona e ácido 4-cloro fenil borônico (214,0 mg, 1,36 mmol); pf. 204-205°C. MS (ESI) *m/z* 464,90 (M+1).



Exemplo 112

(4Z)-6-[(1E)-5-cloropent-1-enil]-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 95, 100 mg (32%) de um sólido amarelo são obtidos a partir de 300 mg (0,68 mmol) de (4*Z*)-6-bromo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e ácido (1E)-5-cloropent-1-enil borônico (202,04 mg, 1,36 mmol); pf. 268-269°C. MS (ESI) *m/z* 464,0 (M+1).

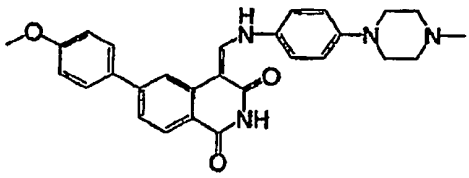


Exemplo 113

(4Z)-6-(4-clorofenil)-4-{[(3-hidróxi-4,5-dimetoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 95, 250 mg (79%) de um sólido verde são obtidos a partir de 300 mg (0,68 mmol) do exemplo 78 ((4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4,5-dimetoxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-

1,3(2H,4H-diona) e ácido 4-clorofenil borônico (216,56 mg, 1,38 mmol); pf. 240-241°C. MS (ESI) *m/z* 464,11 (M-1).



Exemplo 114

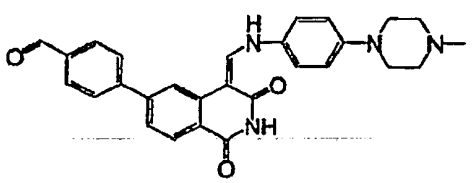
(4Z)-6-(4-metoxifenil)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,11 g (37,1% de rendimento) de um sólido marrom é obtido a partir de 0,3 g (0,68 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}-metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,155 g (1,02 mmol) de ácido 4-metoxifenil borônico, 0,0623 g (0,068 mmol) de tris(dibenzildenoacetona)-dipaládio(O), 0,041 g (0,136 mmol) de 2-(di-t-butil-fosfino)-bifenila, 0,144 g (1,36 mmol) de carbonato de sódio e 5 mL de 80% de solução N,N-dimetilformamida (DMF)/H2A: pf. 224-225°C, MS (ESI) *m/z* 469,3 $(M+H)^{+1}$

Análise para $C_{28}H_{28}N_4O_3$. (0,67 H_2O)

Calculado: C, 69,98; H, 6,15; N, 11,66

Encontrado: C, 69,75; H, 5,97; N, 11,31



Exemplo 115

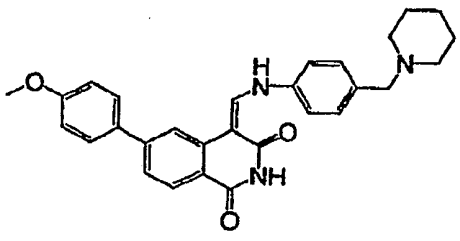
4-[(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il]benzaldeído

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,054 g (10,2% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido a partir de 0,5 g (1,13 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}-metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,25 g (1,7 mmol) de ácido 4-formilfenilborônico, 0,10 g (0,113 mmol) de tris(dibenzildeno-acetona)-dipaládio(O), 0,067 g (0,226 mmol) de 2-(di-t-butil-fosfino)-bifenila, 0,24 g (2,26 mmol) de carbonato de sódio e 6 mL de 80% de solução N,N-dimetilformamida (DMF)/H2A: pf. 152-153°C, MS (ESI) *m/z* 467,2 $(M+H)^{+1}$

Análise para $C_{28}H_{26}N_4O_3$. (0,67 H_2O)

Calculado: C, 70,28; H, 5,76; N, 11,71

Encontrado: C, 70,09; H, 5,62; N, 12,10



Exemplo 116

(4Z)-6-(4-metoxifenil)-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

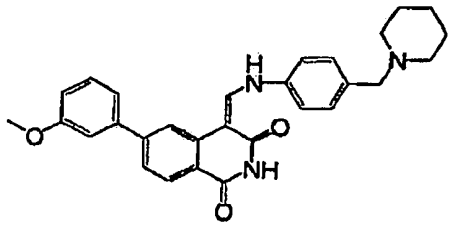
Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,12 g (22,6% de

rendimento) de um sólido amarelo é obtido a partir de 0,5 g (1,136 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil) fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,26 g (1,7 mmol) de ácido 4-metoxifenil borônico, 0,10 g (0,14 mmol) de tris(dibenzildeno-acetona)-dipaládio(O), 0,068 g (0,28 mmol) de 2-(di-t-butil-fosfino)-bifenila, 0,25 g (2,27 mmol) de carbonato de sódio e 6 mL de 80% de solução N,N-dimetilformamida (DMF)/H2A: pf. 168-169 °C, MS (ESI) *m/z* 468,2 $(M+H)^{+1}$

Análise para $C_{29}H_{29}N_3O_3$. (1,2 H_2O)

Calculado: C, 71,20; H, 6,47; N, 8,59

Encontrado: C, 70,81; H, 0,66; N, 8,52



Exemplo 117

(4Z)-6-(3-metoxifenil)-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

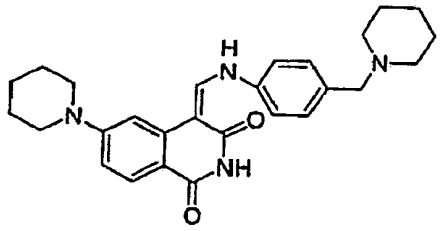
Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno) -6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,096 g (18,1% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido a partir de 0,5 g (1,136 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil) fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (14), 0,26 g (1,7 mmol) de ácido 3-metoxifenil borônico, 0,10 g (0,14 mmol) de tris(dibenzildeno-acetona)-dipaládio(O), 0,068 g (0,28 mmol) de 2-(di-t-butil-fosfino)-bifenila, 0,25

g (2,27 mmol) de carbonato de sódio e 6 mL de 80% de solução N,N-dimetilformamida (DMF)/H2A: pf. 169-170 °C, MS (ESI) *m/z* 468,3 $(M+H)^{+1}$

Análise para $C_{29}H_{29}N_3O_3$. (0,2 H_2O)

Calculado: C, 73,78; H, 6,30; N, 8,90

Encontrado: C, 73,62; H, 6,33; N, 8,55

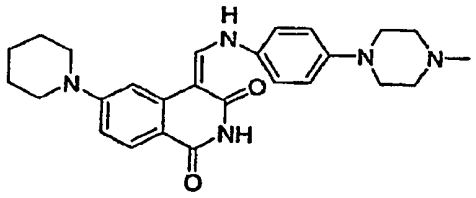


Exemplo 118

(4Z)-6-piperidin-1-il-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Uma mistura de 300 mg (0,68 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (O) ($Pd_2(dba)_3$) (118,30 mg, 0,129 mmol), cloreto de 1,3-bis(2,6-di-isopropilfenil)imidazólio (Ipr.HCl) 78,04 (0,184 mmol), *t*-butóxido de potássio, (194,41 mg, 1,36 mmol), e piperidina (200 mg, 2,04 mmol) é colocada em um frasco de três gargalos. Sob N_2, N,N-dimetilformamida (8 ML) é adicionado, e a mistura é em seguida agitada em um banho de óleo pré-aquecido 100°C por 45 minutos. Após resfriamento, a mistura é tratada com CH_2Cl_2 e filtrada através de celite. Após evaporar todos os solventes, o resíduo é dissolvido em cloreto de metileno, lavado três vezes com solução de bicarbonato de sódio, seco sobre sulfato de magnésio e evaporado. O resíduo amarelo oleoso é purificado por

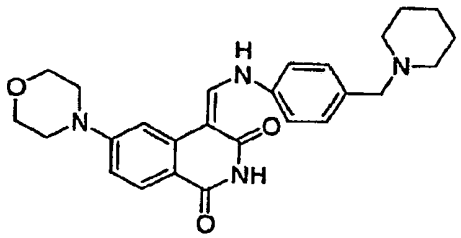
cromatografia de camada delgada preparativa (5:95 = metanol: cloreto de metileno), para dar um sólido amarelo 80 mg (25% de rendimento); pf. 211-212°C. MS (ESI) *m/z* 464,0 (M+1).



Exemplo 119

(4Z)-6-piperidin-1-il-4-({[4-(metilpiperzin-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 118, 70 mg (23% de rendimento) de um sólido amarelo são obtidos a partir de 300 mg (0,68 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e piperidina (200 mg, 2,04 mmol); pf. 223-224°C. MS (ESI) *m/z* 445,56 (M+1).

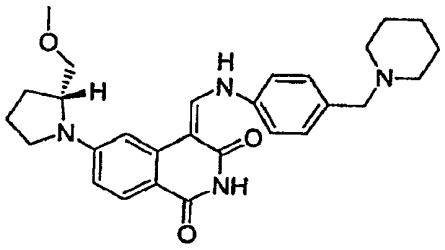


Exemplo 120

(4Z)-6-morfolin-4-il-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 118, 95 mg (31% de rendimento) de um sólido amarelo são obtidos a partir de 300 mg (0,68 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)

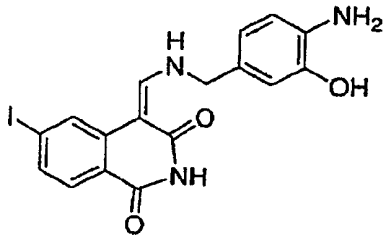
isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e morfolina (178 mg, 2,04 mmol); pf. 216-217°C. MS (ESI) *m/z* 446,55 (M+1).



Exemplo 121

(4Z)-6-[(2R)-2-(metoximatil)pirrolidin-1-il]-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 118, 120 mg (37% de rendimento) de um sólido amarelo são obtidos a partir de 300 mg (0,68 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e (2R)-2-metoximetil-pirrolidina 234,95 mg (2,04 mmol); pf. 135-136°C. MS (ESI) *m/z* 474,60 (M+1).

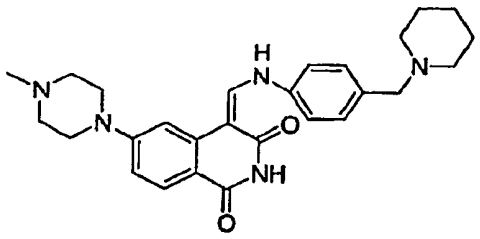


Exemplo 122

(4Z)-4-{[(4-amino-3-hidroxibenzil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 46, 200 mg de amarelo-sólido marrom (60% de rendimento) são obtidos a partir de 250 mg (0,76 mmol) de 6-

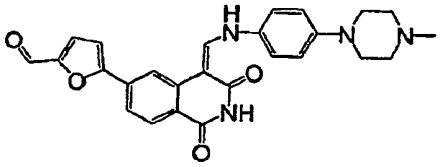
iodo-4-metoxmetileno-isoquinolina-4H-1,3-diona e 2-amino-5-(aminometil)fenol (160,43 mg, 0,76 mmol); pf. 250-251°C. MS (ESI) *m/z* 435,22 (M+1).



Exemplo 123

(4Z)-6-[(4-metil-piperizin-1-il]-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 118, 90 mg (29% de rendimento) de um sólido amarelo são obtidos a partir de 300 mg (0,68 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 4-metil-piperazina 204,41 mg (2,04 mmol); pf. 192-193°C. MS (ESI) *m/z* 459,59 (M+1).



Exemplo 124

5-[(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]-2-furaldeído

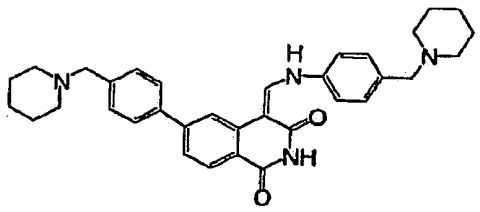
Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,36 g (36% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido a partir de 1,00 g (2,27 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-

il)fenil]amino}-metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,38 g (2,72 mmol) de ácido 2-formilfuran-5-borônico, 0,20 g (0,227 mmol) de tris(dibenzildeno-acetona)-dipaládio(O), 0,135 g (0,534 mmol) de 2-(di-t-butil-fosfino)-bifenila, 0,5 g (5,34 mmol) de carbonato de sódio e 6 mL de 80% de solução N,N-dimetilformamida (DMF)/H2A: pf. 218-220 °C, MS (ESI) *m/z* 457,2 $(M+H)^{+1}$

Análise para $C_{26}H_{24}N_4O_4$. (0,57 H_2O)

Calculado: C, 66,90; H, 5,43; N, 12,00

Encontrado: C, 66,86; H, 5,38; N, 12,13



Exemplo 125

6-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-4-[(4-piperidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

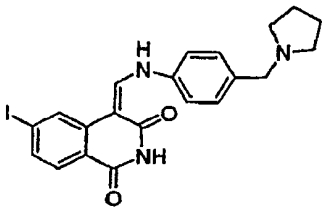
Uma solução de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (14) (0,40 g, 0,90 mmol) em 5 mL de *N,N'*-dimetilformamida é adicionada a 1-(4-tributilstananil-benzil)-piperidina (0,60 g, 1,35 mmol) e 0,03 g (0,045 mmol) de diclorobis (trifenilfosfino)-paládio(II). O frasco é selado com um septo de borracha, desgaseificado e fluxado com gás nitrogênio três vezes. A mistura da reação é aquecida a 110°C sob N_2. Espectroscopia de massa sugeriu o término da reação após 2 horas. A mistura da reação é concentrada para dar um resíduo marrom escuro. A purificação é realizado por

cromatografia de florisila usando um solução MeOH 10%/$CHCl_3$ como o solvente de eluição para gerar 0,045 g (9,87% de rendimento) de um sólido amarelo: pf. 159-160 °C; MS (ESI) *m/z* 455,2 $(M+H)^{+1}$

Análise para $C_{34}H_{38}N_4O_2$

Calculado: C, 50,29; H, 4,40; N, 7,65

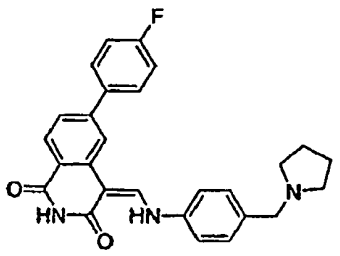
Encontrado: C, 49,89; H, 4,17; N, 7,49



Exemplo 126

4Z)-6-iodo-4-({[4-(pirrolidin-1-ilmetil) fenil}amino)metileno]isoquinolin-1,3(2H,4H)-diona

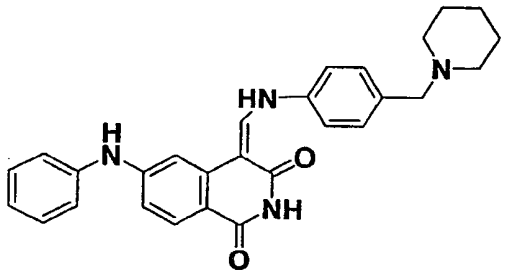
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 200 mg (56% de rendimento) de um sólido amarelo são obtidos a partir de 250 mg (0,76 mmol) de 6-iodo-4-metoximetileno-isoquinolina-4H-1,3-diona e 4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamina 133,96 mg (0,76 mmol), (preparado similarmente à 4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina); pf. 186-187°C. MS (ESI) *m/z* 473,31 (M+1).



Exemplo 127

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-({[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 95, 80 mg (27%) de um sólido amarelo são obtidos a partir de 300 mg (0,68 mmol) do exemplo 126 e ácido 4-fluorfenil borônico (214,0 mg, 1,36 mmol); pf. 152-153°C. MS (ESI) *m/z* 443,51 (M+1).

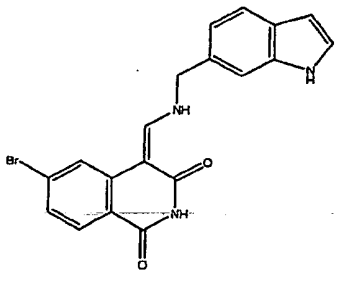


Exemplo 128

(4Z)-6-anilino-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 118, o composto título é obtido como um sólido amarelo (70% de rendimento) a partir de 6-bromo-4-[(4-piperidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona e anilina.

MS (ESI) *m/z* 453,22 (M+1).

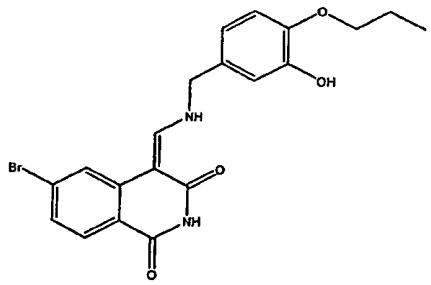


Exemplo 129

(4Z)-6-bromo-4-{[(1H-indol-6-ilmetil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Procedimento geral 1: Uma quantidade de 200 mg (1,30 mmol) de C-(1H-indol-6-il)-metilamina, é dissolvida em N,N-dimetilformamida (10 mL). 0,542 mL (3,9 mmol) de trietilamina é adicionado seguido por 366 mg (1,30 mmol) de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona. Após a mistura ser agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, água (2 mL) é adicionada e a mistura da reação é agitada por 60 minutos. O precipitado é filtrado e lavado diversas vezes com éter anidro. O material bruto é purificado por cromatografia líquida de alto desempenho para dar 45 mg de um sólido rosa. MS (ESI) *m/z* 396,1 (M+1).

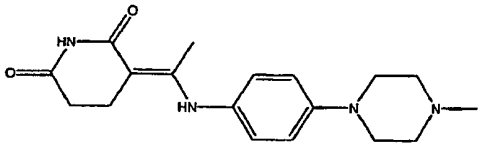
De acordo com procedimento geral 1, uma quantidade de 100 mg (0,35 mmol) de C-(1H-indol-4-il)-metilamina, é dissolvida em N,N-dimetilformamida (5 ML). 106 µl (1,05 mmol) de trietilamina são adicionados seguido por 52 mg (0,35 mmol) de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona. Após a mistura ser agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, água (2 mL) é adicionada e a mistura da reação é agitada por 60 minutos. O precipitado é filtrado e lavado diversas vezes com éter anidro para dar um sólido vermelho. O sólido bruto é em seguida purificado por cromatografia líquida de alto desempenho para dar 7 mg de um sólido rosa. MS (ESI) *m/z* 396,2 (M+1).



Exemplo 130

(4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

De acordo com o procedimento geral do exemplo 129, uma quantidade de 100 mg (0,55 mmol) de 5-(aminometil)-2-propoxifenol é dissolvida em N,N-dimetilformamida (5 ML). 228 µl (1,65 mmol) de trietilamina são adicionados seguido por 171 mg (0,607 mmol) de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona. Após a mistura ser agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, água (3 mL) é adicionada e a mistura da reação é agitada por 3 horas. O precipitado é filtrado e lavado diversas vezes com éter anidro. O sólido bruto é em seguida purificado por cromatografia líquida de alto desempenho para dar 67 mg de um sólido branco. MS (ESI) *m/z* 430,8 (M+1).



Exemplo 131

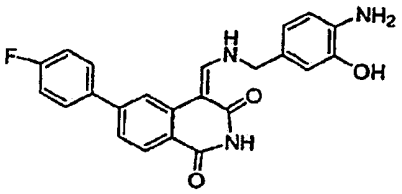
(3Z)-3-(1-{[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}etilideno)piperidina-2,6-diona

Seguindo o procedimento de Kato e Noda (Chem. Pharm. Bull. Jpn 22, 12, 2947-2952, 1974), a uma solução de etóxido de sódio 0,6 M (50 mL, 30 mmol) é adicionado

acetoacetamida (3,5 g, 35 mmol), seguido por acrilato de etila (3,2 mL, 30 mmol). Após 10 minutos de agitação à temperatura ambiente um volume adicional de etanol (40 mL) é adicionado. A mistura da reação é agitada à temperatura ambiente por uma semana, em seguida neutralizada a pH 7 pela de adição de solução de ácido clorídrico aquosa 10%. A mistura finalizada é em seguida concentrada sob baixa pressão para dar uma suspensão branca. A suspensão é particionada entre acetato de etila e água. A fase aquosa é extraída 3 x com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio saturada aquosa, secos sobre anidro sulfato de sódio, decantados, e concentrados sob baixa pressão para dar um óleo escuro (1,0 g), que é purificado por cromatografia flash (acetato de etila/hexanos 50%) para dar (3Z)-3-(1-hidroxietilideno)-piperidina-2,6-diona como um pó branco.

A uma suspensão de 4-(4-metil-1-piperazinil)-benzenamina (43 mg, 0,23 mmol) e (3Z)-3-(1-hidroxietilideno)-piperidina-2,6-diona (35 mg, 0,23 mmol) em etanol absoluto (1,5 mL) é adicionado hidrogeno cloreto etanólico concentrado (2 gotas), que causou a precipitação de um sólido branco. A mistura é aquecida em um banho de óleo a 65°C por 20 minutos. Em seguida N,N-dimetilformamida (0,4 mL) é adicionado à mistura e a temperatura do banho de óleo é aumentada até 70°C. Um volume adicional de N,N-dimetilformamida (0,6 mL) é adicionado e a temperatura do banho de óleo é aumentada até 135°C, em cujo ambiente é agitada por 30 minutos. A mistura é agitada por toda a noite

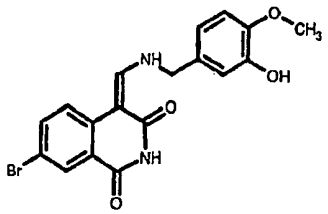
a 130°C. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura da reação semi-sólida é triturada com metanol. O sólido que é formado é coletado por filtração e lavado com éter dietílico, água, e metanol para dar (3Z)-3-(1-{[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}etilideno)piperidina-2,6-diona na forma de um sólido bege claro.



Exemplo 134

(4Z)-4-{[(4-amino-3-hidroxibenzil)amino]metileno}-6-(4 fluorfenil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 95, 80 mg de um sólido marrom (39% de rendimento) são obtidos a partir de 200 mg (0,52 mmol) (4Z)-4-{[(4-amino-3-hidroxibenzil)amino]metileno}-6-bromoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e ácido 4-fluorfenil borônico 215,57 mg, (1,55 mmol); pf. 227-228°C. MS (ESI) *m/z* 404,3 $(M+1)^+$.

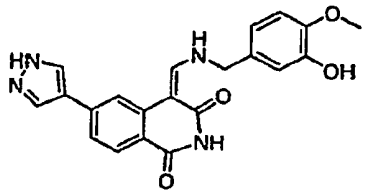


Exemplo 135

(4Z)-7-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 46, 150 mg (52%) rendimento de um sólido marrom são obtidos a partir de 200 mg (0,71 mmol) de (4*E*)-7-bromo-

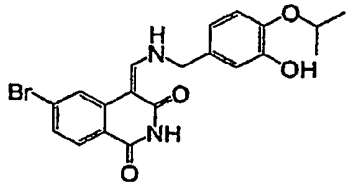
4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 3-hidróxi-4-metóxi-benzilamina); pf. 297-298°C. MS (ESI) *m/z* 403,13 (M+1).



Exemplo 136

(4Z)-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}-6-(1H-pirazol-4- il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 95, 200 mg de um sólido verde (82% de rendimento) são obtidos a partir de 250 mg (0,62 mmol) (4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 4-(4,45,5-tetrametil-1,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, 361,26 mg (1,86 mmol); pf. 252-253°C. MS (ESI) *m/z* 390,3 (M+1)



Exemplo 137

(4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-isopropoxibenzil) amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

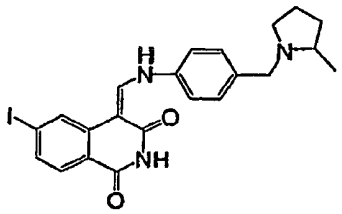
A uma solução de (4Z)-6-bromo-4-{[(3,4-diidroxi-benzil)-amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,74 g, 1,9 mmol) em 5 mL de *N,N'*-dimetilformamida são adicionados 2-iodopropano (0,19 mL, 1,9 mmol) e 0,52 g (3,8 mmol) de

carbonato de potássio. A mistura da reação é aquecida a 70°C sob N_2. Espectroscopia de massa indicou o término da reação após 3,5 horas. A mistura da reação é filtrada através de uma almofada de celite, e água é adicionada para dar um precipitado. Ela é filtrada e lavada sucessivamente com MeOH, Et_2O e hexano, seca em forno (60 °C) por toda a noite para disponibilizar 0,58 g (70,7% de rendimento) de um sólido castanho: pf. 212-213°C; MS (ESI) *m/z* 431,2 e 433,2 $(M+H)^{+1}$

Análise para $C_{20}H_{19}BrN_2O_4$. (1,6 H_2O)

Calculado: C, 52,21; H, 4,86; N, 0,69

Encontrado: C, 51,86; H, 4,42; N, 6,21



Exemplo 138

(4Z)-6-iodo-4-[({4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

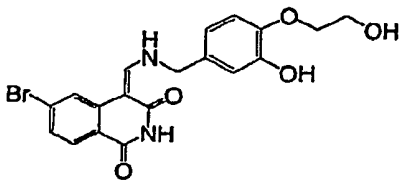
A uma solução de 0,2 g (0,61 mmol) de (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona em 2 mL de *N,N'*-dimetilformamida é adicionado {4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenil}amina (0,14 mL, 0,73 mmol). A mistura da reação é aquecida a 100°C sob N_2. Espectroscopia de massa sugeriu o término de reação após 45 min. A mistura da reação é concentrada sob vácuo de alta pressão. Purificação é realizado por cromatografia de sílica gel usando MeOH/$CHCl_3$ 5% como um solvente. A concentração da camada orgânica

contendo produto disponibilizou 0,043 g (14,5% de rendimento) de um sólido amarelo: pf. 157-158 °C; MS (ESI) *m/z* 488,4 $(M+H)^{+1}$

Análise para $C_{22}H_{22}IN_3O_2$

Calculado: C, 54,22; H, 4,55; N, 8,62

Encontrado: C, 53,55; H, 4,63; N, 8,33



Exemplo 139

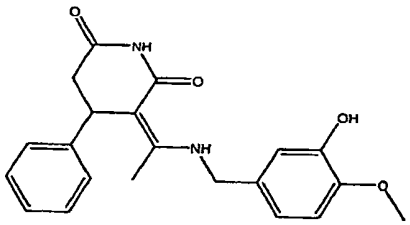
(4Z)-6-bromo-4-({[3-hidróxi-4-(2-hidroxietóxi)benzil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-isopropoxibenzil)amino] metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,41 g (73,7% de rendimento) de um sólido castanho é obtido a partir de 0,5 g (1,29 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-{[(3,4-diidroxibenzil)amino] metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,10 mL (1,29 mmol) de 2-iodoetanol, e 0,36 g (2,58 mmol) de carbonato de potássio: pf. 166-167 °C; MS (ESI) *m/z* 431,1 e 433,0 $(M+H)^{+1}$

Análise para $C_{18}H_{15}BrN_2O_4$. $(0,5\ H_2O)$

Calculado: C, 51,60; H, 4,10; N, 6,33

Encontrado: C, 51,58; H, 4,11; N, 6,30

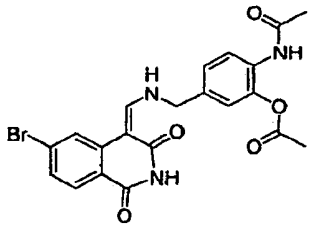


Exemplo 140

(3Z)-3-{1-[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]etilideno}-4-fenilpiperidina-2,6-diona

Seguindo o procedimento de Kato and Noda (Chem. Pharm. Bull. Jpn 22, 12, 2947-2952, 1974), a uma solução de etóxido sódio 0,6 M (50 mL, 30 mmol) é adicionado acetoacetamida (3,5 g, 35 mmol), seguido por cinamato de metila (4,9 mL, 30 mmol). Após 10 minutos de agitação à temperatura ambiente um volume adicional de etanol (40 mL) é adicionado. A mistura da reação é agitada à temperatura ambiente por três semanas, em seguida neutralizada a pH 7 pela adição de solução de ácido clorídrico aquosa 10%. A mistura finalizada é em seguida concentrada sob baixa pressão para dar uma suspensão branca. A suspensão é particionada entre acetato de etila e água. A fase aquosa é extraída três vezes com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio saturada aquosa, secos sobre anidro sulfato de sódio, decantados, e concentrados sob baixa pressão para dar uma suspensão branca, que é triturada com etanol quente e em seguida resfriada em congelador. O sólido branco é coletado por filtração Buchner, lavado com etanol, e seco sob vácuo para dar (3Z)-3-(1-hidroxietilideno)-4-fenilpiperidina-2,6-diona na forma de um pó branco (1,2 g, 17%).

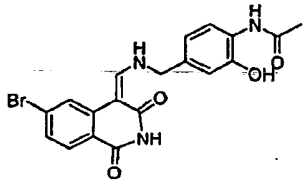
A uma suspensão de (3Z)-3-(1-hidroxietilideno)-4-fenilpiperidina-2,6-diona (0,12 g, 0,52 mmol) e 5-(aminometil)-2-metoxifenol (98 mg, 0,52 mmol) em etanol absoluto (5 mL) é adicionado acetato de sódio (0,75 mmol). A mistura é aquecida a refluxo por toda a noite e em seguida resfriada naturalmente até a temperatura ambiente. O solvente é evaporado sob baixa pressão e o resíduo é triturado com éter dietílico. O sólido é coletado, lavado com éter dietílico, água, e metanol, e seco sob vácuo para dar (3Z)-3-{1-[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]etilideno}-4-fenilpiperidina-2,6-diona na forma de um pó branco (0,17 g, 88%). MS (ES^+): 367,4 $(M+H)^+$



Exemplo 141

Acetato de 2-(acetilamino)-5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H- 'ilideno)metil]amino}metil) fenila

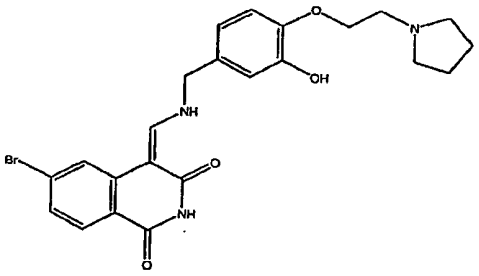
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 69, 450 mg (99% de rendimento) de um sólido marrom são obtidos a partir de 500 mg (1,29 mmol) de (4Z)-4-{[(4-amino-3-hidroxibenzil)amino]metileno}-6-bromoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, e anidrido acético 529,42mg (5,16mmol); pf. 264-265°C. MS (ESI) *m/z* 472,1 $(M-1)^-$.



Exemplo 142

N-[4-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)-2-hidroxifenil]acetamida

Uma quantidade de 200 mg (0,74 mmol) de 2-(acetilamino)-5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-'ilideno)metil]amino}metil)acetato de fenila é agitada em *N,N*-dimetilformamida seguido pela adição de carbonato de potássio 176,7 mg (1,27 mmol). A mistura da reação é agitada à temperatura ambiente por 3 horas, e em seguida neutralizada com solução de hidrogeno cloreto 1 N a pH 7. O precipitado é filtrado e lavado com água e éter para dar um sólido marrom (150 mg, 83%); pf.: 252-253. MS (ESI) *m/z* 428 (M-1).

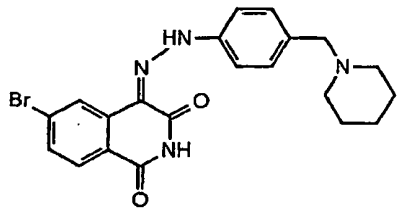


Exemplo 143

(4Z)-6-bromo-4-({[3-hidróxi-4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)benzil]amino}metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Uma quantidade de 33,5 mg (0,142 mmol) de 5-aminometil-2-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenol, é dissolvida em N,N-dimetilformamida (2 ML). 30 µl (0,213 mmol) de trietilamina são adicionados seguido por 20 mg (0,071 mmol) de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona. Após a mistura ser agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, água (2 mL) é adicionada e a mistura da reação é agitada por 60 minutos. O precipitado é filtrado e lavado

diversas vezes com éter anidro. O sólido bruto é em seguida purificado por cromatografia líquida de alto desempenho para dar 23 mg de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 486,3 (M+1).



Exemplo 144

Cloridrato de 6-bromo-4-[(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-hidrazono]-4H-isoquinolina-1,3-diona

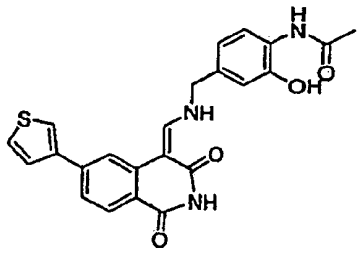
Uma solução de 4-piperidin-1-ilmetil-fenilamina (0,110 g, 0,580 mmol) em 1,12 mL de HCl concentrado é resfriada em um banho de sal gelado e tratada com 100 µL (0,040 g, 0,580 mmol) de $NaNO_2$ aquoso 40% por poucos minutos. Em um frasco separado, uma solução de 0,127 g (0,530 mmol) de homoftalimida em 3 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) é resfriada a 20°C. A solução de sal de diazônio é em seguida adicionada e a mistura é agitada a 25 °C por 6 horas. A reação é filtrada e o material insolúvel é lavado com um pequena quantidade de N,N-dimetilformamida (DMF). O precipitado remanescente é dissolvido em EtOH 90% e filtrado. Esta solução é evaporada e o resíduo é enlameado em poucos mL de EtOH 90%. Filtração, lavagem do sólido duas vezes com pequenos volumes de EtOH 90% e secagem *in vacuo* deu 0,212 g (76%) de um sólido amarelo: pf. 298-299°C (dec); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11,95 (s, 1H, 10,39 (s, 1H, 8,34 (s, 1H, 7,96 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,69 (m, 5H), 4,25 (d, 2H, *J* = 4,77 Hz), 3,34 (s, 1H, 2,83 (s(br), 2H), 1,77 (m, 5H), 1,21

(s(br), 1H; HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{21}H_{21}BrN_4O_2$ 441,09207, encontrado 441,09244 $(M+H)^{+1}$.

Análise para $C_{21}H_{21}BrN_4O_2$. HCl . H_2O:

Calculado: C, 51,24; H, 4,84; N, 11,38.

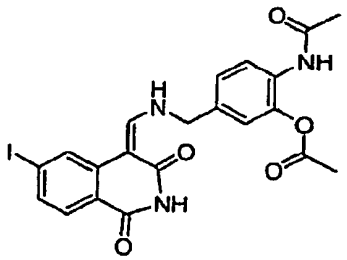
Encontrado: C, 51,37; H, 4,87; N, 11,31.



Exemplo 145

N-[4-({[(Z)-(1,3-dioxo-6-tien-3-il-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-'ilideno)metil]amino}metil)-2-hidroxifenil]acetamida

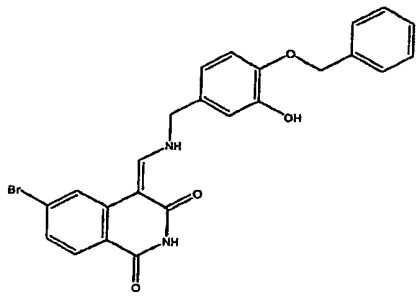
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 95, 250 mg de um sólido marrom (91% de rendimento) são obtidos a partir de 300 mg (0,64 mmol) acetato de '2-(acetilamino)-5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-'ilideno)metil]amino}metil) fenila e ácido 3-tiofino borônico 162,66 mg, (1,27 mmol).; pf. 286-287°C. MS (ESI) *m/z* 443,1 $(M+1)^+$.



Exemplo 146

Acetato de 2-(acetilamino)-5-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-'ilideno)metil]amino}metil) fenila

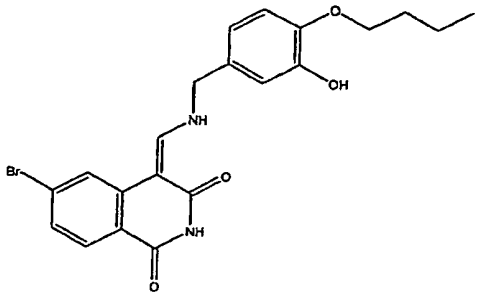
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 69, 300 mg (84% de rendimento) de um sólido marrom são obtidos a partir de 300 mg (0,69 mmol) de (4Z)-4-{[(4-amino-3-hidroxibenzil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e anidrido acético 422,28 mg (4,14 mmol); pf.: 264-265°C. MS (ESI) *m/z* 520,0 $(M+1)^+$.



Exemplo 147

(4Z)-4-({[4-(benziloxi)-3-hidroxibenzil]amino}metileno)-6-bromoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

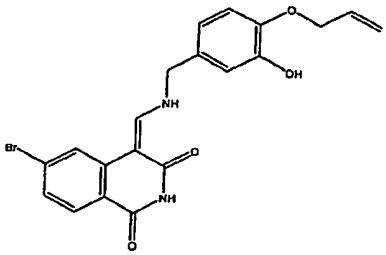
A uma solução de brometo de benzila (33,0 µl, 0,28 mmol) e iodeto de tetrabutilamônio (104 mg, 0,283 mmol) em N,N-dimetilformamida anidro (2 ML) é adicionado carbonato de potássio (207 mg, 1,5 mmol). A mistura é agitada à temperatura ambiente e (4Z)-6-bromo-4-{[(3,4-diidroxibenzil) amino] metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (100 mg, 0,26 mmol) é adicionado. Após a mistura ser agitada a 65°C por 30 minutos, a mistura resultante é concentrada e o resíduo é em seguida particionado entre água (20 mL) e acetato de etila (20 mL). A camada orgânica é em seguida seca e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho para dar 22 mg de um sólido branco. MS (ESI) *m/z* 478,9 (M+1).



Exemplo 148

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-butóxi-3-hidroxibenzil) amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

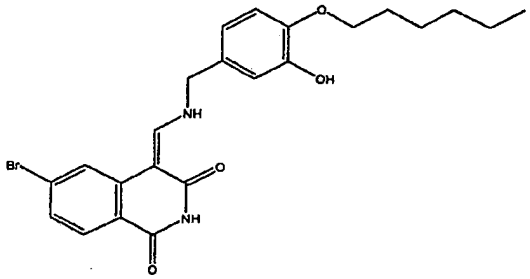
A uma solução de 1-bromobutano (30,4 µl, 0,28 mmol) e iodeto de tetrabutilamônio (104 mg, 0,283 mmol) em N,N-dimetilformamida anidro (2 ML) é adicionado carbonato de potássio (207 mg, 1,5 mmol). A mistura é agitada à temperatura ambiente e (4Z)-6-bromo-4-{[(3,4-diidroxibenzil) amino] metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (100 mg, 0,26 mmol) é adicionado. Após a mistura ser agitada a 65 °C por 30 minutos, a mistura resultante é concentrada e o resíduo é em seguida particionado entre água (20 mL) e acetato de etila (20 mL). A camada orgânica é em seguida seca e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho para dar 43 mg de um sólido branco. MS (ESI) *m/z* 444,1 (M+1).



Exemplo 149

(4Z)-4-({[4-(aliióxi)-3-hidroxibenzil]amino}metileno)-6-bromoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

A uma solução de iodeto de alila (25,6 µl, 0,28 mmol) e iodeto de tetrabutilamônio (104 mg, 0,283 mmol) em N,N-dimetilformamida anidro (2 ML) é adicionado carbonato de potássio (207 mg, 1,5 mmol). A mistura é agitada à temperatura ambiente e (4Z)-6-bromo-4-{[(3,4-diidroxibenzil)amino] metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (100 mg, 0,26 mmol) é adicionado. Após a mistura ser agitada a 65 °C por 30 minutos, a mistura resultante é concentrada e o resíduo é em seguida particionado entre água (20 mL) e acetato de etila (20 mL). A camada orgânica é em seguida seca e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho para dar 36 mg de um sólido branco. MS (ESI) *m/z* 428,6 (M+1).

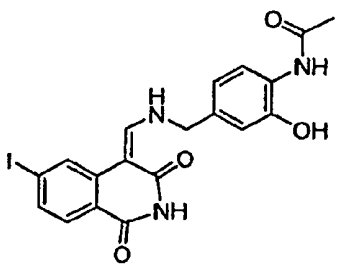


Exemplo 150

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(helilóxi)-3-hidroxibenzil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

A uma solução de 1-bromoexano (40,0 µl, 0,28 mmol) e iodeto de tetrabutilamônio (104 mg, 0,283 mmol) em N,N-dimetilformamida anidro (2 ML) é adicionado carbonato de potássio (207 mg, 1,5 mmol). A mistura é agitada à temperatura ambiente e (4Z)-6-bromo-4-{[(3,4-diidroxibenzil) amino] metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (100 mg, 0,26 mmol) é adicionado. Após a mistura ser agitada a 65 °C por 30 minutos, a mistura resultante é concentrada e o resíduo é em

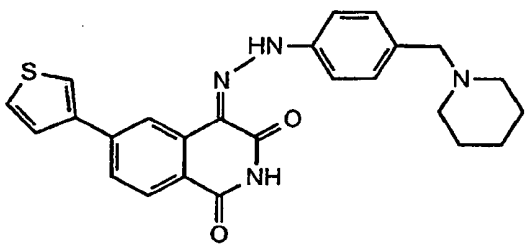
seguida particionado entre água (20 mL) e acetato de etila (20 mL). A camada orgânica é em seguida seca e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho para dar 35 mg de um sólido branco. MS (ESI) *m/z* 472,5 (M+1).



Exemplo 151

N-[2-hidróxi-4-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-'ilideno)metil]amino}metil)fenil]acetamida

Usando o procedimento descrito para a preparação de N-[4-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)-2-hidroxifenil]acetamida, 150 mg (84% de rendimento) de um sólido marrom claro são obtidos a partir de 200 mg (0,39 mmol) de acetato de 2-(acetilamino)-5-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H- ilideno)metil]amino}metil) fenila, e carbonato de potássio 10,69 mg (1,16 mmol); pf.: 345-346°C. MS (ESI) *m/z* 478,2 $(M+1)^+$.



Exemplo 152

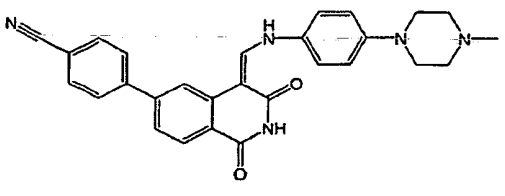
4-[(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-hidrazono]-6-tiofen-3-il-4H-isoquinolina-1,3-diona

Os reagentes seguintes foram colocados em um RBF de 3 gargalos de 25 mL com uma entrada de N_2 e uma saída a vácuo: 0,200 g (0,418 mmol) do exemplo 144, 0,080 g (0,627 mmol) de ácido 3-tiofenoborônico, 0,0249 g (0,0836 mmol) de $Ph_2P(t\text{-}Bu)_2$, 0,136 g (1,28 mmol) de Na_2CO_3, 2,1 mL de N,N-dimetilformamida(DMF) e 0,51 mL de H_2O. O vaso é evacuado e recarregado com N_2 (6 X) e 0,040 g (0,0397 mmol) de $Pd_2(dba)_3$ é adicionado. A mistura é aquecida a 125°C por 1,5 hora. Ela é em seguida diluída com N,N-dimetilformamida (DMF) e filtrada, o material insolúvel é lavado com N,N-dimetilformamida (DMF) e o filtrado é evaporado. O produto bruto é dissolvido novamente em MeOH em $CHCl_3$ 8% e filtrada através de Magnesol. O eluente amarelo é coletado e evaporado. O resíduo é fervido com MeOH e o produto cristalino é coletado. Após lavagem adicional com MeOH e Et_2O e secagem *in vacuo*, é obtido 0,070 g (38%) de cristais laranja amarelado: pf. 164-168°C (dec); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 11,8 (s, 1H, 8,41 (s, 1H, 8,21 (s, 1H, 8,06 (d, 1H, J = 8,16 Hz), 7,86 (d, 2H, *J* = 8,16 Hz), 7,75 (s, 2H), 7,59 (d, 2H, *J* = 8,22 Hz), 7,35 (d, 2H, *J* = 8,22 Hz), 3,43 (s, 2H), 2,33 (s(br), 2H), 1,40 (m, 6H); HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{25}H_{24}N_4O_2S$ 445,16928, encontrado 445,16907 $(M+H)^{+1}$.

Análise para $C_{25}H_{24}N_4O_2S$:

Calculado: C, 67,54; H, 5,44; N, 12,60.

Encontrado: C, 68,99; H, 5,76; N, 11,27.



Exemplo 153

4-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-benzonitrila

Etapa 1:

A uma suspensão de 6-bromo-4H-isoquinolina-1,3-diona (1,0 g, 4,15 mmol) em 8,7 mL de uma mistura 4:1 de anidrido acético e N,N-dimetilformamida, respectivamente, é adicionado trimetilortoformato (940 µL, 8,6 mmol). A mistura da reação é agitada em um bloco de aquecimento a 125°C por 1 hora. Mediante resfriamento até a temperatura ambiente, o produto foi precipitado. O precipitado é em seguida separado por filtração, rinsado com quantidades abundantes de éter, e seco sob vácuo para render 1,0 g de 6-bromo-4-metoximeti-leno-4H-isoquinolina-1,3-diona.

HPLC: Rt = 2,02 minutos; MS 282,0 [M+H].

Etapa 2:

A uma suspensão de 6-bromo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona bruto (423 mg, 1,5 mmol) em N,N-dimetilformamida (3 mL) é adicionado 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (290 mg, 1,5 mmol). A mistura da reação é agitada a 115 °C por 1,5 hora. Mediante resfriamento até a temperatura ambiente e a adição de 2 mL de água, o produto precipitou. O precipitado é em seguida separado por filtra-ção, lavado com água, e seco para render 0,5 g de bruto 6-bromo-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona, que é usado como tal para a reação seguinte.

HPLC: Rt = 1,69 minutos; MS 440,0 [M-H].

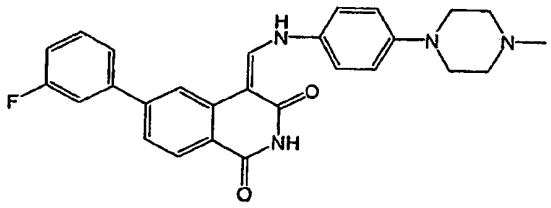
Etapa 3:

A uma suspensão de 6-bromo-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona (221 mg, 0,5 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 mL) é adicionado ácido 4-cianofenil borônico (88 mg, 0,6 mmol), seguido por 300 □L de carbonato de césio aquoso 2 M e tetraquis trifenilfosfino paládio (30 mg, 0,06 mmol). A mistura da reação é submetida a aquecimento de microondas a 180°C por 300 segundos. A mistura da reação é em seguida diluída com N,N-dimetilformamida e purificada por HPLC de fase reversa C18. O frações puras foram combinadas e concentradas para render 4-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-benzonitrila (68,4 mg).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): □ 2,6 (1H, d); 11,4 (1H, s); 9,0 (1H, d); 8,4 (1H, s); 8,12 (1H, d); 8,09 (2H, d); 8,0 (2H, d); 7,6 (1H, d); 7,5 (2H, d); 7,1 (2H, d); 3,7 (4H, dd); 3,1 (4H, dt); 2,9 (3H, s).

MS (ESI) *m/z* 464,1

HPLC: Rt = 1,79 minutos; MS 464,0 [M+H].



Exemplo 154

6-(3-flúor-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Etapa 1:

A uma suspensão de 6-bromo-4H-isoquinolina-1,3-diona (1,0 g, 4,15 mmol) em 8,7 mL de uma mistura 4:1 de anidrido acético e N,N-dimetilformamida, respectivamente, é adicionado trimetilortoformato (940 □L, 8,6 mmol). A mistura da reação é agitada em um bloco de aquecimento a 125 °C por 1 hora. Mediante resfriamento até a temperatura ambiente, o produto precipitou. O precipitado é em seguida separado por filtração, rinsado com quantidades abundantes de éter, e seco sob vácuo para render 1,0 g de 6-bromo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona.

HPLC: Rt = 2,02 minutos; MS 282,0 [M+H].

Etapa 2:

A uma suspensão de 6-bromo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona bruto (423 mg, 1,5 mmol) em N,N-dimetilformamida (3 mL) é adicionado 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (290 mg, 1,5 mmol). A mistura da reação é agitada a 115 °C por 1,5 hora. Mediante resfriamento até a temperatura ambiente e a adição de 2 mL de água, o produto precipitou. O precipitado é em seguida separado por filtração, lavado com água, e seco para render 0,5 g de bruto 6-bromo-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona, que é usado como tal para a reação seguinte.

HPLC: Rt = 1,69 min; MS 440,0 [M-H].

Etapa 3:

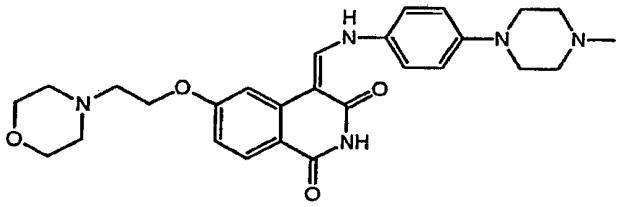
A uma suspensão de 6-bromo-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona (221 mg, 0,5 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 mL) é

adicionado ácido 3-fluorobenzeno borônico (84 mg, 0,6 mmol), seguido por 300 □L de 2 M carbonato de césio aquoso e tetraquis trifenilfosfino paládio (30 mg, 0,06 mmol). A mistura da reação é submetida a aquecimento por microondas a 180°C por 300 segundos. A mistura da reação é em seguida diluída com N,N-dimetilformamida e purificado por HPLC de fase reversa C18. As frações puras foram combinadas e concentradas para render 6-(3-flúor-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona (65,2 mg).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): □ 2,6 (1H, d); 11,3 (1H, s); 9,0 (1H, d); 8,3 (1H, s); 8,1 (1H, d); 7,8 (1H, d); 7,7 (1H, d); 7,6 (2H, m); 7,5 (2H, d); 7,3 (1H, t); 7,1 (2H, d); 3,7 (4H, dd); 3,1 (4H, dt); 2,9 (3H, s).

MS (ESI) *m/z* 457.

HPLC: Rt = 1,88 minutos; MS 457,0 [M+H].

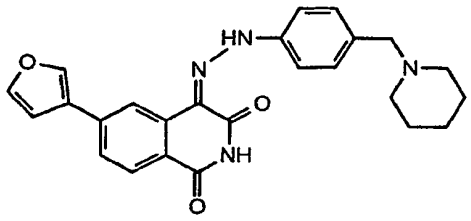


Exemplo 155

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Uma mistura de 4-metoximetileno-6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-4H-isoquinolina-1,3-diona (115 mg, 0,35 mmol), N,N-dimetilformamida (1 mL) e 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (66 mg, 0,35 mmol) é agitada e aquecida a 110 °C por uma hora, resfriada no refrigerador. A mistura da reação

é evaporada até a secura, absorvida em metanol em clorofórmio 5% e passada através de uma pequena almofada de Florisila eluindo com metanol em clorofórmio 5%. O eluato é evaporado *in vacuo* e tratado com éter, filtrado e seco para dar um sólido amarelo 72 mg (42%), pf. 142-143 °C; MS (ES+): m/z 492,2 (M + H).



Exemplo 156

6-furan-3-il-4-[(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-hidrazono]-4H-isoquinolina-1,3-diona

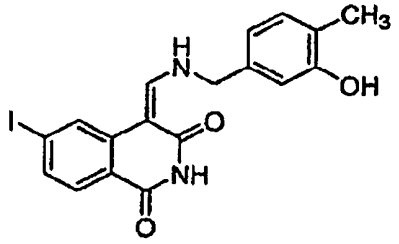
Os reagentes seguintes foram colocados em um frasco de base redonda de 3 gargalos de 25 mL com uma de entrada N_2 e uma saída de vácuo: 0,200 g (0,418 mmol) do exemplo 144, 0,070 g (0,627 mmol) de ácido furan-3-borônico, 0,136 g (1,28 mmol) de Na_2CO_3, 2,1 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) e 0,5 mL de H_2O. A vaso de reação é evacuado e cheio com N_2 (6 X) e em seguida protegido da luz. Tetraquistrifenilfosfino Pd (O) (0,048 g, 0,0418 mmol) é adicionado e a mistura é aquecida a 120°C por 4,5 horas. Mais 0,5 mL de N,N-dimetilformamida (DMF), 0,020 g de ácido borônico e 0,015 g do catalisador Pd foram adicionados e a mistura é aquecida por 3,5 horas. A reação é diluída com N,N-dimetilformamida (DMF), filtrada e o material insolúvel é bem lavado com N,N-dimetilformamida (DMF). O filtrado combinado e lavado foi evaporado e o resíduo é filtrado

através de Magnesol (MeOH 5% em $CHCl_3$). O eluente amarelo é coletado e evaporado. Este resíduo é enlameado com MeOH, coletado, lavado com pequenas quantidades de MeOH e Et_2O e seco para dar 0,115 g (64%) de cristais amarelos: pf. 223-225°C (dec); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 11,8 (s, 1H, 8,52 (s, 1H, 8,30 (s, 1H, 8,05 (d, 1H, J = 8,22 Hz), 7,86 (s, 1H, 7,76 (d, 1H, J = 8,13 Hz), 7,61 (d, 2H, *J* = 8,22 Hz), 7,35 (d, 2H, *J* = 8,22 Hz), 7,19 (s, 1H, 3,43 (s, 2H), 2,33 (s, 4H), 1,50 (s(br), 6H); HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{25}H_{24}N_4O_3$ 429,19212, encontrado 429,19164 $(M+H)^{+1}$.

Análise para $C_{25}H_{24}N_4O_3$. 0,3 H_2O:

Calculado: C, 69,19; H, 5,72; N, 13,08.

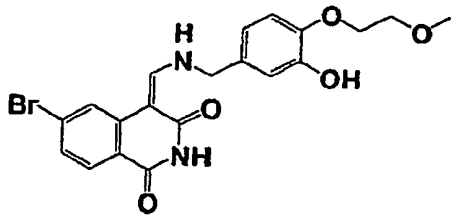
Encontrado: C, 68,83; H, 5,29; N, 12,67.



Exemplo 157

(4Z)-4-{[(4-metil-3-hidroxibenzil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-'1,3(2H,4H)-diona

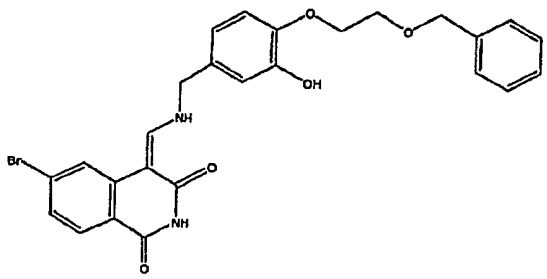
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 46, 120 mg (45%) rendimento de um sólido laranja são obtidos a partir de 200 mg (0,61 mmol) de (4*E*)-6-iodo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e hidrogeno cloreto de 5-aminometil-2-metil-fenol, 105,64 mg (0,61 mmol); pf. 312-313°C. MS (ESI) *m/z* 435,2 (M+1).



Exemplo 158

(4Z)-6-bromo-4-({[3-hidróxi-4-(2-etoxietóxi)benzil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

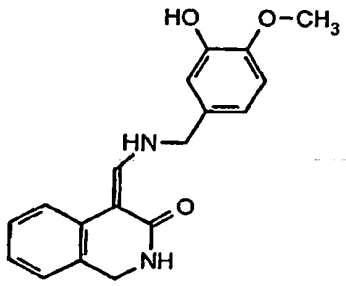
Uma quantidade de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0, 40 g, 1,42 mmol) em 5 mL de *N,N'*- dimetilformamida é adicionada 5-(aminometil)-2-(2-metoxietóxi)fenol (0,33 g, 1,70 mmol) e 0,44 mL (4,26 mmol) de trietilamina. A mistura da reação é aquecida à temperatura ambiente por toda a noite sob N_2. Espectroscopia de massa sugeriu o término de reação. A mistura da reação é subseqüentemente evaporada sob vácuo de alta pressão até um sólido marrom. O sólido é agitado em 5 mL de metanol por 10 minutos, em seguida filtrado, e lavado por sua vez com 100 mL de água, 100 mL de metanol, e éter e hexano para disponibilizar 0,48 g (76,2% de rendimento) de um sólido castanho: pf. 179-180°C; MS (ESI) *m/z* 447,0-449,0 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 159

(4*Z*)-4-[({4-[2-(benziloxi)etóxi]-4-hidroxibenzil}amino) metileno]-6-bromoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

Uma mistura de (4Z)-6-bromo-4-{[(3,4-diidroxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona (150,0 mg, 0,385 mmol), benzil-2-bromoetiléter (82,89 mg, 0,385 mmol), iodeto tetrabutil amônio (142,2 mg, 0,385 mmol) e K_2CO_3 (106,42 mg, 0,77 mmol) em 2,5 mL N,N-dimetilformamida (DMF) reage em microondas a 100°C por 10 minutos. A mistura da reação é filtrada através de celite. Os resíduos são concentrados *in vacuo*. Água é adicionada e a solução é agitada à temperatura ambiente por 1 hora. O sólido marrom é filtrado e seco *in vacuo*. O sólido é dissolvido em DMSO e purificado no sistema de Eluição HPLC de fase reversa de Gilson: 50% (TFA 0,1% em 5% acetonitrila/água/50% acetonitrila a 70% de acetonanitrila) por 60 minutos. Pico II é coletado, concentrado para dar 10 mg (5%) produto na forma de um sólido amarelo: MS (EI) *m/z* 522 $(M- H)^{-1}$; MS (EI) *m/z* 431; HRMS: calculado para $C_{26}H_{23}BrN_2O_5$ + H+, 523,08631; encontrado (ESI+, $[M+H]^{1+}$), 523,08586; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) □ ppm 2,46 (bs, 1 H) 3,72 - 3,79 (m, 2 H) 4,05 - 4,14 (m, 2 H) 4,49 - 4,59 (m, 4 H) 6,74 (dd, *J*=8,31, 2,01 Hz, 1 H) 6,83 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H) 6,93 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H) 7,22 - 7,39 (m, 5 H) 7,87 (d, *J*=8,56 Hz, 1 H) 8,11 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,72 (d, *J*=13,35 Hz, 1 H) 9,08 (s, 1 H) 10,54 - 10,72 (m, 1 H) 11,09 (s, 1 H).



Exemplo 160

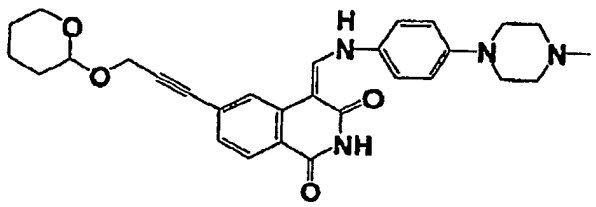
4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolina-3-ona

Uma mistura de 0,400 g (1,98 mmol) de (4*E*)-4-[(dimetilamino)metileno]-1,4-diidro-3(2*H*)-isoquinolinona e 0,412 g (2,18 mmol) de 2-piperidin-1-ilmetil-fenilamina em 4 mL de $PhCH_3$ é aquecia a 110 °C por 50 minutos. O solvente é decantado e o resíduo sólido é aquecido e pulverizado com MeOH e em seguida resfriado. O produto é coletado, lavado com MeOH frio e Et_2O e seco para dar 0,479 g (78%) de cristais castanhos: pf. 177-179°C (dec); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,31 (m, 1H, 9,01 (s, 1H, 7,60 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 7,86 Hz), 7,01 (m, 3H), 6,95 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 4,31 (s, 4H), 3,74 (s, 3H); HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{18}H_{18}N_2O_3$ 311,13902, encontrado 311,13859 $(M+H)^{+1}$.

Análise para $C_{18}H_{18}N_2O_3$:

Calculado: C, 69,66; H, 5,85; N, 9,03.

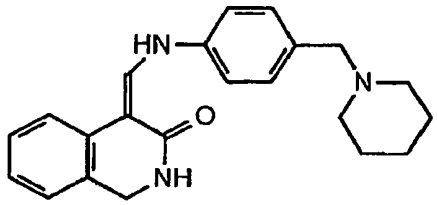
Encontrado: C, 69,94; H, 6,23; N, 8,91.



Exemplo 161

(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-[3-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)prop-1-inil]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (7

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(feniletinil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,017 g (15,0% de rendimento) de um sólido marrom é obtido por purificação de TLC preparativa de 0,1 g (0,23 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 0,023 mL (0,028 mmol) de tetraidro-2-(2-propilóxi)2H-piran: pf. 175-176°C; MS (ESI) *m/z* 501,2 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 162

4-[(4-piperidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

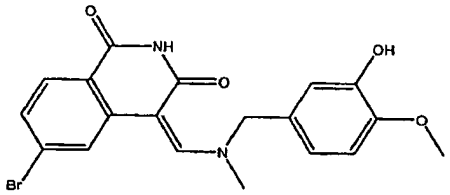
Uma solução de 0,400 g (1,98 mmol) de (4*E*)-4-[(dimetilamino)metileno]-1,4-diidro-3(2*H*)-isoquinolinona e 0,300 g (1,58 mmol) de 4-piperidin-1-ilmetil-fenilamina em 4 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) é aquecida a 125°C por 3 horas. O solvente é removido e o resíduo é enlameado com Et_2O e filtrado. O material solúvel de Et_2O é evaporado, dissolvido novamente em um pequeno volume de $PhCH_3$ e resfriado. Um precipitado é coletado, fervido com MeOH (ca 20 mL) e filtrado. O filtrado é evaporado e o resíduo é recristalizado a partir de um volume mínimo de MeOH. O sólido resultante é coletado, lavado com MeOH frio e Et_2O e seco *in vacuo* para render 0,087 g (13%) de cristais

amarelos: pf. 188-189°C (dec); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11,5 (d, 1H, J = 11,8 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 11,8 Hz), 7,66 (m, 2H), 7,20 (s, 5H), 7,08 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,29 (s(br), 4H), 1,46 (m, 6H); HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{22}H_{25}N_3O$ 348,20704, encontrado 348,20704 $(M+H)^{+1}$.

Análise para $C_{22}H_{25}N_3O$. 0,1 H_2O:

Calculado: C, 75,64; H, 7,29; N, 12,03.

Encontrado: C, 75,66; H, 7,28; N, 11,69.



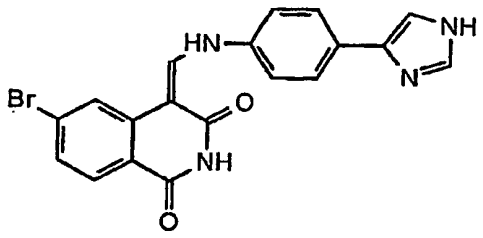
Exemplo 163

(4*Z*)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)(metil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

Metilamina (solução aquosa 40%, 2,2 mL, 25 mmol) é adicionada a uma solução de 3-hidróxi-4-metoxibenzaldeído (3,0 g, 20 mmol) em etanol (35 mL). O lama resultante é agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. Em seguida os solventes foram evaporados sob baixa pressão. O sólido resultante é dissolvido em metanol (300 mL) e boroidreto de sódio (0,90 g, 24 mmol) é adicionado. A mistura da reação é agitada por 2 horas à temperatura ambiente e em seguida concentrada sob baixa pressão. O resíduo é particionado entre solução carbonato de potássio aquosa saturada e acetato de etila. A fase aquosa é extraída 3 x com acetato de etila, e o combinados extraídos foram concentrados sob baixa pressão para dar 2-metóxi-5-metilaminometil-fenol na

forma de um sólido branco granular (2,5 g, 75%). MS (ES^+): 168,2 $(M+H)^+$

(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,15 g, 0,53 mmol) e 2-metóxi-5-metilaminometil-fenol (80 mg, 0,48 mmol) foram agitados em tetraidrofurano (10 mL) à temperatura ambiente. A mistura da reação é concentrada sob baixa pressão. O material sólido é em seguida coletado, lavado com éter dietílico, água, e metanol, e em seguida seco sob vácuo para dar (4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)(metil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona na forma de um sólido amarelo (0,19 g, 95%). MS (ES^+): 417,9, 419,9 $(M+H)^+$



Exemplo 164

6-bromo-4-{[4-(1H-imidazol-4-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolin-1,3-diona

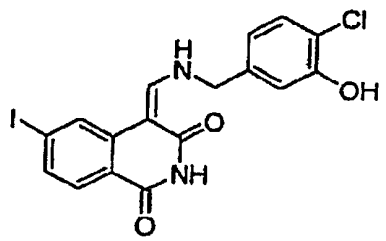
Uma mistura de 2,00 g (7,09 mmol) de (4*E*)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 1,24 g (7,80 mmol) de 4-(1H-imidazol-4-il)anilina em 22 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) é aquecida a 120°C por 1,25 hora. A mistura da reação resfriada é filtrada e o material insolúvel é lavado com N,N-dimetilformamida (DMF) e Et_2O. A fim de remover N,N-dimetilformamida residual (DMF), o sólido é fervido com MeOH (2 X), lavado com Et_2O e seco *in vacuo*. O

rendimento é 2,10 g (72%) de cristais amarelo-marrom: pf. > 300°C (dec); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,6 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 12,2 (s, 1H, 11,4 (s, 1H, 8,98 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 8,49 (s, 1H, 7,86 (m, 3H), 7,67 (m, 4H), 7,41 (d, 1H, J = 8,34 Hz); HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{19}H_{13}BrN_4O_2$ 409,02947, encontrado 409,02902 $(M+H)^{+1}$.

Análise para $C_{19}H_{13}BrN_4O_2$. H_2O:

Calculado: C, 53,41; H, 3,55; N, 13,12.

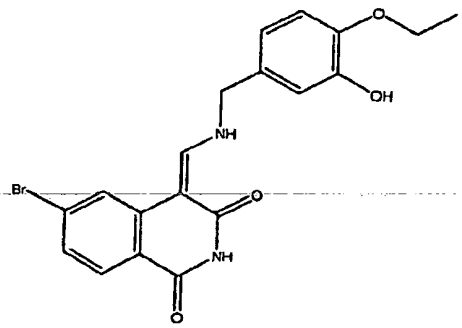
Encontrado: C, 53,18; H, 3,52; N, 12,78.



Exemplo 165

(4Z)-4-{[(4-cloro-3-hidroxibenzil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-'1,3(2H,4H)-diona

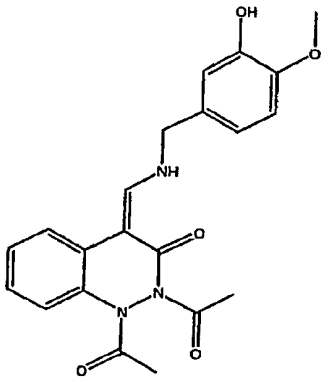
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 46, 200 mg (72%%) rendimento de um sólido branco gelo são obtidos a partir de 200 mg (0,61 mmol) de (4*E*)-6-iodo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e hidrogeno cloreto de 5-aminometil-2-cloro-fenol, 117,99(0,61 mmol); pf. 324-325°C. MS (ESI) *m/z* 452,8 (M-1).



Exemplo 166

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-etóxi-3-hidroxibenzil) amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

A uma solução de 1-iodoetano (43,3 µl, 0,28 mmol) em N,N-dimetilformamida anidro (2 ML) é adicionado carbonato de potássio (207 mg, 1,5 mmol). A mistura é agitada à temperatura ambiente e (4Z)-6-bromo-4-{[(3,4-diidroxibenzil) amino]metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (100 mg, 0,26 mmol) é adicionado. Após a mistura ser agitada a 65°C por 30 minutos, a mistura resultante é concentrada e o resíduo é em seguida particionado entre água (50 mL) e acetato de etila (50 mL). A camada orgânica é em seguida seca e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho para dar 26 mg de um sólido branco. MS (ESI) *m/z* 416,7 (M+1).



Exemplo 167

(4*Z*)-1,2-diacetil-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}-1,4-diidrocinolin-3(2*H*)-ona

3-hidroxicinolina é preparado de acordo com a literatura (Alford, E.J. and Schofield, K. J Chem Soc. 1952, 2102-2108). Redução de 3-hidroxicinolina para tetraidro-cinolin-3-ona e acetilação subseqüente para dar 1,2-

diacetiltetraidrocinolin-3-ona foram obtidas seguindo o trabalho de Winters, G.; Aresi, V.; Nathansohn, G. J. Heterocíclico Chem., 11, 1974, 997-1000.

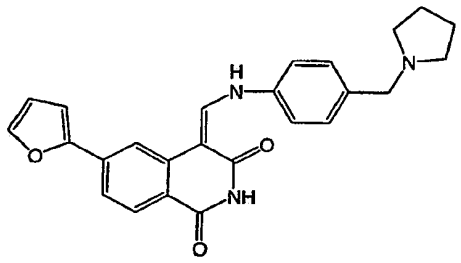
A uma solução de 1,2-diacetiltetraidrocinolin-3-ona (0,34 g, 1,5 mmol) em N,N-dimetilformamida (3,6 mL) são adicionados cloreto de acetila (5 mL) e trimetilortoformato (0,64 mL, 0,6 mmol). A mistura é aquecida a refluxo em um banho de óleo a 130°C por 12 horas sob uma atmosfera de nitrogênio e em seguida é resfriada naturalmente até a temperatura ambiente. A mistura da reação é purificado em três banhos por meio de HPLC semipreparativa (coluna Prodigy ODS3, MeCN5%/água 95%/ácido trifluoracético 0,01% para acetonitrila 100% por 1 hora a 10 mL/minuto) para dar 1,2-diacetil-4-metoximetileno-1,4-diidro-2H-cinolin-3-ona (0,18 g).

A uma suspensão de 1,2-diacetil-4-metoximetileno-1,4-diidro-2H-cinolin-3-ona (0,18 g, 0,66 mmol) e 5-(amino-metil)-2-metoxifenol cloridrato de (0,13 g, 0,66 mmol) em tetraidrofurano (5 mL) é adicionado trietilamina (0,21 mL). Após a adição de poucas gotas de N,N-dimetilformamida, a mistura da reação é agitada por cinco dias à temperatura ambiente. O solvente é em seguida evaporado sob baixa pressão para dar um óleo marrom, que é então purificado por meio de HPLC semipreparativa (coluna Prodigy ODS3, 40% MeCN/60% água/0,01% ácido trifluoracético para 70% de acetonitrila por 1 hora a 10 mL/minuto) para dar (4Z)-1,2-diacetil-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}-1,4-diidrocinolin-3(2H)-ona (0,14 g, 54%) na forma de uma espuma

cor de palha, que é triturada até um pó. MS (ES^+): 396,1 $(M+H)^+$

Exemplo 168

Este composto é preparado usando materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do exemplo 169.



Exemplo 169

6-furan-2-il-4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Etapa 1:

A uma suspensão de 6-bromo-4H-isoquinolina-1,3-diona (120 mg, 0,5 mmol) em 1,25 mL de uma mistura 4:1 de anidrido acético e N,N-dimetilformamida, respectivamente, é adicionado trimetilortoformato (110 µL, 1,0 mmol). A mistura da reação é agitada em um bloco de aquecimento a 125°C por 1 hora. Mediante resfriamento até a temperatura ambiente, o produto precipitou. O precipitado é em seguida separado por filtração, rinsado com quantidades abundantes de éter, e seco para render 126,3 mg de 6-bromo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona.

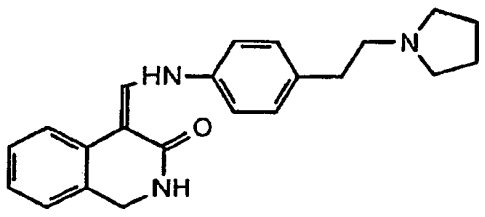
Etapa 2:

A uma suspensão de 6-bromo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona bruto (56,4 mg, 0,2 mmol) em N,N-

dimetilformamida (500 µL) é adicionado 4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamina (35,2 mg, 0,2 mmol). A mistura da reação é agitada a 115 °C por 1,5 hora. Mediante resfriamento até a temperatura ambiente, o produto precipitou. O precipitado é em seguida separado por filtração, rinsado com quantidades abundantes de éter, e seco para render 78,8 mg de 6-bromo-4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona.

Etapa 3:

A uma suspensão de 6-bromo-4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona (40 mg, 0,1 mmol) em N,N-dimetilformamida (1 mL) é adicionado ácido 2-furan borônico (11,2 mg, 0,1 mmol), seguido por 60 µL de carbonato de césio aquoso 2 M e tetraquis trifenil-fosfino paládio (6 mg, 0,005 mmol). A mistura da reação é submetida a aquecimento por microondas a 150°C por 100 segundos. A mistura da reação é em seguida diluída em 2 mL com N,N-dimetilformamida e purificada por HPLC de fase reversa C18. As frações puras foram combinadas e concentradas para render Exemplo 169.



Exemplo 170

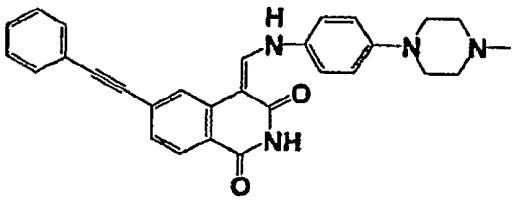
4{[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-metileno}-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

Uma mistura de 0,400 g (1,98 mmol) de (4*E*)-4-[(dimetilamino)metileno]-1,4-diidro-3(2*H*)-isoquinolinona e 0,414 g (2,18 mmol) de 4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamina em 4 mL de $PhCH_3$ semipreparativa é aquecida a 110 °C por 2,5 horas. A reação é colocada em um congelador e o material precipitado é coletado, lavado com $PhCH_3$ frio (2 X) e Et_2O e seco *in vacuo* para dar 0,280 g (41%) de cristais de ouro: pf. 169-173°C (dec); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 11,4 (d, 1H, J = 11,8 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 11,8 Hz), 7,63 (m, 2H), 7,16 (s, 4H), 7,07 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 2,60 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 1,67 (s (br), 4H); HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{22}H_{25}N_3O$ 348,20704, encontrado 348,20588 $(M+H)^{+1}$.

Análise para $C_{22}H_{25}N_3O$. 0,5 H_2O:

Calculado: C, 74,11; H, 7,36; N, 11,79.

Encontrado: C, 74,50; H, 7,13; N, 11,51.

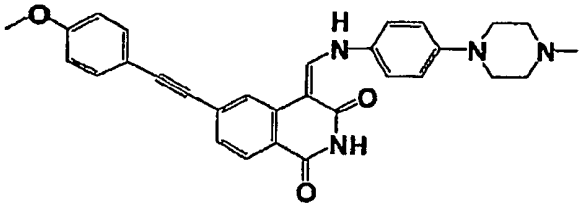


Exemplo 171

(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(feniletinil)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Uma mistura de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,10 g, 0,23 mmol), 0,03 mL (0,27 mmol) de fenilacetileno, 0,04 g (0,046 mmol) de diclorobis(trifenilfosfino)-paládio(II), 0,0043 g (0,023 mmol) de CuI, e 0,12 mL (1,14 mmol) de trietilamina em 2 mL de *N,N'*-dimetilformamida é

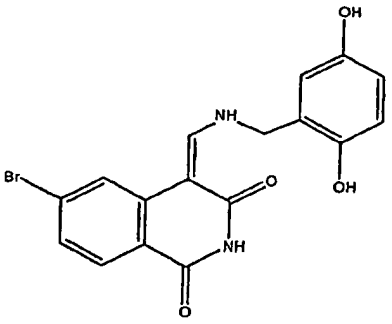
adicionada a um frasco de base redonda de 10 mL, selado com um septo de borracha, desaerado e preenchido com gás nitrogênio 3 vezes, e envolto com película de alumínio. A mistura da reação é agitada vigorosamente a 70 °C em um banho de óleo sob nitrogênio. Espectroscopia de massa sugeriu o término de reação após 45 minutos. A mistura da reação é filtrada através de celite, e subseqüentemente evaporada sob vácuo de alta pressão até um sólido marrom. O sólido é dissolvido em clorofórmio aquecido e corre através de uma almofada de florisila, que é rinsada com 200 mL de clorofórmio aquecido. A porção orgânico coletada é evaporada sob vácuo para dar 0,057 g (54,3% de rendimento) de um sólido marrom: pf. 169-170°C; MS (ESI) *m/z* 463,1 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 172

(4Z)-6-[(4-metoxifenil)etinil]-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}-metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

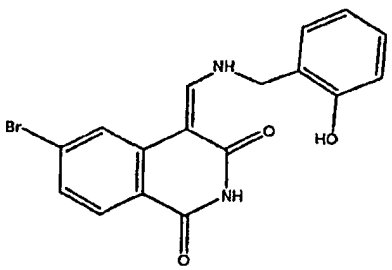
Usando o procedimento descrito para a preparação de(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(feniletinil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,013 g (11,7,0% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido por purificação por HPLC de 0,1 g (0,23 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}-metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 0,023 mL (0,028 mmol) de 4-etinilanisol: pf. 155-156°C; MS (ESI) *m/z* 493,1 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 173

(4Z)-6-bromo-4-{[(2,5-diidroxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3 (2*H*,4*H*)-diona

A uma mistura de 6-bromo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (400 mg, 1,42 mmol) e sal de cloridrato de 2-aminometil-benzeno-1,4-diol (250 mg, 1,42 mmol) em N,N-dimetilformamida (DMF) (10 mL) é adicionado trietilamina (Et_3N) (0,3 mL, 2,13 mmol). O precipitado resultante é filtrado para dar 89 mg (16,1%) do composto título na forma de um sólido bege. MS (ESI) *m/z* 387,0 $(M-H)^{-1}$.

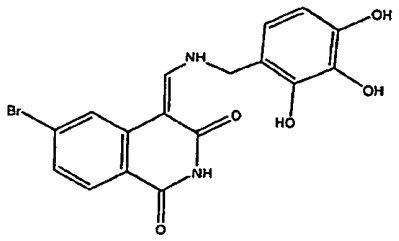


Exemplo 174

(4Z)-6-bromo-4-{[(2-hidroxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3 (2*H*,4*H*)-diona

A uma mistura de 6-bromo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (194 mg, 0,69 mmol) e sal de cloridrato de 2-aminometil-fenol (110 mg, 0,69 mmol) em N,N-dimetilformamida (DMF) (5 mL) é adicionado Et_3N (0,145 mL, 1,04 mmol). O precipitado é filtrado para dar 76 mg (30%) do

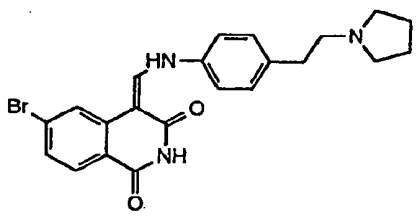
composto título na forma de um sólido bege. MS (ESI) *m/z* 371,0 $(M- H)^{-1}$.



Exemplo 175

(4Z) }-6-bromo-4-{[(2,3,4-triidroxibenzil) amino]metileno}isoquinolina-1,3 (2*H*,4*H*)-diona

A uma mistura de 6-bromo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (200 mg, 0,71 mmol) e sal de cloridrato de 4-aminometil-benzeno-1,2,3-triol (139,6 mg, 1 mmol) em N,N-dimetilformamida (DMF) (10 mL) é adicionado Et_3N (0,25 mL, 1,83 mmol). O precipitado resultante é filtrado para dar 83 mg (28,9%) do composto título na forma de um sólido marrom escuro. (ESI) *m/z* 403,0 $(M-H)^{-1}$. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 4,53 (d, 2H, J = 6 Hz), 6,29 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,05 (s, 1H, 8,39 (s, 1H, 8,67 (d, 1H, J = 12 Hz), 8,80 (s, 1H, 9,18 (s, 1H, 10,63 - 10,68 (m, 1H, 11,05 (s, 1H.



Exemplo 176

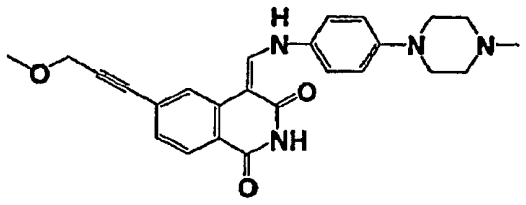
6-bromo-4-{[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolin-1,3-diona

Uma solução de 0,300 g (1,06 mmol) de 6-bromo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona e 0,222 g (1,17 mmol) de 4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamina em 1,8 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) é aquecido a 120 °C por 1 hora. A reação é colocada em um congelador e o material precipitado é coletado, lavado com N,N-dimetilformamida frio (DMF) (2 X), MeOH frio (2 X) e Et_2O e seco *in vacuo* para dar 307 g (66%) de cristais vermelhos cor de tijolo: pf. 212-214 °C (dec); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 12,5 (d, 1H, J = 15 Hz), 11,4 (s, 1H, 8,93 (d, 1H, J = 15 Hz), 8,46 (s, 1H, 7,91 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,52 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,29 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 2,64 (m, 6H), 2,47 (m, 4H), 1,67 (s(br), 4H); HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{22}H_{22}BrN_3O_2$ 440,09682, encontrado 440,09635 $(M+H)^{+1}$.

Análise para $C_{22}H_{22}BrN_3O_2$:

Calculado: C, 60,01; H, 5,04; N, 9,54.

Encontrado: C, 59,63; H, 4,94; N, 9,50.

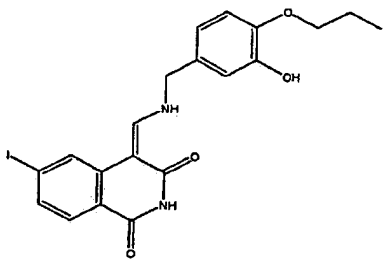


Exemplo 177

(4Z)-6-(3-metoxiprop-1-inil)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}-metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6- (feniletinil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,030 g (31,0% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido por

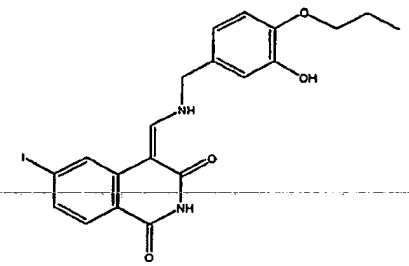
purificação de HPLC de 0,1 g (0,23 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}-metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 0,023 mL (0,028 mmol) de éter metil-propargílico: pf. 209-210°C; MS (ESI) *m/z* 431,1 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 178

(4Z)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

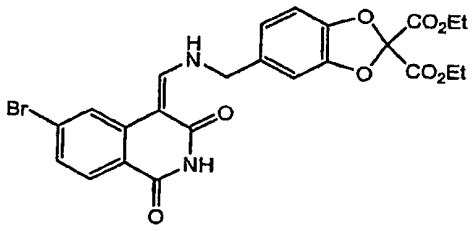
Uma quantidade de 5-(aminometil)-2-propoxifenol) (60 mg, 0,33 mmol) é dissolvida em N,N-dimetilformamida (2 mL). 0,137 mL (1,0 mmol) de trietilamina é adicionado seguido por 100 mg (0,30 mmol) de (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona. Após a mistura ser agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, água (5 mL) é adicionada e a mistura da reação é agitada por 60 minutos. O precipitado é filtrado e lavado diversas vezes com éter anidro. O sólido bruto é em seguida purificado por cromatografia líquida de alto desempenho para dar 54 mg de um sólido branco. MS (ESI) *m/z* 480,3 (M+1).



Exemplo 178

(4Z)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Uma quantidade de 5-(aminometil)-2-propoxifenol (60 mg, 0,33 mmol) é dissolvida em N,N-dimetilformamida (2 mL). 0,137 mL (1,0 mmol) de trietilamina é adicionado seguido por 100 mg (0,30 mmol) de (4E)-6-iodo-4-(metoxi-metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona. Após a mistura ser agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, água (5 mL) é adicionada e a mistura da reação é agitada por 60 minutos. O precipitado é filtrado e lavado diversas vezes com éter anidro. O sólido bruto é em seguida purificado por cromatografia líquida de alto desempenho para dar 54 mg de um sólido branco. MS (ESI) *m/z* 480,3 (M+1).

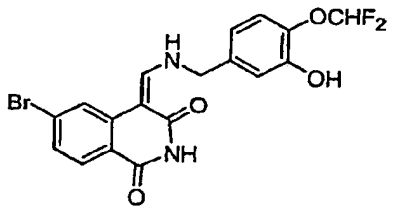


Exemplo 179

(Z)-dietil 5-(((6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metilamino)metil)benzo[d][1,3]dioxol-2,2-dicarboxilato:

Uma mistura de (Z)-6-bromo-4-((3,4-diidroxibenzi-lamino)metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (195 mg, 0,50 mmol), dimetilformamida (5 mL), carbonato de potássio (415 mg, 3,0 mmol) e 2,2-dibromomalonato de dietila (159 mg, 0,50 mmol) é agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação é filtrada e lavada com dimetilformamida,

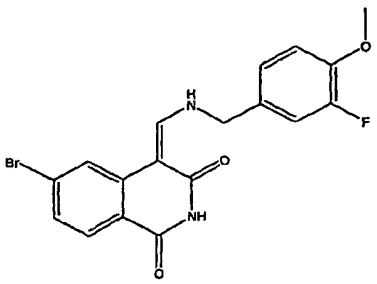
o filtrado é evaporado dissolvido em metanol em clorofórmio 2% e passado através de uma almofada de Florisila. O eluato é evaporado para dar um sólido bege, 114 mg, (41%), pf. 222-3°C; MS (ES+): m/z 545,1 (M+H).



Exemplo 180

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-difluormetóxi-3-hidroxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4-diona

Uma quantidade de 90 mg (0,40 mmol) de cloridrato de 4-difluormetóxi-3-hidróxi benzilamina, é dissolvida em N,N-dimetilformamida (4 ML). 50 *ul* (0,75 mmol) de trietilamina são adicionados seguido por 112 mg (0,40 mmol) de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona. Após a mistura ser agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, o solvente é removido *in vacuo* e o resíduo dissolvido em metanol em clorofórmio 7,5% e passado através de uma pequena almofada de Florisila eluindo com metanol em clorofórmio 7,5%, o eluato é evaporado e o sólido triturado com éter, filtrado e lavado diversas vezes com éter anidro para dar 116 mg de um sólido rosa (67% de rendimento); pf. 256-8°C, MS data ES(-) 437,0, 439,0 (M-1).



Exemplo 181

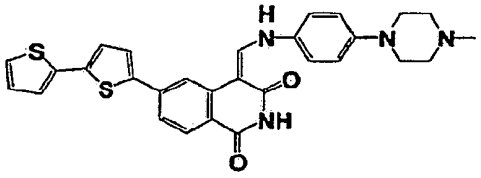
(4*Z*)-6-bromo-4-{[(3-flúor-4-metoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A uma solução de 3-flúor-4-metoxibenzaldeído (1,5 g, 10 mmol) em piridina (55 mL) é adicionado cloridrato de metoxilamina (97 mg, 11 mmol). A mistura da reação é agitada por toda a noite à temperatura ambiente. A mistura é em seguida concentrada sob baixa pressão; o resíduo é absorvido em acetato de etila e lavado 3 x com água e 1 X com solução de cloreto de sódio saturada aquosa, seco sobre anidro sulfato de sódio, e concentrado sob baixa pressão para dar 3-flúor-4-metóxi-benzaldeído *O*-metil-oxima na forma de um sólido branco.

A uma solução de 3-flúor-4-metóxi-benzaldeído *O*-metil-oxima (0,60 g, 3,3 mmol) em etanol (25 mL) são adicionados hidrogeno cloreto etanólico concentrado (2 mL) e paládio em carbono (10%, 250 mg). A suspensão é hidrogenada a pressão atmosférica por 18 horas, em seguida filtrada através de terra diatomácea e finalmente concentrada para dar 3-flúor-4-metóxi-benzilamina cloridrato de na forma de um sólido branco.

A uma suspensão de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,11 g, 0,39 mmol) e cloridrato de 3-flúor-4-metóxi-benzilamina (75 mg, 0,39

mmol) em tetraidrofurano (5 mL) é adicionado trietilamina (0,13 mL, 0,98 mmol). Após 15 minutos de agitação, o solvente é evaporado sob baixa pressão. O material sólido é coletado por filtração Buchner, lavado sucessivamente com éter dietílico, água, e metanol, e em seguida seco sob vácuo doméstico para dar (4Z)-6-bromo-4-{[(3-flúor-4-metoxibenzil) amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona na forma de um sólido branco gelo (0,11 g, 69%). MS (ES^-): 403,1, 405,1 $(M-H)^-$

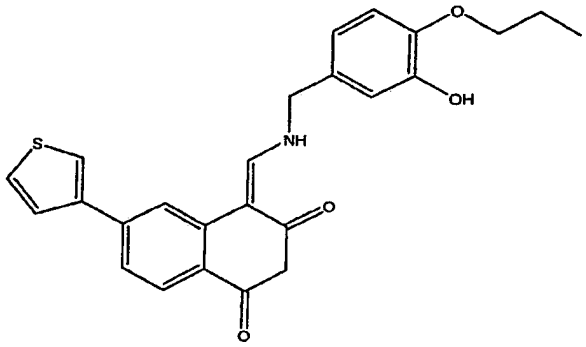


Exemplo 182

(4Z)-6-(2,2'-bitien-5-il)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

A uma quantidade de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0, 20 g, 0,45 mmol) em 2 mL de *N,N'*-dimetilformamida são adicionados 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,2'-bitiofeno (0,26 g, 0,91 mmol), 0,03 g (0,04 mmol) de diclorobis(trifenilfosfino)-paládio(II) e 0,4 mL de solução carbonato de sódio saturada. A mistura da reação é aquecida a 120°C sob N_2 por 2 horas. Espectroscopia de massa sugeriu o término de reação. Mistura da reação é subseqüentemente evaporada sob vácuo de alta pressão até um sólido marrom. O sólido é dissolvido em 10 mL de $MeOH/CHCl_3$ 5%, passado através de uma almofada de florisila, e rinsado com 200 mL de igual solvente. A fração orgânico é evaporada sob vácuo para coletar um sólido marrom claro. O composto é adicionalmente purificado por HPLC para

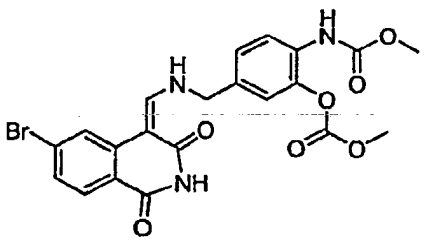
dar 0,051 g (21,4% de rendimento) de um sólido amarelo: pf. 204-205°C; MS (ESI) *m/z* 527,0 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 183

(4Z)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno }-6-tieno-3-ilisoquinolina-,3(2H, 4H)-diona:

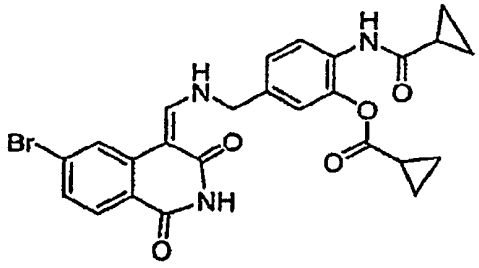
Uma quantidade de (4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina}-1,3(2H, 4H)-diona (135,0 mg, 0,32 mmol) é dissolvida em 80% mistura de N,N dimetilformamida/água (4 mL). Tetraquistrifenilfosfino (44,0 mg, 0,04 mmol) é adicionado seguido por ácido 3-tiofeno borônico (48,4 mg, 0,38 mmol) junto com carbonato de sódio (67,8 mg, 0,64 mmol). A mistura da reação é aquecida a 150°C-180°C por 3 minutos com irradiação de microondas. O solvente é concentrado e a mistura da reação é particionado entre acetato de etila (50 mL) e água (50 mL). O sólido bruto é em seguida purificado por cromatografia líquida de alto desempenho para dar 25,0 mg de um sólido branco. MS (ESI) *m/z* 549,8 (M+1).



Exemplo 184

Carbonato de 5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-'ilideno)metil]amino}metil)-2-[(metoxicarbonil)amino]fenil metila

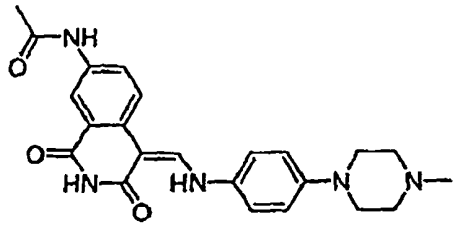
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 69, 100 mg (26% de rendimento) de sólido marrom avermelhado são obtidos a partir de 300 mg (0,77 mmol) de (4Z)-4-{[(4-amino-3-hidroxibenzil)amino]metileno}-6-bromoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, e cloroformato de metil 0,6 ML (7,7 mmol); pf. 179-180°C. MS (ESI) *m/z* 504,2 $(M+1)^+$.



Exemplo 185

5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-'ciclopropanocarboxilato 'ilideno)metil]amino}metil)-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]fenila

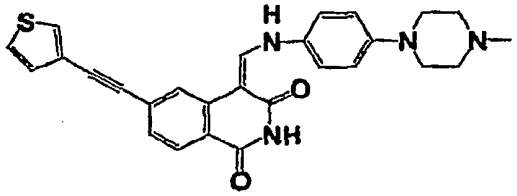
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 69, 100 mg (25% de rendimento) de sólido marrom avermelhado são obtidos a partir de 300 mg (0,77 mmol) de (4Z)-4-{[(4-amino-3-hidroxibenzil)amino]metileno}-6-bromoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, e cloreto de ciclopropanocarbonila 0,7 ML (7,7 mmol); pf. 245-246°C. MS (ESI) *m/z* 525,4 (M+1).



Exemplo 186

N-[(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]acetamida

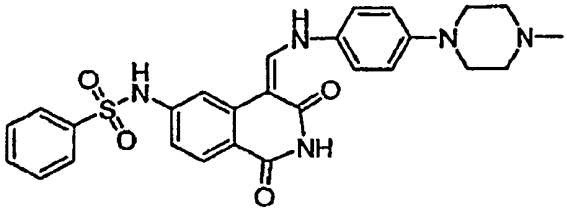
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 450 mg (68% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo a partir de 410 mg (1,57 mmol) de (4E)-6-acetamida-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 300 mg (1,57 mmol) 4-(4-metilpiperazina-1-il)metil-fenilamina; pf. 292-293°C. MS (ESI) *m/z* 420,2 $(M+1)^+$



Exemplo 187

(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(tien-3-iletinil)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

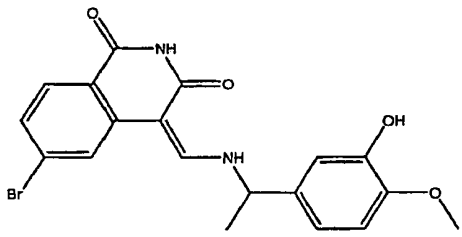
Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(feniletinil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,018 g (8,6% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido por purificação de TLC prep. A partir de 0,2 g (0,45 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 0,067 mL (0,68 mmol) de 3-etiniltiofeno: pf. 193-194°C; MS (ESI) *m/z* 469,2 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 188

1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]benzenossulfonamida'N-[(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 120 mg de um sólido amarelo (69% de rendimento) são obtidos a partir de 130 mg (0,36 mmol) de N-(4-metoximetileno-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)benzenossulfonamida preparado usando o mesmo procedimento como (4E)-6-acetamida-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 70 mg (0,70 mmol) de 4-(4-metilpiperazina-1-il)metil-fenilamina; pf. 289-290°C. MS (ESI) *m/z* 518,2 $(M+H)^+$.



Exemplo 189

(4*Z*)-6-bromo-4-({[1-(3-hidróxi-4-metoxifenil)etil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A uma solução de 3-hidróxi-4-metoxibenzaldeído (5,0 g, 33 mmol) em N,N-dimetilformamida (165 mL) é adicionado brometo de benzila (4,3 mL, 36 mmol), seguido por carbonato de potássio (~325 mesh, 14 g, 100 mmol). A mistura

da reação é agitada por 4 horas à temperatura ambiente e em seguida particionada entre éter dietílico e água. A fase aquosa é extraída com éter (3 x 50 mL). O extratos combinados etéreos foram lavados duas vezes com água e uma vez com solução de cloreto de sódio saturada aquosa, secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados, e concentrados sob baixa pressão para dar 3-benziloxi-4-metoxibenzaldeído na forma de um óleo dourado, que cristalizou mediante repouso para disponibilizar um sólido branco. O material é usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

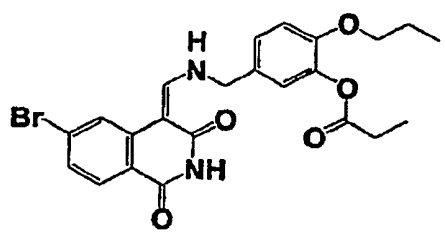
Uma solução de 3-benziloxi-4-metoxibenzaldeído (33 mmol máximo) em tetraidrofurano (150 mL) é resfriada até -78°C. Metilítio (Aldrich, solução em éter dietílico 1,6 M, 31 mL, 49 mmol) é adicionado gota a gota por meio de seringa. Após o término da adição, o banho resfriado é removido e a mistura da reação é aquecida naturalmente até a temperatura ambiente. Após 90 minutos nesta temperatura, a mistura é resfriada a 0°C e finalizada pela adição de hidrogeno carbonato de sódio aquoso saturado. A mistura finalizada da reação, após aquecimento até a temperatura ambiente, é acidificada com solução de ácido clorídrico 1 M a pH 1 e extraída três vezes com éter dietílico. Os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio saturada aquosa, secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados, e concentrados sob baixa pressão para dar 1-(3-benziloxi-4-metóxi-fenil)-etanol.

A uma mistura a 0°C de 1-(3-benziloxi-4-metóxi-fenil)-etanol bruto (10 mmol máximo) e difenilfosforil azida

(2,6 mL, 12 mmol) em tolueno (18 mL) é adicionado 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU, 1,6 mL, 11 mmol). A mistura é agitada a 0°C por duas horas e em seguida à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação é lavada com água e concentrada para dar 4-(1-azido-etil)-2-benziloxi-1-metoxibenzeno, que é usado na etapa seguinte sem purificação.

4-(1-azido-etil)-2-benziloxi-1-metoxibenzeno bruto é hidrogenado a 50 psi, usando Pd/C 10% em uma solução de hidrogeno cloreto etanólico para dar 5-(1-amino-etil)-2-metoxifenol.

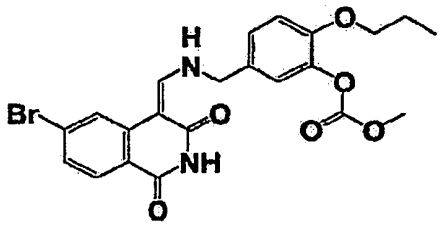
(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,10 g, 0,35 mmol) e cloridrato de 5-(1-amino-etil)-2-metoxifenol (excesso) foram acoplados em N,N-dimetilformamida (2 mL) com trietilamina (0,15 mL). O material sólido é coletado por filtração Buchner, lavado com éter dietílico e acetonitrila, e em seguida seco sob vácuo doméstico para dar (4Z)-6-bromo-4-({[1-(3-hidróxi-4-metoxi-fenil)etil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona na forma de um pó castanho claro (0,11 g, 73%). MS (ES^+): 417,1 $(M+H)^+$



Exemplo 190

Propionato de 5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}-metil)-2- propoxifenila

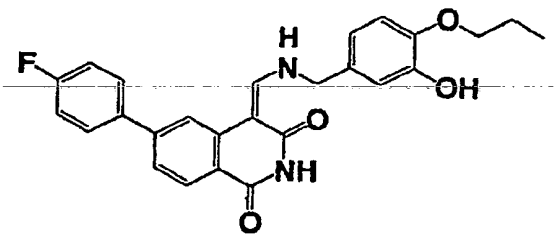
Usando o procedimento descrito para a preparação de ciclopropanocarboxilato 5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)-2-propoxifenila, 0,067 g (49,3% de rendimento) de um sólido castanho é obtido de 0,12 g (0,28 mmol de (4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona), 0,048 mL (0,56 mmol) de cloreto de propionila, e 0,90 mL (0,84 mmol) de trietilamina: pf. 206-207°C; MS (ESI) *m/z* 487,2 $(M+H)^{+1}$.



Exemplo 191

Carbonato de 5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}-metil)-2-propoxifenil metila

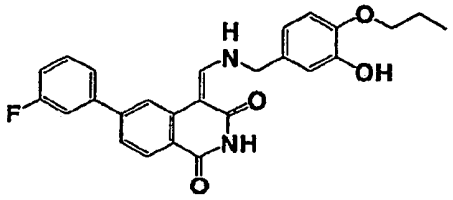
Usando o procedimento descrito para a preparação de ciclopropanocarboxilato 5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)-2-propoxifenila, 0,118 g (86,8% de rendimento) de um sólido castanho é obtido de 0,12 g (0,28 mmol de (4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona), e 0,09 mL (0,84 mmol) de pirocabonato dimetila: pf. 211-212°C; MS (ESI) *m/z* 487,1-489,1 $(M+H)^{+1}$.



Exemplo 192

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Uma quantidade de (4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,15 g, 0,35 mmol) em 2 mL de *N,N'*-dimetilformamida é adicionada a ácido 4-fluorfenil borônico (0,073 g, 0,52 mmol), 0,02 g (0,03 mmol) de tetraquis(trifenilfosfino)-paládio(O) e 0,4 mL de solução de carbonato de sódio saturado. A mistura da reação é agitada a 100°C sob N_2 por 2 horas. Espectroscopia de massa sugeriu o término da reação. Os sólidos foram removidos por filtração, e solvente é subseqüentemente evaporado sob vácuo de alta pressão até um sólido marrom. O resíduo é purificado por HPLC para dar 0,055 g (35,5% de rendimento) de um sólido marrom claro: pf. 194-195°C; MS (ESI) *m/z* 445,2 $(M+H)^{-1}$.

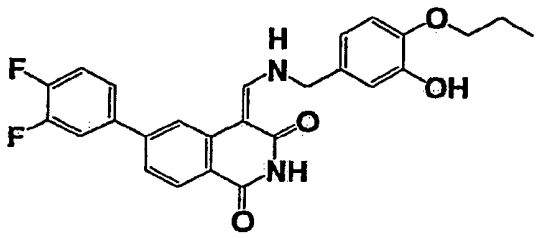


Exemplo 193

(4Z)-6-(3-fluorfenil)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,067 g (43,2% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido de 0,15 g (0,35 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]

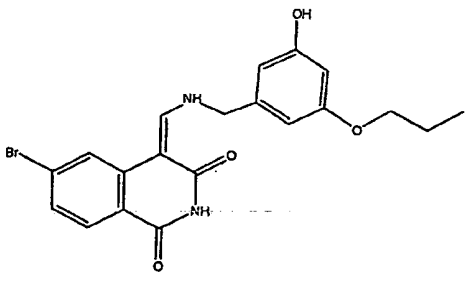
metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,073 g (0,52 mmol) de ácido 3-fluorfenil borônico, 0,02 g (0,03 mmol) de tetraquis-(trifenilfosfino)-paládio(O) e 0,4 mL de solução de carbonato de sódio saturada: pf. 209-210°C; MS (ESI) *m/z* 445,2 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 194

(4Z)-6-(3,4-difluorfenil)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

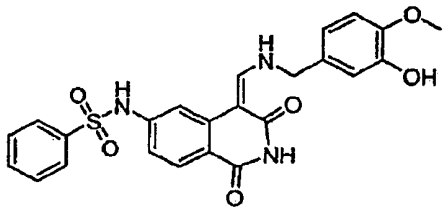
Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil) amino]metileno}-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,092 g (59,4% de rendimento) de um sólido castanho é obtido de 0,15 g (0,35 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil) amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,082 g (0,52 mmol) de ácido 3,4-difluorfenil borônico, 0,02 g (0,03 mmol) de tetraquis(tri-fenilfosfino)-paládio(O) e 0,4 mL de solução de carbonato de sódio saturada: pf. 227-228 °C; MS (ESI) *m/z* 463,2 $(M+H)^{-1}$



Exemplo 195

(4Z)}-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-5-propoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3 (2*H*,4*H*)-diona

(4Z)-6-bromo-4-{[(3,5-diidroxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (50 mg, 0,128 mmol) é dissolvido em 1 mL N,N-dimetilformamida (DMF) (1 mL). À solução resultante são adicionados 1-iodo-propano (25 µL, 0,256 mmol) e K_2CO_3 (53 mg, 0,384 mmol). A mistura da reação é aquecida a 100°C por 2 horas. O sólido é filtrado e purificado por HPLC eluindo com CH_3CN/H_2O 20% a CH_3CN 100% por 30 minutos para dar 19 mg (34%) do composto título na forma de um pó castanho. MS (ESI) *m/z* 431,1(M+ H)$^+$

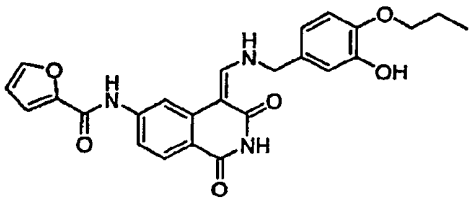


Exemplo 196

N-((4Z)-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-'tetraidroisoquinolin-6-il)benzenossulfonamida

N-(4-metoximatileno-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il)benzenossulfonamida é preparado usando o mesmo procedimento de (4E)-6-acetamida-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona. Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 46, 50 mg de um sólido marrom (37% de rendimento) são obtidos a partir de 100 mg (0,28 mmol) de N-(4-metoximetileno-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il)benzenossulfonamida e hidrogeno cloreto de

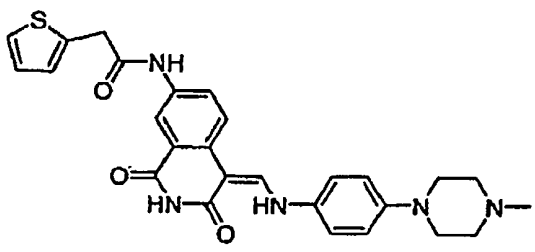
3-hidróxi-4-metóxi-benzilamina (42,16 mg, 0,28 mmol); pf. 245-246°C. MS (ESI) *m/z* 480,2 $(M+H)^+$.



Exemplo 197

N-((4Z)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4- 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]-2-tien-2-ilacetamida14

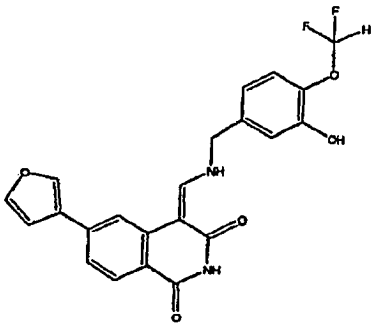
Ácido furan-2-carboxílico (4-metoximetileno-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-amida, preparado usando o mesmo procedimento como para (4E)-6-acetamida-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona. Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 46, 200 mg de sólido verde claro (51% de rendimento) são obtidos a partir de 200 mg (0,64 mmol) de ácido furan-2-carboxílico (4-metoximetileno-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-amida e hidrogeno cloreto de 5-(aminometil)-2-propoxifenol, (140 mg, 0,64 mmol); pf. 233-234°C. MS (ESI) *m/z* 462,2 $(M+H)^+$.



Exemplo 198

1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]-2-tien-2-ilacetamida 'N-[(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo

Uma solução de 200 mg (0,53 mmol) de (4Z)-6-amino-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e cloreto de tiofen-2-il-acetila (0,33 mL, 2,64 mmol) em dimetilacetamida é agitada por toda a noite à temperatura ambiente e em seguida diluída com água. O precipitado é coletado por filtração, lavado sucessivamente com éter dietílico, água e metanol, e em seguida seco para dar 170 mg (64% de rendimento) do composto título na forma de um sólido amarelo; pf. 230-231°C. MS (ESI) *m/z* 502,3 (M+1).

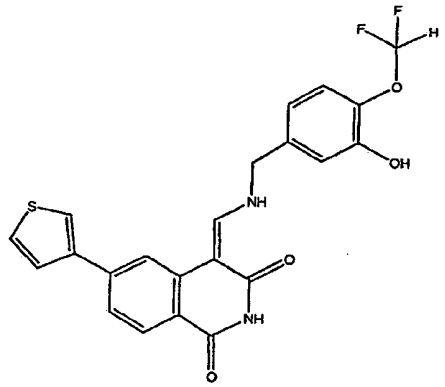


Exemplo 199

(4*Z*)-4-({[4-(difluormetóxi)-3-hidroxibenzil]amino}metileno)-6-(3-furil) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

Uma mistura do exemplo 180 (155,4 mg, 0,354 mmol), ácido 3-furan borônico (47,51 mg, 0,425 mmol), tetraquis (trifenilfosfino)paládio(0) (40,46 mg, 0,035 mmol) e Na_2CO_3 (75,05 mg, 0,708 mmol) em 3 mL de N,N-dimetilformamida 80% (DMF)/H_2O reage em microondas a 150°C por 6 minutos. A

mistura da reação é particionada em acetato de etila/água. A camada aquosa é separada e extraída 2 vezes com acetato de etila. Os orgânicos extratos combinados foram evaporados *in vacuo*. O resíduo resultante é tratado com $MeOH/CH_2Cl_2$ 1 mL e o sólido fino precipitou da solução. Ele repousou naturalmente à temperatura ambiente por toda a noite. O precipitado é filtrado para obter 73,4 mg do (48,6%) produto na forma de um sólido amarelo: MS (ESI) *m/z* 425,2 $(M-H)^{-1}$; HRMS: calculado para $C_{22}H_{16}F_2N_2O_5$ + H+, 427,11001; encontrado (EFI FT, $[M+H]^{1+}$), 427,11023; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) ppm 4,66 (d, *J*=6,30 Hz, 2H) 6,70 - 6,90 (m, 1H) 6,91 - 7,03 (m, 1H) 7,06 - 7,23 (m, 2H) 7,45 (dd, *J*=8,18, 1,38 Hz, 1 H) 7,82 (t, *J*=1,76 Hz, 1 H) 7,88 - 8,09 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,75 (d, *J*=13,09 Hz, 1 H) 10,02 (s, 1 H) 10,47 - 10,75 (m, 1 H) 10,98 (s, 1 H); Análise para $C_{22}H_{16}F_2N_2O_5$: Calculado: C, 61,97; H, 3,78; N, 6,57. Encontrado: C, 62,22; H, 3,74; N, 6,94.

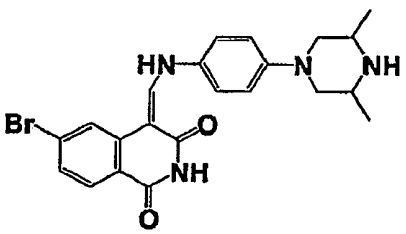


Exemplo 200

(4*Z*)-4-({[4-(difluormetóxi)-3-hidroxibenzil]amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

Uma mistura do exemplo 180 (151,11 mg, 0,344 mmol), ácido 3-tiofeno borônico (52,83 mg, 0,413 mmol),

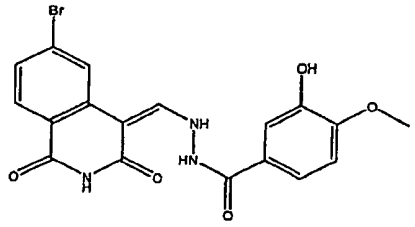
tetraquis(trifenilfosfino)paládio(O) (39,77 mg, 0,034 mmol) e Na_2CO_3 (72,93 mg, 0,688 mmol) em 3 mL N,N-dimetilformamida 80% (DMF)/H_2O reage em microondas a 150°C por 6 minutos. A mistura da reação é particionada em acetato de etila/água. A camada aquosa é separada e extraída 2 vezes com acetato de etila. Os orgânicos extratos combinados foram evaporados *in vacuo*. O resíduo resultante é tratado com MeOH/CH_2Cl_2 1 mL, e o sólido fino precipitou da solução. Ele repousou naturalmente à temperatura ambiente por toda a noite. O precipitado é filtrado para obter 86,4 mg do (56,7%) produto na forma de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 441,1 $(M-H)^{-1}$; HRMS: calculado para $C_{22}H_{16}F_2N_2O_4S$ + H+, 443,08716; encontrado (ESI FT, $[M+H]^{1+}$), 443,08671; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) ppm 4,67 (d, *J*=6,29 Hz, 2 H) 6,78 - 6,86 (m, 1 H) 6,94 - 7,03 (m, 1 H) 7,08 - 7,20 (m, 1 H) 7,55 (dd, *J*=8,31, 1,51 Hz, 1 H) 7,68 - 7,73 (m, 1 H) 7,77 (dd, *J*=5,04, 1,26 Hz, 1 H) 7,99 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H) 8,08 - 8,16 (m, 2 H) 8,80 (d, *J*=13,09 Hz, 1 H) 10,01 (s, 1 H) 10,59 - 10,75 (m, 1 H) 10,99 (s, 1 H); Análise para $C_{22}H_{16}F_2N_2O_4S$: Calculado C, 59,72; H, 3,65; N, 6,33. Encontrado: C, 59,94; H, 3,59; N, 6,32.



Exemplo 201

4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Uma quantidade de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,5 g, 1,77 mmol) em 5 mL de *N,N'*-dimetilformamida é adicionada [4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amina (0,44 g, 2,13 mmol). A mistura reação é agitada a 100°C por 3 horas. Espectroscopia de massa sugeriu o término de reação. O solvente é subseqüentemente evaporado sob vácuo de alta pressão em um sólido marrom. O sólido é agitado em éter, filtrado e lavado com um pequena quantidade de metanol, excesso de quantidade de éter e hexano, e seco em forno por toda a noite para dar 0,65 g (80,0% de rendimento) de um sólido amarelo: pf. 229-230°C; MS (ESI) *m/z* 455,1-457,1 $(M+H)^{+1}$



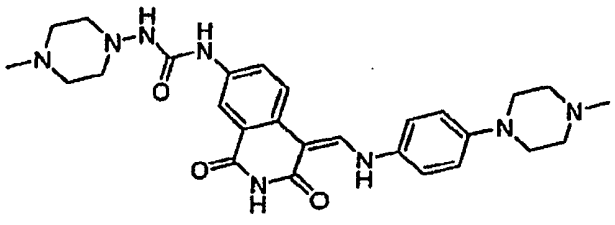
Exemplo 202

N'-[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]-3-hidróxi-4-metoxibenzoidrazida

Ácido 3-hidróxi-4-metóxi benzóico (1,0 g, 5,9 mmol) é acoplado a carbamato *de terc*-butila (0,94 g, 7,1 mmol) usando EDC (2,3 g, 12 mmol), HOBT (1,6 g, 15 mmol), e NMM (1,6 mL, 15 mmol) em tetraidrofurano (30 mL). Após um desenvolvimento da reação aquosa, o produto bruto é purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa para dar *éster terc-butílico do* ácido N'-(3-hidróxi-4-metóxi-benzoil)-hidrazina carboxílico.

Éster terc-butílico do ácido N'-(3-hidróxi-4-metóxi-benzoil)-hidrazina carboxílico (0,14 g, 0,50 mmol) é convertido em cloridrato de hidrazida do ácido 3-hidróxi-4-metóxi-benzóico de por agitação em hidrogeno cloreto em dioxano 4 N (2 mL). O precipitado branco é lavado com éter dietílico.

(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,18 g, 0,64 mmol) cloridrato de hidrazida do ácido e 3-hidróxi-4-metóxi-benzóico (0,18 g, 0,64 mmol) foram acoplados em N,N-dimetilformamida (5 mL) com trietilamina (0,30 mL) a 100°C. Após resfriamento até a temperatura ambiente e a adição de solução de hidrogeno sulfato de potássio aquosa 5%, o material sólido é coletado por filtração Buchner, lavado com éter dietílico, água, e metanol, e em seguida seco sob vácuo doméstico para dar N'-[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]-3-hidróxi-4-metoxibenzoidrazida na forma de um pó castanho. MS (ES^-): 430,1, 432,1 $(M-H)^-$



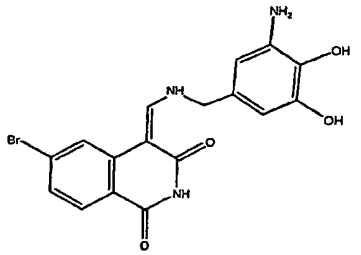
Exemplo 203

N-(4-metilpiperazina-1-il)-N'-[(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-'il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]uréia:

Uma quantidade de 200 mg (0,53 mmol) de (4Z)-6-amino-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)

isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 4-cloroformato de nitrofenila 320,0 mg (1,59 mmol) é agitada em *N,N*-dimetilacetamida a 100°C por 1 hora. Após resfriamento, o solvente é evaporado e agitado em 3 ML de água por 10 minutos. O sólido precipitado é coletado com éter para dar 180 mg (70% de rendimento) de éster 4-nitro fenílico do ácido (4-{[4(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-carbâmico.

Uma quantidade de 100 mg (0,18 mmol) éster 4-nitro-fenílico do ácido (4-{[4(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-carbâmico e 4-amino metil piperazina, 1 ML é agitada em *N,N*-dimetilacetamida por 1 hora. O solvente é evaporado e absorvido em diclorometano. O resíduo é purificado por cromatografia de camada delgada preparativa (1:10:89 = hidróxido de amônio: metanol : cloreto de metileno), para dar um sólido amarelo 30 mg (32% de rendimento); pf. 195-196°C. MS (ESI) *m/z* 519,3 $(M+1)^+$.

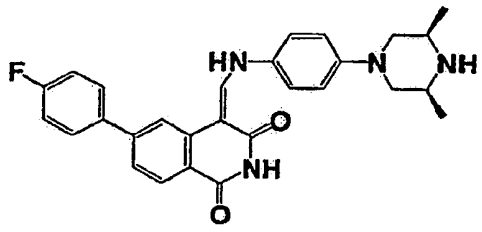


Exemplo 204

(4Z)-4-{[(3-amino-4,5-diidroxibenzil)amino]metileno}-6-bromoisoquinolina-1,3 (2*H*,4*H*)-diona

Diidrocloreto sal de 6-bromo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (124 mg, 0,44 mmol), 3-amino-5-aminometil-benzeno-1,2-diol (100 mg, 0,44 mmol) e Et_3N (0,15

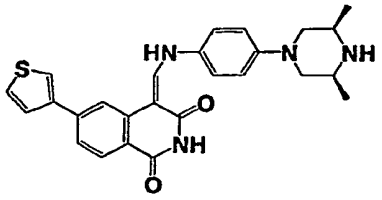
mL, 1,1 mmol) em N,N-dimetilformamida (DMF) (5 mL) é agitado a 25 °C por 24 horas. Água (10 mL) é adicionado à mistura da reação. O sólido resultante é filtrado e lavado com água. O sólido bruto é purificado por HPLC, eluindo com CH_3CN / H_2O 20% a CH_3CN 100% por 30 minutos para dar 51 mg (22%) do composto título na forma de um sólido marrom. HRMS (ESI) *m/z* calculado para C_{17} $H_{14}BrN_3O_4$ $(M+H)^+$ 404,02405, encontrado : 404,02336.



Exemplo 205

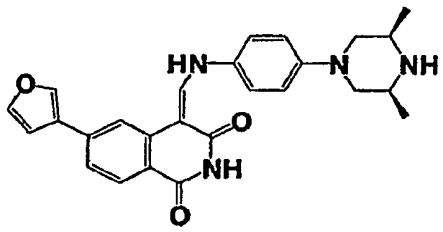
(4Z)-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(4-fluorfenil)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,095 mg (61,6% de rendimento) de um sólido marrom é obtido de 0,15 g (0,33 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il) fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,070 g de ácido 4-fluorfenil borônico, 0,02 g (0,017 mmol) de tetraquis-(trifenilfosfino)-paládio(O) e 0,5 mL de solução de carbonato de sódio saturada: pf. 193-194°C; MS (ESI) *m/z* 471,2 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 206(4Z)-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,021 mg (15,0% de rendimento) de um sólido marrom é obtido de 0,15 g (0,33 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}-metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,063 g de ácido 3-tiofeno borônico, 0,02 g (0,017 mmol) de tetraquis-(trifenilfosfino)-paládio(O) e 0,5 mL de solução de carbonato de sódio saturada: pf. 164-165°C; MS (ESI) *m/z* 459,1 $(M+H)^{+1}$.

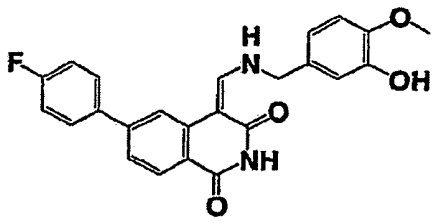


Exemplo 207

(4Z)-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(3-furil)iso-quinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,045 mg (31,0% de rendimento) de um sólido marrom é obtido de 0,15 g (0,33 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-

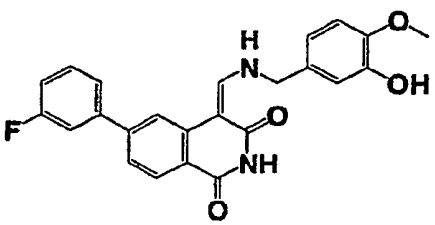
il)fenil]amino}-metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,055 g de ácido 3-furan borônico, 0,02 g (0,017 mmol) de tetraquis-(trifenilfosfino)-paládio(O) e 0,5 mL de solução de carbonato de sódio saturada: pf. 199-200 °C; MS (ESI) *m/z* 443,2 $(M+H)^{+1}$.



Exemplo 208

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}iso-quinolina-1,3(2H,4H)-diona

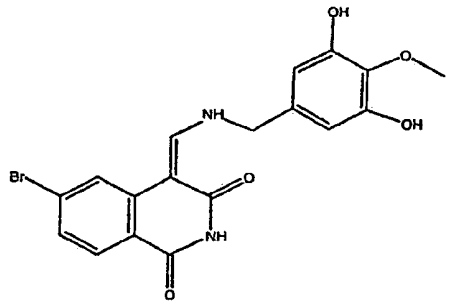
Usando o procedimento descrito para a preparação de(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino] metileno}-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,12 g (61,1% de rendimento) de um sólido castanho é obtido a partir de 0,20 g (0,55 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil) amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,1 g (0,74 mmol) de ácido 4-fluorfenil borônico, 0,028 g (0,025 mmol) de tetraquis-(trifenilfosfino)-paládio(O) e 0,5 mL de solução de carbonato de sódio saturada: pf. 239-240 °C; MS (ESI) *m/z* 419,1 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 209

(4Z)-6-(3-fluorfenil)-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}iso-quinolina-1,3(2H,4H)-diona

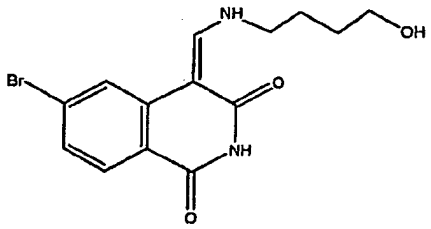
Usando o procedimento descrito para a preparação de(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino] metileno}-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,092 g (40,6% de rendimento) de um sólido castanho é obtido a partir de 0,20 g (0,55 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil) amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,1 g (0,74 mmol) de ácido 4-fluorfenil borônico, 0,028 g (0,025 mmol) de tetraquis-(trifenil-fosfino)paládio(O) e 0,5 mL de solução de carbonato de sódio saturada: pf. 204-205 °C; MS (ESI) *m/z* 419,1 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 210

(4Z)-6-bromo-4-{[(3,5-diidróxi4-metoxibenzil) amino]metileno}isoquinolina-1,3 (2*H*,4*H*)-diona

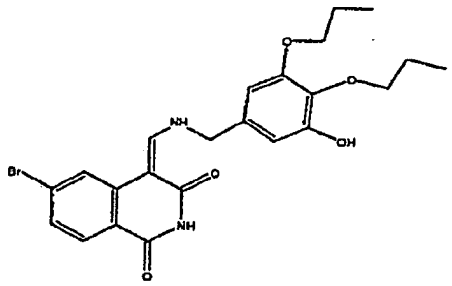
6-bromo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (89 mg, 0,32 mmol), sal de cloridrato de 5-aminometil-2-metóxi-benzenoLL-1,3-diol (66 mg, 0,32 mmol) e Et_3N (111 µL, 0,8 mmol) em N,N-dimetilformamida (DMF) (2 mL) são agitados a 25°C por 24 horas. H_2O (10 mL) é adicionado à mistura da reação. O precipitado resultante é filtrado, lavado com H_2O e seco *in vacuo* para dar 144 mg do composto título na forma de um pó bege. HRMS (ESI) *m/z* calculado para C_{18} $H_{15}BrN_2O_5$ $(M+H)^{+1}$ 419,02371, encontrado : 419,02294.



Exemplo 211

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-hidroxibutil) amino]metileno}isoquinolina-1,3 (2*H*,4*H*)-diona

6-bromo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (250 mg, 0,89 mmol), e 4-amino-butan-1-ol (79 mg, 0,89 mmol) em N,N-dimetilformamida (DMF) (5 mL) são agitados a 25°C por 3 dias. Um precipitado é formado. A mistura da reação é resfriada a 0°C. O precipitado é filtrado e seco *in vacuo* para dar 195 mg (64,5%) do composto título na forma de um pó castanho. HRMS (ESI) *m/z* calculado para C_{14} $H_{15}BrN_2O_3$ $(M+H)^{+1}$ 339,03389, encontrado : 339,03308.

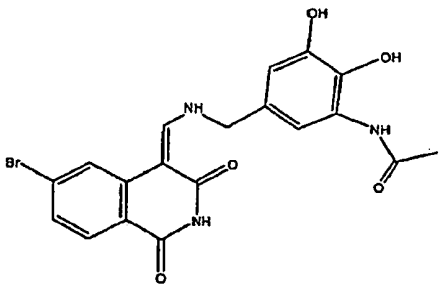


Exemplo 212

(4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4,5-dipropoxibenzil) amino]metileno}isoquinolina-1,3 (2*H*, 4*H*)-diona

6-bromo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (110 mg, 0,39 mmol), sal de cloridrato de 5-aminometil-2,3-dipropóxi-fenol (93 mg, 0,39 mmol) e Et_3N (112 µL, 0,8 mmol) em N,N-dimetilformamida (DMF) (2 mL) são agitados a 25 °C por 24 horas. H_2O (10 mL) é adicionado à mistura da reação. O precipitado resultante é filtrado, lavado com H_2O e seco

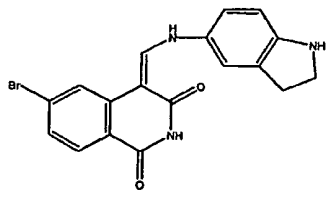
in vacuo para dar 170 mg (91%) do composto título na forma de um pó castanho. HRMS (ESI) *m/z* calculado para C_{23} $H_{25}BrN_2O_5$ $(M+H)^{+1}$ 489,10196, encontrado : 489,10078.



Exemplo 213

N-[5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]-2,3-diidroxifenil]acetamida

(4Z)-4-{[(3-amino-4,5-diidroxibenzil)amino]metileno-6 bromoisoquinolina-1,3 (2*H*,4*H*)-diona (50 mg, 0,12 mmol) e anidrido acético (1 mL, 10,59 mmol) em N,N-dimetilformamida (DMF) (4 mL) são agitados por toda a noite. A mistura da reação é concentrada *in vacuo* e o resíduo é agitado em H_2O por 24 horas. O precipitado é filtrado e seco *in vacuo* para dar o composto título (30 mg, 44,6%) na forma de um sólido castanho. HRMS (ESI) *m/z* calculado para C_{19} $H_{16}BrN_3O_5$ $(M+H)^{+1}$ 440,63461, encontrado : 440,63378.

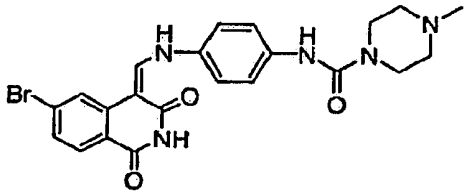


Exemplo 214 (AZ)

(4Z)-6-bromo-4-[(2,3-diidro-1H-indol-5-ilamino)metileno]isoquinolina-1,3 (2*H*, 4*H*)-diona

6-bromo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (250 mg, 0,89 mmol), 2,3-diidro-1H-indol-5-ilamina x 2 HCl

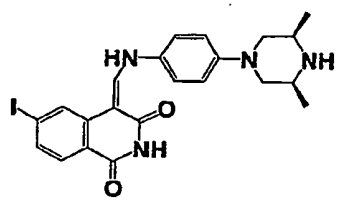
(184 mg, 0,89 mmol) e Et_3N (0,37 mL, 2,67 mmol) em N,N-dimetilformamida (DMF) (10 mL) são agitados por 4 dias. A mistura da reação é concentrada *in vacuo* e o resíduo é triturado em H_2O por 24 horas. O precipitado é filtrado, lavado com H_2O e seco *in vacuo* para dar 370 mg do composto título na forma de um sólido marrom. HRMS (ESI) *m/z* calculado para C_{18} $H_{14}BrN_3O_2$ $(M+H)^{+1}$ 384,03422' encontrado : 384,03553. O composto contém 29% de 4-(5-amino-2,3-diidro-indol-1-ilmetileno)-6-bromo-4H-isoquinolina-1,3-diona.



Exemplo 215

N-(4-{[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-'ilideno)metil]amino}fenil)-4-metilpiperazina-1-carboxamida

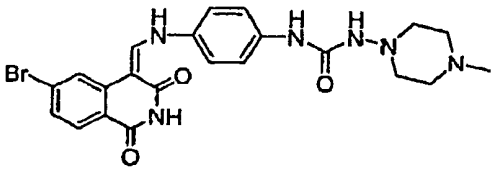
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 120 mg (34% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo a partir de 200 mg (0,71 mmol) de (4*E*)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 166 mg (0,71 mmol) de N-(4-aminofenil)-4-metilpiperazina-1-carboxamida; pf. > 300°C. MS (ESI) *m/z* 484,1 $(M+1)^+$



Exemplo 216

(4Z)-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (30)

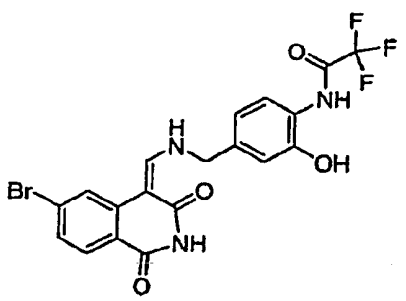
Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,15 g (63,5% de rendimento) de um sólido marrom claro é obtido de 0,15 g (0,46 mmol) de (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e [4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amina (0,44 g, 2,13 mmol): pf. 222-223°C; MS (ESI) *m/z* 503,1 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 217

N-(4-{[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-'ilideno)metil]amino}fenil)-N'-(4-metilpiperazina-1-il)uréia

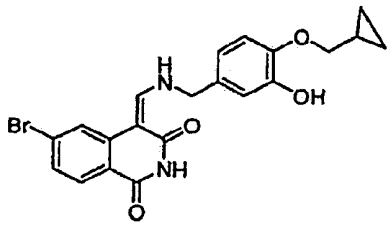
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 179,4 mg (68% de rendimento) do composto título são obtidos na forma de um sólido amarelo a partir de 200 mg (0,71 mmol) de (4*E*)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 177 mg (0,71 mmol) de 1-(4-amino-fenil)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-uréia; pf. 270-271°C. MS (ESI) *m/z* 499,0 $(M+1)^{+}$



Exemplo 218

N-[4-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-'ilideno)metil]amino}metil)-2-hidroxifenil]-2,2,2-trifluoracetamida

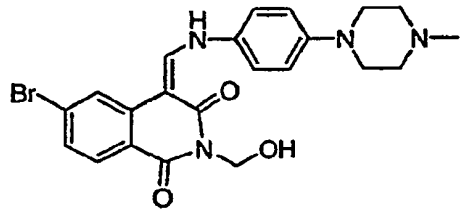
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 69, 80 mg (32% de rendimento) do composto título na forma de um sólido laranja são obtidos a partir de 200 mg (0,52 mmol) de (4Z)-4-{[(4-amino-3-hidroxibenzil)amino]metileno}-6-bromoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 0,22 ML (1,56 mmol) de anidrido trifluoracético; pf.: 278-279°C. MS (ESI) *m/z* 482,1 $(M-1)^-$



Exemplo 219

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(ciclopropilmetóxi)-3-'hidroxibenzil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o mesmo procedimento de intermediário 45, intermediário 9 é reduzido a hidrogeno cloreto de 5-aminometil-2-ciclopropilmetóxi-fenol. Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 46, 300 mg (64%) rendimento do composto título na forma de um sólido marrom são obtidos a partir de 300 mg (1,06 mmol) de (4*E*)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e hidrogeno cloreto de 5-aminometil-2-ciclopropilmetóxi-fenol.; pf. 210-211°C. MS (ESI) *m/z* 445,0 $(M+1)^+$.



Exemplo 220

(4Z)-6-bromo-2-(hidroximetil)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Uma quantidade de 300 mg de (0,68 mmol) exemplo 27 e paraformil aldeído 612 mg (20,4 mmol) foram dissolvidos em água : N,N-dimetilformamida 1:1. A mistura é agitada em um microondas a 180°C por 400 segundos. Seguido por filtração através de celite, evaporada após lavagem com cloreto de metileno. O resíduo amarelo é em seguida agitado em água por 20 minutos, o sólido é coletado com metanol para dar 200 mg (63% de rendimento) do produto desejado; pf.: 141-142. MS (ESI) *m/z* 473,1 $(M+1)^+$.

Exemplo 221

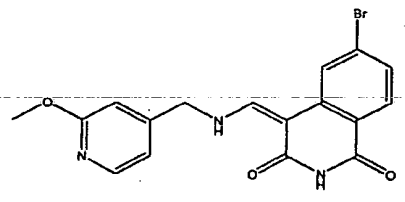
6-iodo-4-{[4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Uma solução de 2-metil-2,5-diaza-biciclo[2,2,1] heptano (0,4402 g, 1,6 mmol), *p*-flúor-nitrobenzeno (0,56 mL, 5,4 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,84 mL, 4,82 mmol) em 5 mL de acetonitrila é aquecida a 100 °C por toda a noite. Após o solvente ser removido, o resíduo é tratado com solução de bicarbonato de sódio saturada e extraído com clorofórmio. A camada orgânica é lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada, e evaporada até a secura. O óleo é lavado com hexano para dar um sólido

amarelo, que é recristalizado a partir de acetato de etila/hexano para render 0,246 g (65% de rendimento) de 2-metil-5-(4-nitro-fenil)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano.

Uma mistura de 2-metil-5-(4-nitro-fenil)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano (0,19 g, 0,815 mmol) e uma quantidade catalítica de Pd/C em etanol (0,2 mL) é hidrogenada a 1 atmosfera à temperatura ambiente por toda a noite. Ela é filtrada através de Celite, e a solução orgânica é evaporada, e em seguida tratada com 10 mL de metanol. Ela é em seguida tratada com ácido clorídrico em metanol, seguido por éter etílico, e filtrada para dar 4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-fenilamina na forma de um sólido azulado (0,107 g, 65%). MS (ESI) *m/z* 204,2 $(M-H)^{+1}$.

Uma solução de 4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-fenilamina (0,1 g, 0,49 mmol), 6-iodo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (0,2 g, 0,6 mmol), e N,N-dimetilformamida (0,2 mL) é aquecida a 90 °C por toda a noite. Após o solvente ser removido, o resíduo é tratado com éter etílico e filtrado para dar produto bruto na forma de um sólido marrom claro. Ele é purificado por HPLC para render 97 mg (39% de rendimento) de 6-iodo-4-{[4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona na forma de um sólido laranja brilhante. pf. 210-211°C.

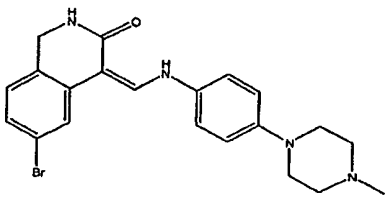


Exemplo 222

(4*Z*)-6-bromo-4-({[(2-metoxipiridin-4-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

2-metóxi-4-cianopiridina é preparado de acordo com Brown, T.H. et al. Eur J Med Chem. 28, 1993, 601-608. Redução de 2-metóxi-4-cianopiridina para 4-(2-metoxi-piridil)metilamina é obtida através do método de Walpol, C.S.J. J Med Chem. 36, 16, 1993, 2362-2372.

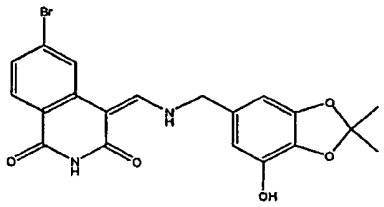
(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,15 g, 0,53 mmol) e cloridrato de 4-(2-metoxipiridil)metilamina (93 mg, 0,53 mmol) foram acoplados em tetraidrofurano (3 mL) com trietilamina (0,21 mL) à temperatura ambiente. Após a adição de metanol, o material sólido é coletado por filtração Buchner, lavado com éter dietílico e água. O material bruto é dissolvido em um mínimo de metanol em clorofórmio 5% e em seguida passado através de um plugue de Florisila, eluindo com a mesma mistura do solvente. O filtrado é concentrado sob baixa pressão para dar (4Z)-6-bromo-4-({[(2-metoxipiridin-4-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,13 g, 62%) na forma de um sólido dourado. MS (ES^+): 388,0, 390,0 $(M+H)^+$



Exemplo 223

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,4- diidroisoquinolin-3(2H)-ona

Uma solução de tolueno (0,75 mL) de 6-bromo-4-[(dimetilamino)metileno]-1,4-diidroisoquinolin-3(2H)-ona (60 mg, 0,213 mmol) e 4-(N-metilpiperazinail)anilina (42,9 mg, 0,224 mmol) é aquecido a 110°C por 3 horas. Ela é seca e triturada com éter e hexano para render 23 mg (25%) do composto título na forma de um sólido marrom claro.



Exemplo 224

(4*Z*)-6-bromo-4-({[(7-hidróxi-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

Éster metílico do ácido 7-hidróxi-2,2-dimetil-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico é preparado a partir de galato de metila e acetona de acordo com Percec, Virgil; Bera, Tushar K.; Tetrahedron;. 58; 20; 2002; 4031 - 4040. TOF MS (ES^-): 223,0 $(M-H)^-$

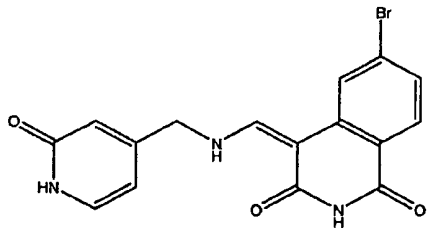
Éster metílico do ácido 7-hidróxi-2,2-dimetil-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico (1,5 g, 6,7 mmol) é convertido em éster metílico do ácido 7-benziloxi-2,2-dimetil-benzo [1,3]dioxol-5-carboxílico pela reação com brometo de benzila (1,2 mL, 10 mmol) em acetona (35 mL) e na presença de carbonato de potássio (13 g). Após um desenvolvimento da reação aquosa, o sólido bruto é triturado com hexanos e em seguida filtrado para dar o produto desejado em rendimento quantitativo. TOF MS (ES^+): 315,1 $(M+H)^+$

Uma solução -78°C de éster metílico do ácido 7-benziloxi-2,2-dimetil-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico (0,62 g, 2,0 mmol) em tolueno (17 mL) é tratada com hidreto de di-isobutilalumínio (solução I hexanos 1,0 M, 4,4 mL, 4,4 mmol), que é adicionado gota a gota por 15 minutos. Após 5 minutos de agitação, a reação é finalizada pela adição de solução de ácido clorídrico aquosa 10%. Após aquecimento até a temperatura ambiente, a mistura é extraída 3 x com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio saturada aquosa, secos sobre sulfato de sódio anidro, e concentrado sob baixa pressão para fornecer (7-benziloxi-2,2-dimetil-benzo[1,3]dioxol-5-il)-metanol em rendimento quantitativo.

Uma mistura a 0°C de (7-benziloxi-2,2-dimetil-benzo[1,3]dioxol-5-il)-metanol (0,57 g, 2,0 mmol) e difenil-fosforila azida (0,52 mL, 2,4 mmol) em tetraidrofurano (10 mL) é adicionado 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU, 0,33 mL, 2,2 mmol). A mistura é aquecida naturalmente até a temperatura ambiente durante o fim de semana e em seguida finalizada com a adição de água. A mistura da reação é extraída 3 x com acetato de etila, e os extratos combinados foram lavados com solução hidrogeno sulfato de potássio aquosa 5% e solução de cloreto de sódio saturada aquosa, secos sobre sulfato de sódio anidro, e em seguida concentrado para dar 6-azidometil-4-benziloxi-2,2-dimetil-benzo[1,3]dioxol, que é usado na etapa seguinte sem purificação.

Uma solução de 6-azidometil-4-benziloxi-2,2-dimetil-benzo[1,3]dioxol (2,0 mmol máximo) em etanol (20 mL) e ácido clorídrico aquoso 6 M (2 mL) é hidrogenado a 50 psi over 5% Pd/C. Após 18 horas, a mistura da reação é filtrada através de uma almofada de Celite e concentrada sob baixa pressão para dar cloridrato de C-(7-benziloxi-2,2-dimetil-benzo[1,3]dioxol-5-il)-metilamina. MS (ES^+): 196,2 $(M+H)^+$

(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,42 g, 1,5 mmol) e cloridrato de C-(7-benziloxi-2,2-dimetil-benzo[1,3]dioxol-5-il)-metilamina (1,5 mmol) foram acoplados em N,N-dimetilformamida (10 mL) com trietilamina (0,6 mL). O material bruto é dissolvido em um mínimo de metanol em clorofórmio 7,5% e em seguida passado através de um plugue de Florisila, eluindo com metanol em clorofórmio 5%. O filtrado é concentrado sob baixa pressão para dar (4Z)-6-bromo-4-({[(7-hidróxi-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona na forma de um pó rosa claro. MS (ES^+): 445,0, 446,9 $(M+H)^+$



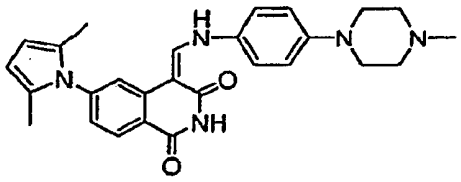
Exemplo 225

(4Z)-6-bromo-4-({[(2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

Uma solução de 4-(2-metoxipiridil)metilamina (0,19 g, 1,1 mmol) em água (50 mL) e ácido clorídrico aquoso 3 M

(25 mL) é aquecida a refluxo por 5 horas e em seguida o solvente é reduzido para aproximadamente 10 mL. O restante da água é em seguida removido sob baixa pressão para dar cloridrato de 4-aminometil- 1H-piridin-2-ona (0,15 g, 83%) na forma de um sólido branco gelo.

(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,26 g, 0,94 mmol) e cloridrato de 4-aminometil- 1H-piridin-2-ona (0,15 g, 0,94 mmol) foram acoplados em tetraidrofurano (5 mL) e N,N-dimetilformamida (3 mL) com trietilamina (0,28 g) à temperatura ambiente por toda a noite. Após a adição de água, o material sólido é coletado por filtração Buchner, lavado com éter dietílico, água, e metanol, e seco sob vácuo para dar (4Z)-6-bromo-4-({[(2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,19 g, 54%) na forma de um pó cinza. MS (ES^-): 372,0, 347,0 $(M-H)^-$

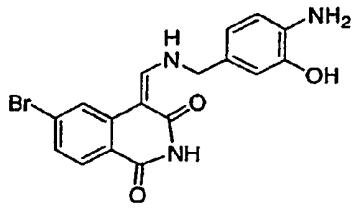


Exemplo 226

(4Z)-6-(2,5-dimetil- 1H-pirrol-1-il)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-'il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Uma quantidade de 300 mg (0,74 mmol) de (4Z)-6-amino-4-({[4-(4-metilpiperzin-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e ácido tolueno sulfônico (226,45, 1,19 mmol), e acetonilacetona é agitada em *N,N*-dimetilformamida (5 mL). A mistura da reação é aquecida a 110°C por 1 hora. Após resfriamento até a temperatura

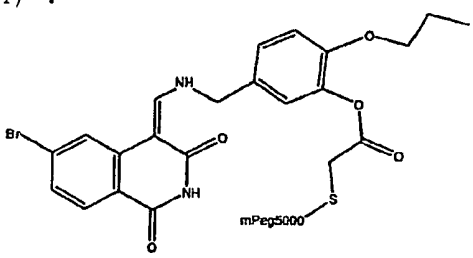
ambiente, a mistura é filtrada através de celite e lavada com cloreto de metileno, evaporada. O resíduo é purificado por cromatografia de camada delgada preparativa (10:90 = metanol : cloreto de metileno), para dar um sólido amarelo 100 mg (28% de rendimento); pf. 222-223°C. pf. 264-265°C; MS (ESI) *m/z* 456,1 (M+1)



Exemplo 227

(4Z)-4-{[(4-amino-3-hidroxibenzil)amino]metileno}-6-bromoisoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona

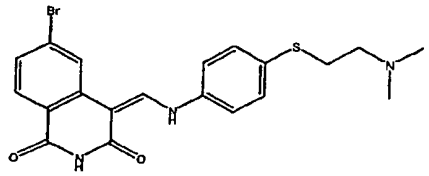
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 46, 700 mg de amarelo-sólido marrom (100% de rendimento) são obtidos a partir de 500 mg (1,77 mmol) de 6-bromo-4-metoximetileno-isoquinolina-4H-1,3-diona e 2-amino-5-(aminometil)fenol (448 mg, 0,76 mmol); pf. 245-246°C. MS (ESI) *m/z* 390 $(M+H)^+$.



Exemplo 228

Éster 5-{[(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidro- 1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-2-propóxi-fenílico do ácido PEG5000tio-acético

Ao ácido iodoacético (43 mg, 0,232 mmol) em dimetilformamida (DMF) (1 mL) a -20°C são adicionados N-metilmorfolina (25 uL, 0,232 mmol) e isobutilcloroformato (30 uL, 0,232 mmol). Após 5 minutos (4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona (100 mg, 0,232 mmol) é adicionado. A mistura da reação é aquecida naturalmente até 25°C. Após 2 horas N-metilmorfolina é adicionado (25 uL). Após 1 hora ácido cítrico aquoso 15% é adicionado. O resultante precipitado é filtrado e lavado com água para dar um sólido castanho (116 mg). Uma solução deste material em CH3CN é tratada com mPEGSH 5000 (500 mg, 0,1 mmol) e base de Hunig. Após 1 hora tetrabutilamonioiodeto mg) e dimetilaminopiridina (DMAP) (5 mg) é adicionado. Após 4 dias a mistura da reação é concentrada *in vacuo* dissolvido em água e extraída com CH_2Cl_2 para dar um sólido após concentração. Cromatografia em sílica gel (CH_2Cl_2/metanol) deu o composto desejado (235 mg) na forma de um pó castanho.



Exemplo 229

(4*Z*)-6-bromo-4-{[(4-{[2-(dimetilamino)etil]tio}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

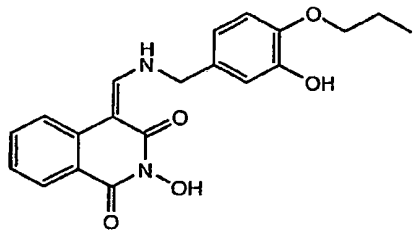
A uma solução de cloridrato de N,N-dimetilamino-etanotiol (2,9 g, 14 mmol) em N,N-dimetilformamida (DMF) (70 mL) é adicionado carbonato de potássio (19 g, 140 mmol),

seguido por 4-fluornitrobenzeno (1,5 mL, 14 mmol). Após a agitação por toda a noite à temperatura ambiente, a mistura da reação é diluída com água e extraída 3 x com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados cinco vezes com água e com solução de cloreto de sódio saturada aquosa, secos sobre sulfato de sódio anidro, e concentrados sob baixa pressão. O óleo bruto é purificado por cromatografia flash (Isco 40 g coluna Redi-Sep, MeOH/$CHCl_3$) para dar N,N-dimetil-N-{2-[(4-nitrofenil)tio]etil}amina (2,3 g, 72%) na forma de um óleo dourado. TOF MS (ES^+): 227,2 $(M+H)^+$

A uma solução de N,N-dimetil-N-{2-[(4-nitrofenil) tio]etil}amina (0,58 g, 3,0 mmol) em etanol (45 mL), tetraidrofurano (23 mL), e solução de cloreto amônio aquoso saturado é adicionado pó de ferro (1,1 g, 6,4 mmol). A mistura é aquecida em um banho de óleo a 100°C por uma hora. Embora ainda quente, a mistura da reação é filtrada através de uma almofada de terra diatomácea. O filtrado concentrado é particionado entre acetato de etila e solução de cloreto de sódio saturada aquosa. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob baixa pressão. O material bruto é purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa para dar 4-(2-dimetilamino-etilsulfanil)-fenilamina. MS (ES^-): 195,0 $(M-H)^-$

(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona (0,21 g, 0,76 mmol) e 4-(2-dimetilamino-etilsulfanil)-fenilamina (0,15 g, 0,76 mmol) foram agitados em N,N-dimetilformamida (5 mL) e trietilamina (0,3 mL) a 60-70°C por 5 minutos e em seguida à temperatura ambiente por 10

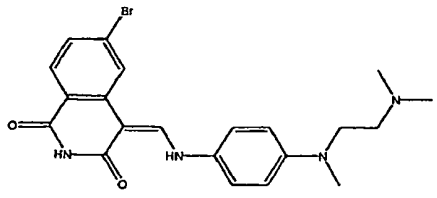
minutos. A mistura da reação é finalizada pela adição de água. O material sólido é em seguida coletado, lavado com éter dietílico, água, e metanol, e em seguida seco sob vácuo para dar (4Z)-6-bromo-4-{[(4-{[2-(dimetilamino)etil]tio} fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,22 mg, 65%) na forma de um pó dourado. MS (ES^+): 446,1, 448,1 $(M+H)^+$



Exemplo 230

2-hidróxi-4-[(3-hidróxi-4-propóxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Uma mistura de cloridrato de 5-aminometil-2-propóxi-fenol (109 mg, 0,50 mmol), 4 mL de N,N-dimetilformamida e trietilamina (75 □L, 0,54 mmol) é agitada por 15 minutos. Em seguida (4E)-6-bromo-7-metóxi-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (225 mg, 0,50 mmol) é adicionado e a mistura da reação agitada por uma hora. O produto é isolado como antes, para dar um sólido branco gelo, 81 mg, (44%), pf. 176-8°C; MS (ESI): m/z 369,1 (M+H).



Exemplo 231

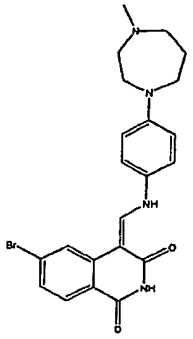
(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

Uma mistura de 4-fluornitrobenzeno (0,35 g, 2,5 mmol) e *N*,*N*,*N'*-trimetiletilenodiamina (1,5 g, 1,9 mmol) em N-metilpirrolidinona (10 mL) é aquecida por 19 horas em um bloco de agitação a 100°C. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura da reação é particionada entre acetato de etila e água. A fase orgânica é lavada quatro vezes com água e com solução de cloreto de sódio saturada aquosa e em seguida concentrada sob baixa pressão para dar N,N,N'-trimetil-N'-(4-nitrofenil)etano-1,2-diamina na forma de um semi-sólido marrom. TOF MS (ES^+): 224,1 $(M+H)^+$

Uma solução de N,N,N'-trimetil-N'-(4-nitrofenil) etano-1,2-diamina em etanol, contendo 5 gotas de ácido clorídrico concentrado, é hidrogenada por toda a noite a pressão atmosférica sobre Pd/C 10%. A mistura é filtrada através de uma almofada de terra diatomácea e concentrada sob baixa pressão para dar N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilbenzeno-1,4-diamina na forma de um óleo marrom escuro. TOF MS (ES^+): 194,1 $(M+H)^+$

(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona (0,28 g, 1,0 mmol) e cloridrato de N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilbenzeno-1,4-diamina (0,30 g, 1,0 mmol) foram agitados em N,N-dimetilformamida (5 mL) com trietilamina (0,6 mL). A mistura da reação é finalizada pela adição de água. O material sólido é em seguida coletado,

lavado com éter dietílico, água, e metanol e em seguida seco sob vácuo para dar (4Z)-6-bromo-4-[({4-[[2-(dimetilamino) etil](metil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona (0,24 g, 55%) na forma de um pó dourado. MS (ES^+): 443,1, 445,1 $(M+H)^+$



Exemplo 232

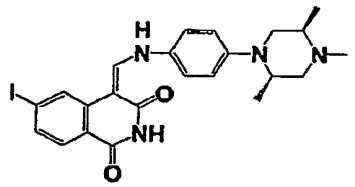
(4*Z*)-6-bromo-4-({[4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

Uma mistura de 4-fluornitrobenzeno (0,35 g, 2,5 mmol) e 1-metilomopiperazina (1,7 g, 15 mmol) em N-metil-pirrolidinona (10 mL) é aquecida por 19 horas em um bloco de agitação a 100°C. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura da reação é vertida em gelo, precipitando 1-metil-4-(4-nitrofenil)-1,4-diazepano como um sólido castanho fino, que é coletado por filtração Buchner e usado na etapa seguinte sem purificação adicional. TOF MS (ES^+): 236,1 $(M+H)^+$

Uma solução de 1-metil-4-(4-nitrofenil)-1,4-diazepano em etanol é hidrogenada por toda a noite a pressão atmosférica sobre Pd/C 10%. A mistura é filtrada através de uma almofada de terra diatomácea e concentrada sob baixa

pressão para dar 4-(4-metil-[1,4]-diazepan-1-il)fenilamina na forma de um óleo marrom escuro. TOF MS (ES^+): 206,1 $(M+H)^+$

(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona (0,15 g, 0,54 mmol) e [4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amina (0,11 g, 0,54 mmol) foram agitados em N,N-dimetilformamida (3 mL) com trietilamina (0,3 mL). A mistura da reação é finalizada pela adição de água. O material sólido é em seguida coletado, lavado com éter dietílico, água, e metanol. O material bruto é dissolvido em um mínimo de metanol em clorofórmio 5% e em seguida passado através de um plugue de Florisila, eluindo com metanol em clorofórmio 5%. O filtrado é concentrado sob baixa pressão e em seguida seco sob vácuo para dar (4Z)-6-bromo-4-({[4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (64 mg, 26%) na forma de um pó de cor ferrugem. MS (ES^+): 455,1, 457,1 $(M+H)^+$

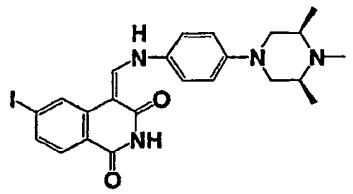


Exemplo 233

(4Z)-6-iodo-4-[({4-[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)metileno]-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,078 g (49,7% de rendimento) de um sólido marrom claro é obtido de 0,10 g (0,30 mmol) de (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno)

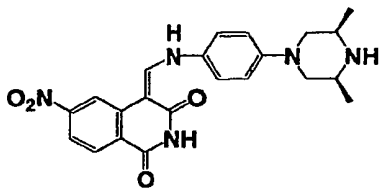
isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 4-(2,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-fenilamina (0,073 g, 0,33 mmol) após purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel usando MeOH/$CHCl_3$ 5% como eluente: pf. 199-200 °C; MS (ESI) *m/z* 517,1 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 234

(4Z)-6-iodo-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)metileno]-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

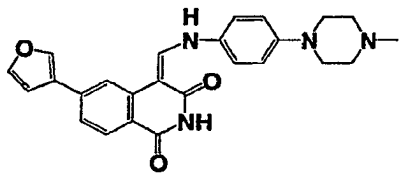
Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,089 g (56,7% de rendimento) de um sólido marrom claro é obtido de 0,10 g (0,30 mmol) de (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, e 0,073 g (0,33 mmol) de 4-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-fenilamina após purificação por cromatografia de coluna sobre sílica gel usando MeOH/$CHCl_3$ 5% como eluente: pf. 224-225°C; MS (ESI) *m/z* 517,1 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 235

(4Z)-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-nitroisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

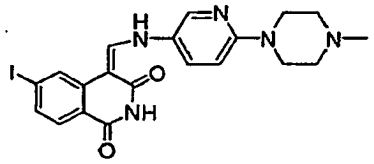
Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,032 g (12,8% de rendimento) de sólido marrom escuro é obtido de 0,15 g (0,60 mmol) de 4-metoximetileno-6-nitro-4H-isoquinolina-1,3-diona e [4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amina (0,15 g, 0,72 mmol): pf. > 300°C; MS (ESI) *m/z* 422,2 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 236

(4Z)-6-(3-furil)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (42)

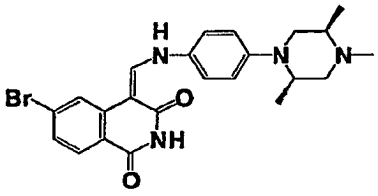
Usando o procedimento descrito para a preparação de(4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, após purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel usando MeOH/$CHCl_3$ 5% como eluente, 0,096 mg (66,2% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido de 0,15 g (0,34 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,076 g (0,64 mmol)de ácido 3-furan borônico, 0,02 g (0,017 mmol) de tris(dibenzildenoacetona)-dipaládio(O), 0,02 g (0,064 mmol) de 2-(di-t-butil-fosfino)-bifenila, e 0,072 g (0,64 mmol) de carbonato de sódio: pf. 190-191°C; MS (ESI) *m/z* 429,2 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 237

(4Z)-6-iodo-4-({[6-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-3-'il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

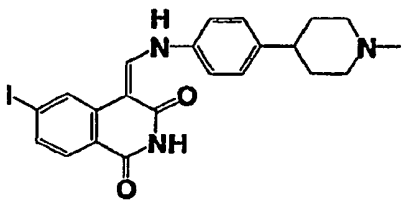
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 300 mg (68% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido laranja a partir de 300 mg (0,91 mmol) de (4*E*)-6-iodo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 175 mg (0,91 mmol) de 6-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-3-amina; pf. 189-190°C. MS (ESI) *m/z* 490,0 $(M+1)^+$



Exemplo 238

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)metileno]-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

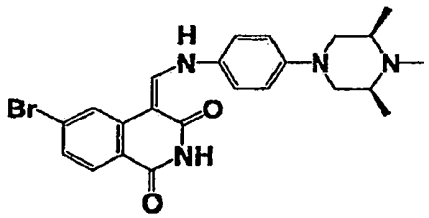
Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,68 g (91,0% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido a partir de 0,45 g (0,46 mmol) de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 4-(2,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-fenilamina (0,38 g, 1,76 mmol): pf. 184-185°C; MS (ESI) *m/z* 469,1-471,1 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 239

(4Z)-6-iodo-4-({[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, após purificado a partir de HPLC, 0,064 g (53,4% de rendimento) de um sólido marrom claro é obtido a partir de 0,082 g (0,25 mmol) de (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e [4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amina (0,048 g, 0,25 mmol): pf. 215-216°C; MS (ESI) *m/z* 488,1 $(M+H)^{+1}$

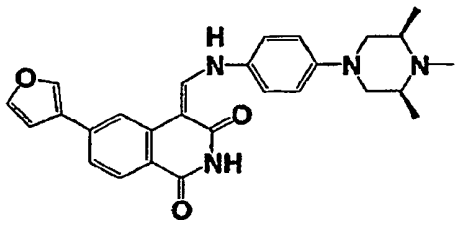


Exemplo 240

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)metileno]-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, após purificado usando cromatografia de sílica gel (usando MeOH/$CHCl_3$ 5% como solvente), 0,68 g (91,0% de rendimento) de um sólido marrom claro é obtido a partir de 0,45 g (1,60 mmol) de

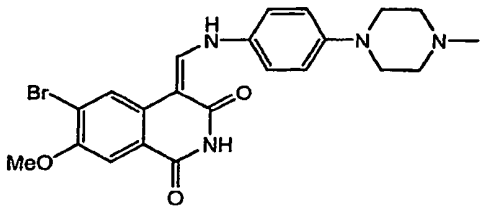
(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, e 0,38 g (1,76 mmol) de 4-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-fenilamina: pf. 213-214°C; MS (ESI) *m/z* 469,1-471,1 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 241

(4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

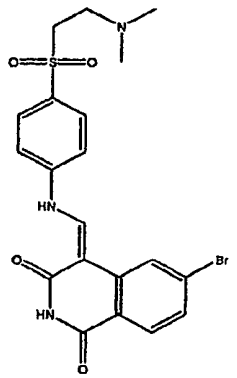
A uma quantidade de 0,15 g (0,32 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)-metileno]-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona em 2 mL de DMF é adicionada 0,076 g (0,64 mmol) de ácido 3-furan borônico, 0,02 g (0,017 mmol) de tris(dibenzildenoacetona)-dipaládio(O), 0,02 g (0,064 mmol) de 2-(di-t-butil-fosfino)-bifenila, e 0,072 g (0,64 mmol) de carbonato de sódio. A mistura da reação é agitada a 100°C sob N2 por 2 horas. Espectroscopia de massa sugeriu o término de reação. Os sólidos foram removidos por filtração, e solvente é subseqüentemente evaporado sob vácuo de alta pressão em sólido marrom. O resíduo é purificado usando cromatografia de sílica gel (usando MeOH/$CHCl_3$ 5% como eluente), 0,064 mg (43,8% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido: pf. 204-205°C; MS (ESI) m/z 457,2 (M+H)+1



Exemplo 242

6-bromo-7-metóxi-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Uma mistura de (4E)-6-bromo-7-metóxi-4-(metoxi-metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (156 mg, 0,50 mmol), N,N-dimetilformamida (1 mL) e 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (96 mg, 0,50 mmol) é agitada e aquecida a 110°C por uma hora, resfriada no refrigerador. A mistura da reação é evaporada até a secura, absorvida em metanol em clorofórmio 5% e passada através de uma pequena almofada de Florisila eluindo com metanol em clorofórmio 5%. O eluato é evaporado *in vacuo* e tratado com acetonitrila, filtrado e seco para dar um sólido marrom 110 mg (47%), pf. 274-276°C; MS (ESI): m/z 471,1, 473,1 (M+H).



Exemplo 243

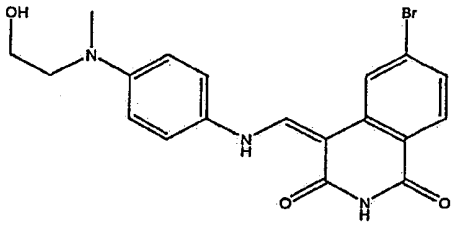
(4*Z*)-6-bromo-4-{[(4-{[2-(dimetilamino)etil]sulfonil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A uma solução a 0°C de N,N-dimetil-N-{2-[(4-nitrofenil)tio]etil}amina (0,50 g, 2,2 mmol) em metanol/tetraidrofurano/água (33 mL, 1:1:1) são adicionados gota a gota uma solução aquosa de OXONE®, composto monopersulfato (2,7 g, 9,5 mL). A mistura da reação é agitada por uma semana à temperatura ambiente e em seguida finalizada pela adição de uma solução hidrogeno sulfito de sódio aquosa (3 g, 20 mL). A mistura é em seguida baseificada a pH 8 com hidróxido de amônio concentrado e extraída 3 x com diclorometano. Os extratos combinados foram lavados com solução de tiossulfito de sódio aquosa 5% (100 mL) e água, secos sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrados sob baixa pressão para dar um óleo dourado, que solidificou mediante repouso. O sólido bruto (0,31 g) é purificado por cromatografia flash (Isco 12 g coluna Redi-Sep, $MeOH/CHCl_3$) para dar dimetil-[2-(4-nitro-benzenossulfonil)-etil]-amina. MS (ES^+): 259,2 $(M+H)^+$

Uma solução de dimetil-[2-(4-nitro-benzenossulfonil)-etil]-amina (0,39 mmol) em etanol (15 mL) é hidrogenada por 90 minutos a pressão atmosférica sobre Pd/C 10%. A mistura é filtrada através de uma almofada de terra diatomácea e concentrada sob baixa pressão para dar 4-(2-dimetilamino-etanossulfonil)-fenilamina na forma de um sólido branco. MS (ES^+): 229,3 $(M+H)^+$

(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,17 g, 0,61 mmol) e 4-(2-dimetilamino-etanossulfonil)-fenilamina (0,14 g, 0,61 mmol) foram agitados em N,N-dimetilformamida (3 mL) e trietilamina (0,16 mL) a 60-70°C.

A mistura da reação é finalizada pela adição de água. O material sólido é em seguida coletado, lavado com éter dietílico, água, e metanol, e em seguida seco sob vácuo para dar (4Z)-6-bromo-4-{[(4-{[2-(dimetilamino)etil]sulfonil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,11 g, 36%) na forma de um pó dourado. MS (ES^+): 478,1, 480,0 $(M+H)^+$



Exemplo 244

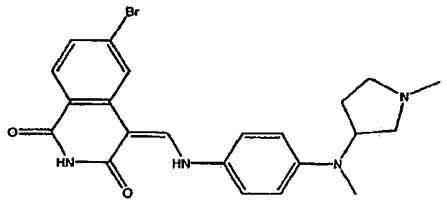
(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

Uma mistura de 4-fluornitrobenzeno (2,8 g, 20 mmol) e 2-(metilamino)etanol (8,9 g, 120 mmol) em N-metilpirrolidinona (80 mL) é aquecida por 19 horas em um banho de óleo a 85°C. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura da reação é particionado entre acetato de etila e água. O fase orgânica é lavada cinco vezes com água e com solução de cloreto de sódio saturada aquosa, seca sobre sulfato de sódio anidro, e em seguida concentrada sob baixa pressão para dar 2-(metil-4-nitroanilino)etanol (3,1 g, 79%) na forma de um sólido amarelo. MS (ES^+): 197,2 $(M+H)^+$

Uma solução de 2-(metil-4-nitroanilino)etanol (0,20 g, 1,0 mmol) em etanol (25 mL) é hidrogenada por duas horas a pressão atmosférica sobre Pd/C 10%. A mistura é filtrada através de uma almofada de terra diatomácea e concentrada sob baixa pressão para dar 2-[(4-amino-fenil)-

metil-amino]-etanol na forma de um óleo escuro, que solidificou mediante repouso. MS (ES^+): 167,3 $(M+H)^+$

(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona (0,17 g, 0,61 mmol) e 2-[(4-amino-fenil)-metil-amino]-etanol (0,10 g, 0,61 mmol) foram agitados em N,N-dimetilformamida (3 mL) e trietilamina (0,16 mL) a 60-70°C. A mistura da reação é finalizada pela adição de água. O material sólido é em seguida coletado, lavado com éter dietílico, água, e metanol, e em seguida seco sob vácuo para dar (4Z)-6-bromo-4-[({4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,16 g, 64%) na forma de um de pó cor ferrugem. MS (ES^+): 410,6, 418,1 $(M+H)^+$



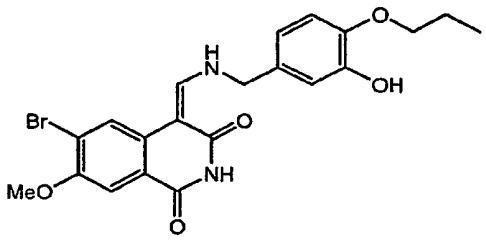
Exemplo 245

(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A uma suspensão de hidróxido de potássio (1,4 g, 25 mmol) e N,N'-dimetil-3-aminopirrolidina (1,4 g, 12 mmol) em dimetilsulfóxido (13 mL) é adicionada gota a gota 4-fluornitrobenzeno (1,1 mL, 10 mmol). A mistura é aquecida em um banho de óleo a 60-65°C por 4 horas. Após resfriamento até a temperatura ambiente, gelo é adicionado à mistura da reação. O resultante precipitado é coletado, lavado com água, e seco sob vácuo para dar metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-(4-nitro-fenil)-amina. MS (ES^+): 236,3 $(M+H)^+$

Uma solução de metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-(4-nitro-fenil)-amina (0,25 g, 1,1 mmol) em etanol (20 mL) é hidrogenada por toda a noite a pressão atmosférica sobre Pd/C 10%. A mistura é filtrada através de uma almofada de terra diatomácea e concentrada sob baixa pressão para dar N-metil-N-(1-metil-pirrolidin-3-il)-benzeno-1,4-diamina na forma de um óleo escuro (0,21 g, 95%). MS (ES^+): 206,3 $(M+H)^+$

(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,17 g, 0,61 mmol) e N-metil-N-(1-metil-pirrolidin-3-il)-benzeno-1,4-diamina (0,12 g, 0,61 mmol) foram agitados em N,N-dimetilformamida (3 mL) e trietilamina (0,16 mL) a 60 - 70°C. A mistura da reação é finalizada pela adição de água. O material sólido é em seguida coletado, lavado com éter dietílico, água, e metanol, e em seguida seco sob vácuo para dar (4Z)-6-bromo-4-[({4-[metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,12 g, 44%) na forma de um pó de cor ferrugem. MS (ES^+): 455,1, 457,1 $(M+H)^+$

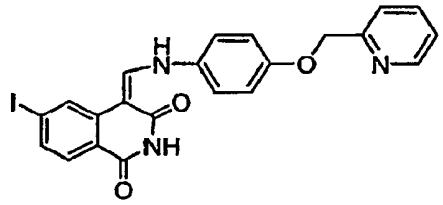


Exemplo 246

6-bromo-4-[(3-hidróxi-4-propóxi-benzilamino)-metileno]-7-metóxi-4H-isoquinolina-1,3-diona

Uma mistura de cloridrato de 5-aminometil-2-propóxi-fenol (109 mg, 0,50 mmol), 4 mL de N,N-dimetil-

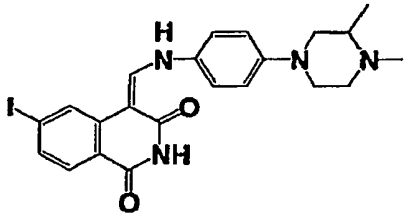
formamida e trietilamina (75 µL, x mmol) foi agitada por 15 minutos. Em seguida (4E)-6-bromo-7-metóxi-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (156 mg, 0,50 mmol) é adicionado e a mistura da reação agitada por uma hora. O produto é isolado como antes, para dar um sólido branco gelo, 119 mg, (51%), pf. 212-214°C dec; MS (ESI): m/z 459,1, 461,2 (M-H).



Exemplo 247

(4Z)-6-iodo-4-({[4-(piridin-2-ilmetóxi)fenil]amino}metileno)isoquinolina1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 400 mg (77% de rendimento) são obtidos como um sólido amarelo-laranja a partir de 300 mg (0,91 mmol) (4*E*)-6-iodo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 183,72 mg (0,91 mmol) de '[4-(piridin-2-ilmetóxi)fenil] amina; pf. 265-266°C. MS (ESI) *m/z* 498,0 $(M+1)^+$

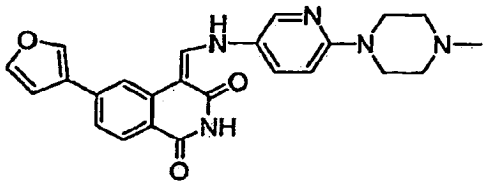


Exemplo 248

(4Z)-4-({[4-(3,4-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]

amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, após purificado a partir de HPLC, 0,052 g (22,6% de rendimento) de um sólido marrom claro é obtido de 0,15 g (0,46 mmol) de (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 4-(3,4-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamina (0,11 g, 0,50 mmol): pf. 157-158 °C; MS (ESI) *m/z* 503,1 $(M+H)^{+1}$

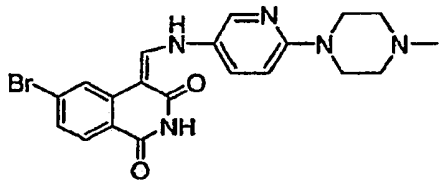


Exemplo 249

(4Z)-6-(3-furil)-4-({[6-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-3-'il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

Uma mistura de 300 mg (0,68 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[6-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-3-'il]amino}metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona '(4Z)-6-(3-furil)-4-({[6-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-3-'il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, $Pd_2(dba)_3$ (125 mg, 0,136 mmol), tri-terc-butilfosfino (0,13 mL,0,64 mmol), carbonato de césio, (663 mg, 1,36 mmol), e ácido 3-furano borônico (189,72 mg, 1,7 mmol) é colocada em um frasco de três gargalos sob N_2, *N,N*-dimetilformamida (8 ML) é adicionado, e a mistura é em seguida agitada em um banho de óleo pré-aquecido a 130°C por 30 minutos. Após resfriamento, a mistura é tratada com CH_2Cl_2 e filtrada através de celite. Após evaporar todos os solventes, o resíduo é dissolvido em cloreto de metileno, lavado três vezes com salmoura, seco sobre sulfato de sódio e evaporado. O resíduo oleoso laranja é purificado por cromatografia de plugue de sílica (10:90 = metanol : cloreto

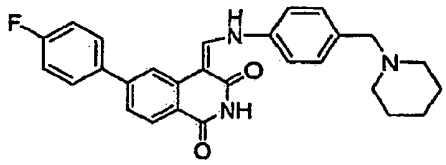
de metileno), para dar um sólido amarelo 130 mg (45% de rendimento); pf. 200-201°C. MS (ESI) *m/z* 430,2 $(M+1)^+$



Exemplo 250

(4Z)-6-bromo-4-({[6-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-3-'il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

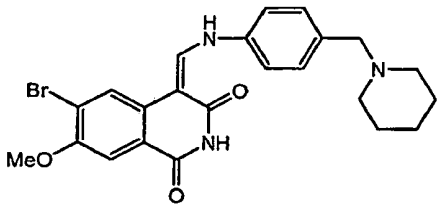
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 400 mg (66% de rendimento) são obtidos como um sólido amarelo-laranja a partir de 384,6 mg (1,36 mmol) (4*E*)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 262 mg (1,36 mmol) de '6-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-3-amina; pf. 265-266°C. MS (ESI) *m/z* 444,0 $(M+1)^+$



Exemplo 251

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-({[4-(piperidin-1-'ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

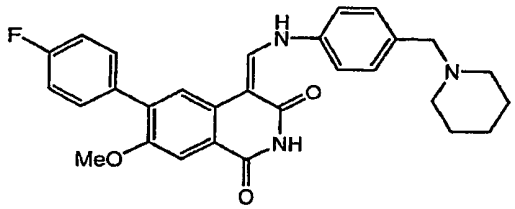
Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-({[4-(piperidin-1-'ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 100 mg de um sólido amarelo (20% de rendimento) são obtidos a partir de 500 mg (1,13 mmol) (4*Z*)-6-bromo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e ácido 4-fluorfenil borônico 395,27 mg, (2,83 mmol).; pf. 195-196°C. MS (ESI) *m/z* 456,2 $(M+1)^+$.



Exemplo 252

6-bromo-7-metóxi-4-[(4-piperidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Uma mistura de (4E)-6-bromo-7-metóxi-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (156 mg, 0,50 mmol), N,N-dimetilformamida (1 mL) e 4-piperidin-1-ilmetil-fenilamina (95 mg, 0,50 mmol) é agitada e aquecida a 110°C por uma hora, resfriada no refrigerador. A mistura da reação é evaporada até a secura, absorvida em metanol em clorofórmio 5% e passada através de uma pequena almofada de Florisila eluindo com metanol em clorofórmio 5%. O eluato é evaporado *in vacuo*, tratado com acetonitrila, filtrado e seco para dar um sólido amarelo apagado 134 mg (57%), pf. 264-7°C; MS (ESI): m/z 470,1 (M+H).

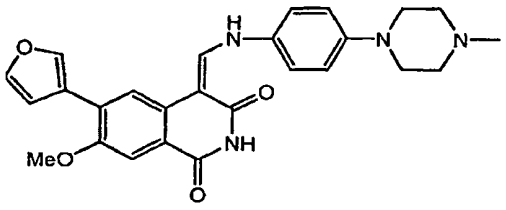


Exemplo 253

6-(4-flúor-fenil)-7-metóxi-4-[(4-piperidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Uma mistura de 6-bromo-7-metóxi-4-[(4-piperidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona (272 mg, 0,578 mmol), N,N-dimetilformamida (2 mL), ácido 4-fluorfenil borônico (202 mg, 1,44 mmol), tris(dibenzilideno-

acetona)dipaládio(0)-clorofórmio aduto (78 mg, 0,075 mmol), tri(t-butil)fosfino (28 mg, 0,138 mmol) e carbonato de césio (377 mg, 1,16 mmol) é agitada e aquecida a 110 °C por uma hora, resfriada no refrigerador. A mistura da reação é evaporada até a secura, absorvida em metanol em clorofórmio 5% e passada através de uma pequena almofada de Florisila eluindo com metanol em clorofórmio 5%. O eluato é evaporado *in vacuo* e tratado com acetonitrila, filtrado e seco para dar um sólido amarelo-marrom 138 mg (48%), pf. 227-230°C; MS (ESI): m/z 486,2 (M+H).

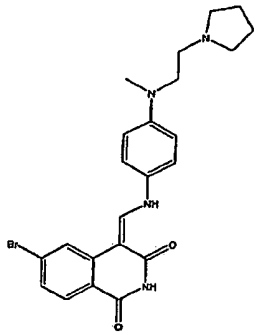


Exemplo 254

6-furan-3-il-7-metóxi-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Uma mistura de 6-bromo-7-metóxi-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona (241 mg, 0,51 mmol), N,N-dimetilformamida (2 mL), ácido furan-3- borônico (143 mg, 1,28 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0)-clorofórmio aduto (64 mg, 0,062 mmol), tri(t-butil)fosfino (25 mg, 0,124 mmol) e carbonato de césio (334 mg, 1,02 mmol) é agitada e aquecida a 110 °C por uma hora, resfriada no refrigerador. A mistura da reação é evaporada até a secura, absorvida em metanol em clorofórmio 5% e passada através de uma pequena almofada de Florisila eluindo com metanol em clorofórmio 5%. O eluato é

evaporado *in vacuo* e tratado com acetonitrila, filtrado e seco para dar um sólido marrom 161 mg (68%), pf. 198-220°C; MS (ESI): m/z 459,2, 461,2 (M+H).



Exemplo 255

(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[metil(2-pirrolidin-1-iletil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

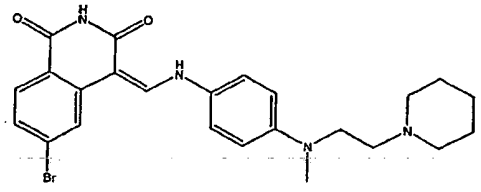
A uma solução de 2-(metil-4-nitroanilino)etanol (2,9 g, 15 mmol) em piridina (75 mL) são adicionados cloreto de *p*-toluenossulfonila (3,1 g, 1,6 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (1,8 g, 15 mmol). Após a agitação por três dias à temperatura ambiente, a reação é finalizada pela adição de solução de cloreto de sódio saturada aquosa e em seguida extraída 3 x com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio anidro e concentrados sob baixa pressão para dar um óleo marrom viscoso, que é purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa para dar éster 2-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]- etílico do ácido tolueno-4- sulfônico como um sal do ácido trifluoracético (0,52 g, 9,8%). LC/MS (ES^+): 351,0 $(M+H)^+$

A uma solução de sal de TFA do éster 2-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico (74

mg, 0,21 mmol) em tolueno (1 mL) são adicionados trietilamina (50 µL) e pirrolidina (53 µL, 0,63 mmol). A mistura é agitada em agitador de bloco a 70°C por toda a noite. A mistura da reação é concentrada e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa para dar metil-(4-nitro-fenil)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina como um sal de di-TFA (85 mg).

Uma solução de metil-(4-nitro-fenil)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina•2 TFA (85 mg) em etanol/tetraidrofurano (1:1, 5 mL) é hidrogenada a pressão atmosférica sobre paládio em carbono 10%. A mistura da reação é filtrada através de uma almofada de terra diatomácea e concentrada para dar N-metil-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzeno-1,4-diamina como um sal de di-TFA.

(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (59 mg, 0,21 mmol) e N-metil-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzeno-1,4-diamina•2 TFA (0,21 mmol máximo) foram agitados em N,N-dimetilformamida (1 mL) e trietilamina (50 µL) a 60-70°C por 12 horas. A mistura da reação é purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa para dar (4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[metil(2-pirrolidin-1-iletil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona. MS (ES^+): 469,2, 471,2 $(M+H)^+$



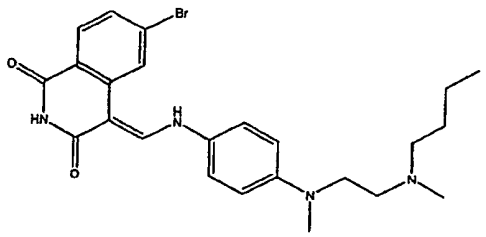
Exemplo 256

(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[metil(2-piperidin-1-iletil) amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A uma solução de éster 2-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico TFA sal (74 mg, 0,21 mmol) em tolueno (1 mL) são adicionados trietilamina (50 µL) e piperidina (62 µL, 0,63 mmol). A mistura é agitada em agitador de bloco a 70°C por toda a noite. A mistura da reação é concentrada e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa para dar metil-(4-nitro-fenil)-(2-piperidin-1-il-etil)-amina como um sal de di-TFA (74 mg). MS (ES^+): 264,3 $(M+H)^+$

Uma solução de metil-(4-nitro-fenil)-(2-piperidin-1-il-etil)-amina•2 TFA (74 mg) em etanol/tetraidrofurano (1:1, 5 mL) é hidrogenada a pressão atmosférica sobre paládio em carbono 10%. A mistura da reação é filtrada através de uma almofada de terra diatomácea e concentrada para dar N-metil-N-(2-piperidin-1-il-etil)-benzeno-1,4-diamina como um sal de di-TFA.

(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona (59 mg, 0,21 mmol) e N-metil-N-(2-piperidin-1-il-etil)-benzeno-1,4-diamina•2 TFA (0,21 mmol máximo) foram agitados em N,N-dimetilformamida (1 mL) e trietilamina (50 µL) a 60-70°C por 12 horas. A mistura da reação é purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa para dar (4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[metil(2-piperidin-1-iletil) amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona. MS (ES^+): 483,2 $(M+H)^+$



Exemplo 257

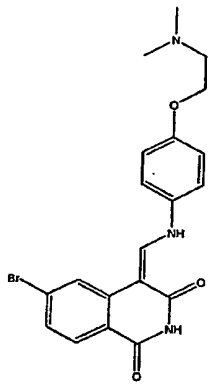
(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[{2-[butil(metil)amino]etil}(metil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A uma solução de sal de TFA de éster 2-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico (74 mg, 0,21 mmol) em tolueno (1 mL) são adicionados trietilamina (50 µL) e N-metilbutilamina (75 µL, 0,63 mmol). A mistura é agitada em agitador de bloco 70°C por toda a noite. A mistura da reação é concentrada e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa para dar N-butil-N,N'-dimetil-N'-(4-nitro-fenil)-etano-1,2-diamina como um sal de di-TFA (71 mg, 68%).

Uma solução de N-butil-N,N'-dimetil-N'-(4-nitro-fenil)-etano-1,2-diamina•2 TFA (71 mg) em etanol/tetraidrofurano (1:1, 5 mL) é hidrogenada a pressão atmosférica sobre paládio em carbono 10%. A mistura da reação é filtrada através de uma almofada de terra diatomácea e concentrada para dar N-[2-(butil-metil-amino)-etil]-N-metil-benzeno-1,4-diamina como um sal de di-TFA.

(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (59 mg, 0,21 mmol) e N-[2-(butil-metil-amino)-etil]-N-metil-benzeno-1,4-diamina•2 TFA (0,21 mmol máximo) foram agitados em N,N-dimetilformamida (1 mL) e trietilamina (50 µL) a 60-70°C por 12 horas. A mistura da reação é

purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa para dar (4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[{2-[butil(metil) amino]etil}(metil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona. MS (ES^+): 487,3 $(M+H)^+$



Exemplo 258

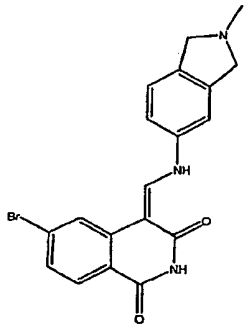
(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[2-(dimetilamino)etóxi] fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

Dimetil-[2-(4-nitro-fenóxi)-etil]-amina é preparado de acordo com Hunter, D.H.; Ponce, Y.Z.; Brown, G.W.; Chamberlain, M.J.; Driedger, A.A.; Morrissey, G. Can J Chem. 62, 2015-2019, 1984. MS (ES^+): 211,3 $(M+H)^+$

Uma solução de cloridrato de dimetil-[2-(4-nitro-fenóxi)-etil]-amina (0,29 g, 1,2 mmol) em etanol (20 mL) é hidrogenada a pressão atmosférica sobre paládio em carbono 10%. A mistura da reação é filtrada através de uma almofada de terra diatomácea e concentrada para dar cloridrato de 4-(2-dimetilamino-etóxi)-fenilamina (0,24 g, 96%). MS (ES^+): 181,3 $(M+H)^+$

(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona (70 mg, 0,25 mmol) e cloridrato de (4-(2-dimetilamino-etóxi)-fenilamina 50 mg, 0,23 mmol) foram

agitados em N,N-dimetilformamida (1 mL) e trietilamina (50 µL) a 70°C. A mistura da reação é finalizada pela adição de água. O material sólido é em seguida coletado, lavado com éter dietílico, água, e metanol, e em seguida seco sob vácuo para dar (4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[2-(dimetilamino)etóxi]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona (81 mg, 82%). MS (ES^+): 430,0, 432,0 $(M+H)^+$



Exemplo 259

(4*Z*)-6-bromo-4-{[(2-metil-2,3-diidro- 1H-isoindol-5-il)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A metilação de 4-nitroftalimida para dar 2-metil-5-nitro-isoindol-1,3-diona (0,93 g, 43%) é realizada por meio do procedimento de Billman, J.H. and Cash, V. J Am Chem Soc. 75(10), 1953, 2499-2501.

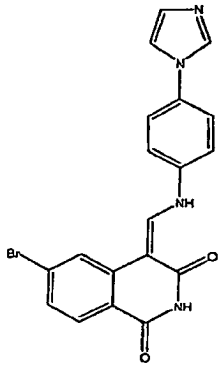
Uma solução de 2-metil-5-nitro-isoindol-1,3-diona (1,1 g, 5,3 mmol) em etanol/tetraidrofurano (1:1, 50 mL) é hidrogenada a 45 psi sobre catalisador Níquel Raney. A mistura da reação é filtrada através de uma almofada de terra diatomácea e concentrada para dar 5-amino-2-metil-isoindol-1,3-diona na forma de um sólido macio amarelo (0,85 g, 91%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 2,94 (s, 3 H), 6,44 (s, 2 H), 6,77 (dd, *J*=8,2 Hz, 1H, 6,91 (d, *J*=2,0 Hz, 1H, 7,47 (d, *J*=8,2 Hz, 1H.

A uma suspensão de hidreto de alumínio e lítio (0,55 g, 14 mmol) em tetraidrofurano (7 mL) é adicionado 5-amino-2-metil-isoindol-1,3-diona sólido (0,85 g, 4,8 mmol). A suspensão resultante é aquecida a refluxo por 15 minutos e é em seguida resfriada a 0°C. Nesta temperatura, a reação é finalizada pela adição de etanol e em seguida água. A lama resultante é filtrada através de uma almofada de terra diatomácea, e o filtrado é concentrado sob baixa pressão para dar um sólido marrom. O sólido bruto é dissolvido em etanol absoluto e acidificado com ácido clorídrico etanólico concentrado. Com a adição de éter dietílico, um sólido marrom precipitou e é coletado por filtração para dar 2-metil-2,3-diidro- 1H-isoindol-5-ilamina como um sal de diidrocloreto (0,61 g, 55%). MS (ES^+): 149,3 $(M+H)^+$

(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona (0,20 g, 0,71 mmol) e 2-metil-2,3-diidro-1H-isoindol-5-ilamina•2 HCl (0,52 mg, 2,3 mmol) foram agitados em N,N-dimetilformamida (5 mL) e trietilamina (0,83 mL) a 70°C. A mistura da reação é finalizada pela adição de água. O material sólido é em seguida coletado, lavado com éter dietílico, água, e metanol, e em seguida seco sob vácuo para dar um sólido bruto, que é então purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa para fornecer ácido (4*Z*)-6-bromo-4-{[(2-metil-2,3-diidro- 1H-isoindol-5-

il)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona•trifluoracético (80 mg, 22%). MS (ES^-): 396,1, 398,2 $(M-H)^-$



Exemplo 260

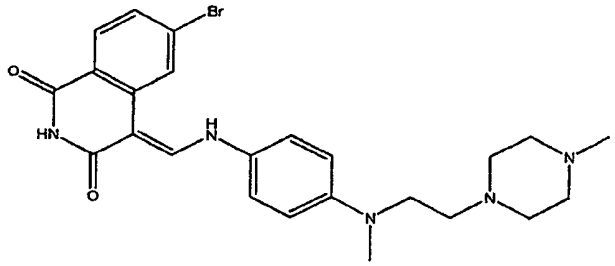
(4*Z*)-6-bromo-4-({[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

Em um frasco de 20 mL foram combinados 4-fluornitrobenzeno (1,1 mL, 10 mmol), imidazol (0,68 g, 10 mmol), e carbonato de sódio (1,1 g, 11 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 mL). A mistura é agitada a 100°C por 24 horas e em seguida resfriada naturalmente até a temperatura ambiente e em seguida diluída com água. Ácido clorídrico concentrado é adicionado para levar o pH a 1, e em seguida a mistura é extraída três vezes com clorofórmio (10 mL). A fase aquosa acídica é em seguida tratada com solução de hidróxido de sódio 2,5 M para dar um pH de 10. Um sólido amarelo claro é coletado e lavado com água para dar 1-(4-nitrofenil)-1H-imidazol. MS (ES^+): 190,2 $(M+H)^+$

Uma solução de 1-(4-nitrofenil)- 1H-imidazol (0,38 g, 2,0 mmol) em etanol (20 mL), água (3 mL), e ácido clorídrico concentrado (5 gotas) é hidrogenada por toda a noite a pressão atmosférica sobre Pd/C 10%. A mistura é filtrada através de uma almofada de terra diatomácea e

concentrada sob baixa pressão para dar tricloridrato de 4-(1H-imidazol-1-il)-benzenamina na forma de um pó cinza. MS (ES^+): 160,2 $(M+H)^+$

(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona (70 mg, 0,25 mmol) e 4-(1H-imidazol-1-il)-benzenamina•3 HCl (70 mg, 0,25 mmol) foram agitados em N,N-dimetilformamida (1,5 mL) e trietilamina (0,15 mL) a 75°C. A mistura da reação é finalizada pela adição de água. O material sólido é em seguida coletado, lavado com éter dietílico, água, e metanol, e em seguida seco sob vácuo para dar (4*Z*)-6-bromo-4-({[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona (95 mg, 93%). MS (ES^+): 409,0, 411,0 $(M+H)^+$



Exemplo 261

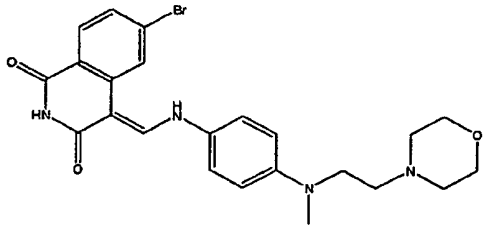
(4*Z*)-6-bromo-4-{[(4-{metil[2-(4-metilpiperazina-1-il)etil]amino}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A uma solução de sal de TFA de éster 2-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico (74 mg, 0,21 mmol) em tolueno (1 mL) são adicionados trietilamina (50 µL) e N-metilpiperazina (70 µL, 0,63 mmol). A mistura é agitada em agitador de bloco a 70°C por toda a noite. A mistura da reação é concentrada e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa

para dar metil-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-(4-nitro-fenil)-amina como um sal de tri-TFA (98 mg, 98%).

Uma solução de metil-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-(4-nitro-fenil)-amina •3 TFA (98 mg) em etanol/tetrai-drofurano (1:1, 5 mL) é hidrogenada a pressão atmosférica sobre paládio em carbono 10%. A mistura da reação é filtrada através de uma almofada de terra diatomácea e concentrada para dar N-metil-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-benzeno -1,4-diamina como um sal de tri-TFA.

(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona (59 mg, 0,21 mmol) e N-metil-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-benzeno-1,4-diamina •3 TFA (0,21 mmol máximo) foram agitados em N,N-dimetilformamida (1 mL) e trietilamina (50 µL) a 60-70°C por 12 horas. A mistura da reação é purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa para dar (4*Z*)-6-bromo-4-{[(4-{metil[2-(4-metilpiperazina-1-il)etil]amino}fenil)amino]me-tileno}isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona como um sal de tri-TFA. MS (ES^+): 500,2 $(M+H)^+$



Exemplo 262

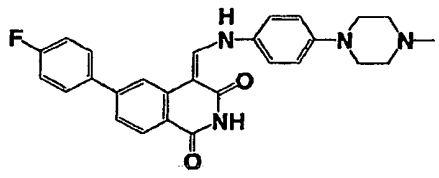
(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[metil(2-morfolin-4-iletil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A uma solução de sal de TFA de éster 2-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico (74

mg, 0,21 mmol) em tolueno (1 mL) são adicionados trietilamina (50 μL) e morfolina (55 μL, 0,63 mmol). A mistura é agitada em agitador de bloco a 70°C por toda a noite. A mistura da reação é concentrada e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa para dar metil-(2-morfolin-4-il-etil)-(4-nitro-fenil)-amina como um sal de di-TFA (80 mg, 77%). MS (ES^+): 266,3 $(M+H)^+$

Uma solução de metil-(2-morfolin-4-il-etil)-(4-nitro-fenil)-amina•2 TFA (80 mg) em etanol/tetraidrofurano (1:1, 5 mL) é hidrogenada a pressão atmosférica sobre paládio em carbono 10%. A mistura da reação é filtrada através de uma almofada de terra diatomácea e concentrada para dar N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzeno-1,4-diamina como um sal de di-TFA.

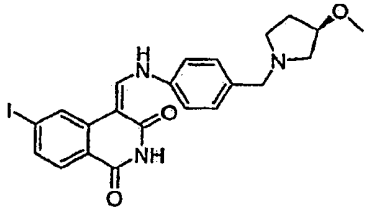
(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (59 mg, 0,21 mmol) e N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzeno-1,4-diamina•2 TFA (0,21 mmol máximo) foram agitados em N,N-dimetilformamida (1 mL) e trietilamina (50 μL) a 60-70°C por 12 horas. A mistura da reação é purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa para dar (4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[metil(2-morfolin-4-iletil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona. MS (ES^+): 587,2 $(M+H)^+$.



Exemplo 263

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, após purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel usando MeOH/$CHCl_3$ 5% como eluente, 0,098 mg (47,3% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido a partir de 0,20 g (0,45 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,095 g (0,68 mmol)de ácido 4-fluorfenil borônico, 0,041 g (0,05 mmol) de tris(dibenzildenoacetona)-dipaládio(O), 0,46 g (0,10 mmol) de 2-(di-t-butil-fosfino)-bifenila, e 0,48 g (0,90 mmol) de carbonato de sódio: pf. 228-229°C; MS (ESI) *m/z* 455,2 $(M+H)^{-1}$.

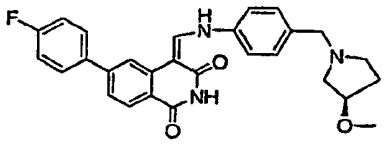


Exemplo 264

(4Z)-6-iodo-4-{[(4-{[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 300 mg (84% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo a partir de 300 mg (1,1 mmol) (4*E*)-6-iodo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

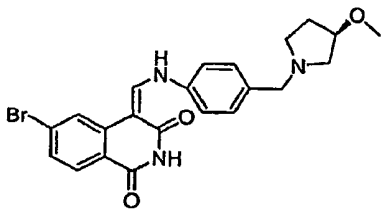
e 190,57 mg (1,1 mmol) de 4-{[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]metil}fenil)amina, pf. 160-161°C. MS (ESI) *m/z* 504,0 $(M+1)^+$



Exemplo 265

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-{[(4-{[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de '(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-({[4-(piperidin-1-'ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 100 mg de um sólido amarelo (21% de rendimento) são obtidos a partir de 461 mg (1,01 mmol) (4*Z*)-6-bromo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e ácido 4-fluorfenil borônico 353,38 mg, (2,53 mmol).; pf. 145-146°C. MS (ESI) *m/z* 472,2 $(M+1)^+$.

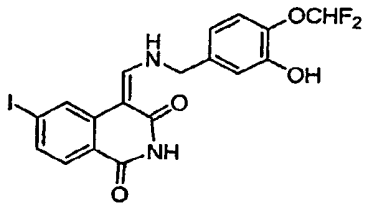


Exemplo 266

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-{[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 800 mg (71% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo a partir de 700 mg (2,48 mmol) (4*E*)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

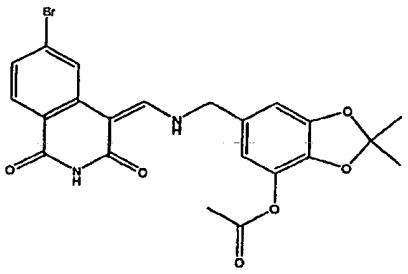
e 514 mg (2,48 mmol) de 4-{[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]metil}fenil)amina, pf. 132-133°C. MS (ESI) *m/z* 458,1 $(M+1)^+$



Exemplo 267

(4Z)-6-iodo-4-{[(4-difluormetóxi-3-hidroxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4-diona

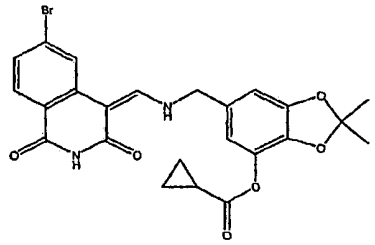
Uma quantidade de cloridrato de 4-difluormetóxi-3-hidróxi benzilamina (113 mg, 0,50 mmol), é dissolvido em N,N-dimetilformamida (5 mL), trietilamina (50 µL 0,75 mmol) é adicionado seguido por (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (165 mg, 0,50 mmol). Após a mistura ser agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, o solvente é removido *in vacuo* e o resíduo dissolvido em metanol em clorofórmio 7,5% e passado através de uma pequena almofada de Florisila eluindo com metanol em clorofórmio 7,5%, o eluato é evaporado e o sólido triturado com éter, filtrado e lavado diversas vezes com éter anidro para dar 193 mg de (4Z)-6-iodo-4-{[(4-difluormetóxi-3-hidroxibenzil) amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4-diona na forma de um sólido bege (79% de rendimento); pf. 254-5°C, MS data ES(-) 485,0 m/e.



Exemplo 268

Acetato de 6-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-ila

A uma solução de (4Z)-6-bromo-4-({[(7-hidróxi-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (30 mg, 67 μmol) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL) são adicionados piridina (12 μL, 0,17 mmol) e cloreto de acetila (10 μL). A mistura da reação é agitada por toda a noite à temperatura ambiente e em seguida purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa para dar acetato de 6-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-ila.

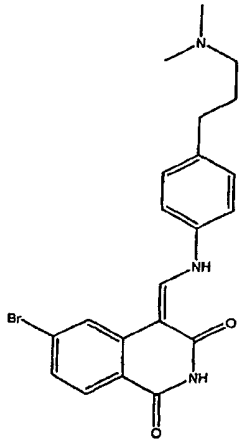


Exemplo 269

Ciclopropanocarboxilato de 6-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-ila

A uma solução de (4Z)-6-bromo-4-({[(7-hidróxi-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (30 mg, 67 μmol) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL) são adicionados piridina (12 μL, 0,17 mmol) e cloreto de ciclopropanocarbonila (10 μL). A mistura da

reação é agitada por toda a noite à temperatura ambiente e em seguida purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa para dar ciclopropanocarboxilato de 6-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-ila.



Exemplo 270

(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[3-(dimetilamino)propil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

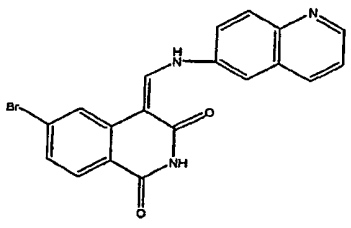
N-[4-(3-oxo-propil)-fenil]-acetamida é preparado de acordo com Björnestedt, R.; Zhong, G.; Lerner, R.A.; Barbas, C.F. J Am Chem Soc. 118, 1996, 11720-11724.

A uma suspensão de cloridrato de N-[4-(3-oxo-propil)-fenil]-acetamida (96 mg, 0,50 mmol), dimetilamina (82 mg, 1,0 mmol), e acetato de sódio (66 mg, 0,80 mmol) em metanol (0,5 mL) é adicionado cianoboroidreto de sódio (47 mg, 0,75 mmol). Mediante término da reação, o solvente é evaporado sob baixa pressão e o resíduo é particionado entre acetato de etila e água. A fase aquosa é extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram concentrados

para dar N-[4-(3-dimetilamino-propil)-fenil]-acetamida (0,14 g, > 100%). MS (ES^+): 221,3 $(M+H)^+$

A uma solução de N-[4-(3-dimetilamino-propil)-fenil]-acetamida (0,50 mmol máximo) em metanol (8 mL) é adicionado solução de ácido clorídrico aquosa 20%. Após 3 ½ horas de agitação a 56°C, mais 2 gotas de ácido clorídrico concentrado são adicionadas e a agitação continuou por 3 dias. A mistura é concentrada para dar cloridrato de 4-(3-dimetilamino-propil)-fenilamina, que é usado sem purificação adicional na etapa seguinte. MS (ES^+): 179,3 $(M+H)^+$

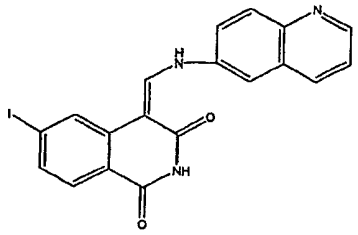
(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona (50 mg, 0,18 mmol) cloridrato de 4-(3-dimetilamino -propil)-fenilamina (0,40 mmol) foram agitados em N,N-dimetilformamida (1 mL) e trietilamina (140 µL) a 78°C. A mistura da reação é finalizada pela adição de água. O material sólido é em seguida coletado, lavado com água, e em seguida seco sob vácuo para dar (4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[3-(dimetilamino)propil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3 (2*H*,4*H*)-diona (58 mg, 75%) na forma de um sólido dourado. MS (ES^+): 428, 430 $(M+H)^+$



Exemplo 271

(4Z)-6-bromo-4-[(quinolin-6-ilamino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

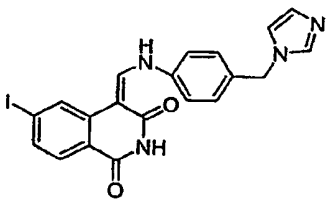
Uma mistura de 6-bromo-4-metoximetileno-4*H*-isoquinolina-1,3-diona (141 mg, 0,5 mmol), 6-aminoquinolina (72,2 mg, 0,5 mmol) em 1 mL de N,N-dimetilformamida é aquecida a 110°C por 0,5 hora. Após resfriamento no refrigerador, o precipitado é coletado, e lavado com N,N-dimetilformamida (DMF) e éter para dar 169 mg (85%) de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 394,0, 390,6 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 272

(4Z)-6-iodo-4-[(quinolin-6-ilamino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

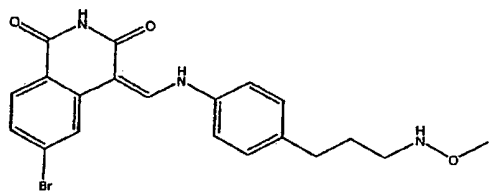
Uma mistura de 6-iodo-4-metoximetileno-4*H*-isoquinolina-1,3-diona (164,5 mg, 0,5 mmol), 6-aminoquinolina (72,2 mg, 0,5 mmol) em 1 mL de N,N-dimetilformamida é aquecida a 110°C por 0,5 hora. Após resfriamento no refrigerador, o precipitado é coletado, e lavado com N,N-dimetilformamida(DMF) e éter para dar 189 mg (85%) de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 442,0 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 273

(4Z)-4-({[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 350 mg (70% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido marrom a partir de 300 mg (0,92 mmol) (4*E*)-6-iodo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 160 mg (0,92 mmol) de 4-(1H-imidazol-1-ilmetil)anilina, pf. 275-276°C. MS (ESI) *m/z* 471,0 $(M+1)^+$



Exemplo 274

(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[3-(metoxiamino)propil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

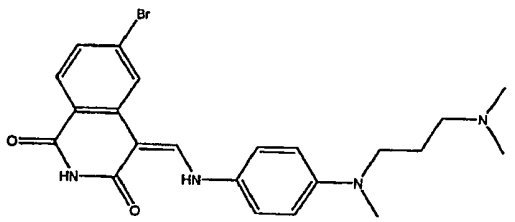
3-(4'-acetamidofenil)propanal é preparado de acordo com Bjornestedt, R.; Zhong, G.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. JACS (1996), 118(47), 11720-11724. LC/MS(ES^+): 192,7 $(M+H)^+$

Uma mistura de cloridrato de 3-(4-acetamidofenil) propanal (96 mg, 0,50 mmol), metoxilamina (92 mg, 1,1 mmol), e piridina (110 µL) em metanol (0,7 mL) é aquecida em um banho de óleo a 70°C por 18 horas e em seguida resfriada naturalmente até a temperatura ambiente. Metanol (1 mL) é adicionado e a mistura é resfriada a 0°C em um banho de água gelada. Complexo Borano•piridina (0,11 mL, 1,1 mmol) é adicionado, seguido pela adição gota a gota de ácido clorídrico aquoso 10%. A mistura é aquecida naturalmente até a temperatura ambiente e em seguida concentrada sob baixa pressão. O resíduo é purificado por HPLC de fase reversa

para dar *N*-[4-(3-metoxiamino-propil)-fenil]-acetamida. MS(ES$^+$): 223,3 $(M+H)^+$

Uma mistura de *N*-[4-(3-metoxiamino-propil)-fenil]-acetamida (0,50 mmol) e ácido clorídrico aquoso 20% (2 mL) em metanol (8 mL) é aquecido por 18 horas a 60°C e em seguida concentrada sob baixa pressão para dar diidrocloreto de *N*-[3-(4-amino-fenil)-propil]-*O*-metil-hidroxilamina (62 mg, 0,24 mmol) e é usado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS(ES$^+$): 181,3 $(M+H)^+$

(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (69 mg, 0,24 mmol) e diidrocloreto de *N*-[3-(4-amino-fenil)-propil]-*O*-metil-hidroxilamina (62 mg, 0,24 mmol) foram acoplados em N,N-dimetilformamida (1,4 mL) com trietilamina (0,15 mL). A mistura é aquecida a 75°C por uma hora e em seguida resfriada a 0°C em um banho de água gelada. Água é adicionada e o sólido resultante é coletado e em seguida purificado por HPLC de fase reversa para dar (4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[3-(metoxiamino)propil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona como seu sal de trifluoracetato (30 mg, 23%). LC/MS (ES$^-$): 428,4, 430,4 $(M-H)^-$



Exemplo 275

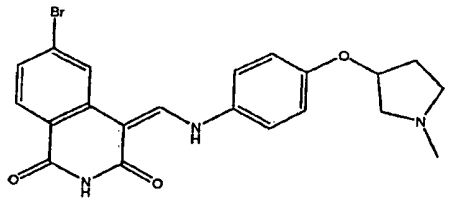
(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A uma suspensão de hidróxido de potássio (1,4 g, 25 mmol) em dimetilsulfóxido (13 mL) é adicionado N,N,N'-trimetil-1,3-propanodiamina (1,8 mL, 12 mmol). Ao mesmo tempo agitando vigorosamente e ao mesmo tempo aquecendo a 65°C, 4-fluornitrobenzeno (1,1 mL, 10 mmol) é adicionado gota a gota. Após a agitação nesta temperatura por 6 horas, a mistura é resfriada naturalmente até a temperatura ambiente. Água é adicionada e a mistura é acidificado a pH 1 com ácido clorídrico concentrado e em seguida extraída 3 x com clorofórmio (3 x 30 mL). A fase acídica é em seguida baseificada a pH 11 com solução de hidróxido de sódio 2,5 M. A fase básica é extraída três vezes com clorofórmio (3 x 30 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob baixa pressão para dar um óleo vermelho-laranja, que é purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa para dar N,N,N'-trimetil-N'-(4-nitrofenil) propano-1,3-diamina como seu sal de ditrifluoracetato. MS (ES^+): 238,1 $(M+H)^+$

Uma solução de N,N,N'-trimetil-N'-(4-nitrofenil) propano-1,3-diamina•2 TFA (0,57 g, 1,2 mmol) em etanol/tetraidrofurano (1:1, 20 mL) é hidrogenada a pressão atmosférica sobre paládio em carbono 10%. A mistura da reação é filtrada através de uma almofada de terra diatomácea e concentrada para dar N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-benzeno-1,4-diamina•2 TFA na forma de um óleo escuro. MS (ES^+): 208,4 $(M+H)^+$

(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona (52 mg, 0,18 mmol) e N-(3-dimetilamino-propil)-N-

metil-benzeno-1,4-diamina•2 TFA (80 mg, 0,18 mmol) foram agitados em N,N-dimetilformamida (1 mL) e trietilamina (100 µL) a 75°C. A mistura da reação é finalizada pela adição de água. O material sólido é em seguida coletado, lavado com éter dietílico, água, e metanol, e em seguida seco sob vácuo para dar (4Z)-6-bromo-4-[({4-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona•2 TFA (43 mg, 35%). MS (ES^+): 457,1, 459,1 $(M+H)^+$



Exemplo 276

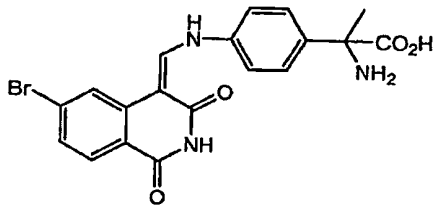
(4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[(1-metilpirrolidin-3-il)óxi]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A uma suspensão de hidreto de sódio (dispersão em óleo mineral 60%, 0,65 g, 16 mmol) em tetraidrofurano (50 mL) é adicionado 1-metil-3-pirrolidinol (0,50 g, 4,9 mmol) como uma solução em tetraidrofurano (100 mL). Após 2 ½ horas de agitação à temperatura ambiente, uma solução de 4-fluornitrobenzeno (0,73 mL, 6,9 mmol) em tetraidrofurano (30 mL) é adicionada à mistura. Após a agitação por toda a noite, a mistura é finalizada com água e extraída três vezes com éter dietílico. Os extratos combinados foram lavados com água e solução de cloreto de sódio saturada aquosa, secos sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrados sob baixa pressão. O produto bruto é purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa para dar 1-metil-

3-(4-nitro-fenóxi)-pirrolidina•TFA na forma de um óleo incolor que solidificou mediante repouso. MS (ES^+): 223,3 $(M+H)^+$

Uma solução de 1-metil-3-(4-nitro-fenóxi)-pirrolidina•TFA (0,34 g, 1,0 mmol) em etanol (10 mL) é hidrogenada por uma hora a pressão atmosférica sobre Pd/C 10%. A mistura é filtrada através de uma almofada de terra diatomácea e concentrada sob baixa pressão para dar 4-(1-metil-pirrolidin-3-ilóxi)-fenilamina•TFA na forma de um sólido preto.

(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (52 mg, 0,18 mmol) e 4-(1-metil-pirrolidin-3-ilóxi)-fenilamina•TFA (55 mg, 0,18 mmol) foram agitados em N,N-dimetilformamida (1 mL) e trietilamina (100 µL) a 75°C. A mistura da reação é purificada por cromatografia líquida de fase reversa de alto desempenho para dar (4Z)-6-bromo-4-[({4-[(1-metilpirrolidin-3-il)óxi]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona como seus sal de TFA. MS (ES^+): 442,2, 444,2 $(M+H)^+$

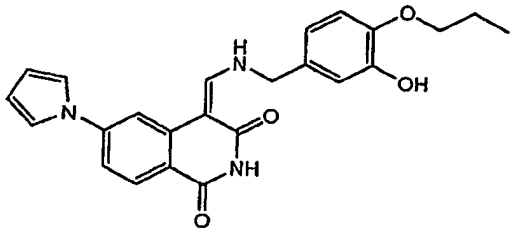


Exemplo 277

Ácido 2 -amino-2-{4-[(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidro- 1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}- propiônico

Uma mistura de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (191 mg, 0,50 mmol), N,N-dimetil-

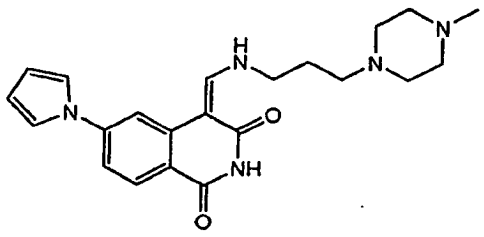
formamida (2 mL) e ácido 2-amino-2-(4-amino-fenil)-propiônico (90 mg, 0,50 mmol) é agitada e aquecida a 110 °C por uma hora, resfriada no refrigerador. A mistura da reação é diluída com éter, filtrada, lavada com acetonitrila e seca para dar um sólido amarelo apagado 71 mg (33%), pf. 250-253°C; MS (ESI): m/z 428,2, 430,2 (M-H).



Exemplo 278

4-[(3-hidróxi-4-propóxi-benzilamino)-metileno]-6-pirrol-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona

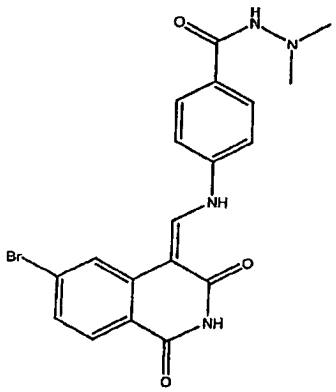
Uma mistura de 5-aminometil-2-propóxi-fenol cloridrato de (109 mg, 0,50 mmol), 4 mL de N,N-dimetilformamida e trietilamina (75 □L, 0,54 mmol) é agitada por 15 minutos. Em seguida (4-metoximetileno-6-pirrol-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona (134 mg, 0,50 mmol) é adicionado e a mistura da reação agitada por uma hora. A mistura da reação é evaporada até a secura, absorvida em metanol em clorofórmio 5% e passada através de uma pequena almofada de Florisila eluindo com metanol em clorofórmio 5%. O eluato é evaporado *in vacuo* e tratado com acetonitrila, filtrado e seco para dar um sólido bege, 94 mg, (45%), pf. 215-216°C dec; MS (ES+): m/z 418,2 (M+H).



Exemplo 279

4-{[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-metileno}-6-pirrol-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona

Uma mistura de 4-metoximetileno-6-pirrol-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona (134 mg, 0,50 mmol), N,N-dimetilformamida (2 mL) e 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamina (79 mg, 0,50 mmol) é agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura da reação é evaporada até a secura, absorvida em 2 mL de DMSO e purificada por HPLC de fase reversa. As frações contendo o produto foram combinadas e evaporadas, o sólido é triturado com éter, filtrado e seco para dar o produto como um sal de di-TFA, um sólido cinza 152 mg (49%), pf. 207-210°C; MS (ES+): m/z 394,2 (M+H).



Exemplo 280

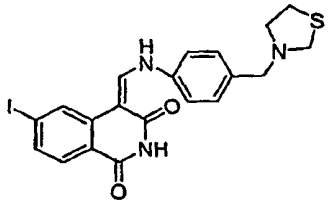
4-{[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}-*N'*,*N'*-dimetilbenzoidrazida

A uma solução de ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-benzóico (0,10 g, 0,42 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 mL)

são adicionados seqüencialmente hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,80 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (0,15 g, 0,80 mmol), N-metilmorfolina (0,14 mL, 1,2 mmol), e N,N-dimetilidrazina (64 µL, 0,80 mmol). A mistura é agitada por toda a noite à temperatura ambiente e em seguida purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa para dar (4-terc-butoxicarbonilamino-fenil)-N,N-dimetilbenzoidrazida como seu sal de trifluoracetato. MS (ES^+): 280,3 $(M+H)^+$

Uma solução de ácido clorídrico etanólico a 0°C (2,9 M, 3,5 mL, 10 mmol) é adicionada (4-terc-butoxicarbonilamino-fenil)-N,N-dimetilbenzoidrazida•TFA. Após 15 minutos, a mistura da reação é concentrada para dar (4-amino-fenil)-N,N--dimetilbenzoidrazida como seu sal de cloridrato. MS (ES^+): 180,3 $(M+H)^+$

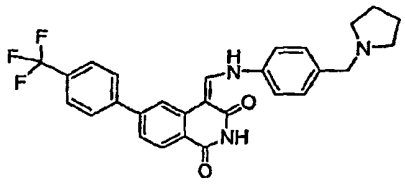
(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (71 mg, 0,25 mmol) e (4-amino-fenil)-N,N-dimetilbenzoidrazida•HCl (54 mg, 0,25 mmol) foram agitados em N,N-dimetilformamida (1,25 mL) e trietilamina (100 µL) a 75°C. A mistura da reação é finalizada pela adição de água. O material sólido é em seguida coletado, lavado com éter dietílico, água, e metanol, e em seguida seco sob vácuo para dar 4-{[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}-N',N'-dimetilbenzoidrazida como seu sal de TFA. MS (ES^+): 429,0, 431,1 $(M+H)^+$



Exemplo 281

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(1,3-tiazolidin-3-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

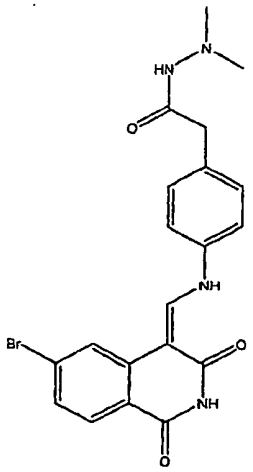
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 680 mg (86% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo a partir de 500 mg (1,77 mmol) (4*E*)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 688 mg (3,54 mmol) 4-tiazolidin-3- ilmetil)fenil]amina; pf. 224-225°C. MS (ESI) *m/z* 440,6 $(M+1)^+$



Exemplo 282

(4Z)-4-({[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-6-[4- (trifluormetil)fenil]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

Usando o procedimento descrito para a preparação de '(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 210 mg (36%) de um sólido amarelo são obtidos a partir de 500 mg (1,17 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(pirrolidin-1-ilmetil) fenil}amino)metileno]isoquinolin-1,3(2H,4H)-diona e ácido 4-fluorfenil borônico 556,5 mg, (2,93 mmol); pf. 176-177°C. MS (ESI) *m/z* 492,2 (M+1).



Exemplo 283

2-(4-{[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}fenil)-*N'*,*N'*-dimetilacetoidrazida

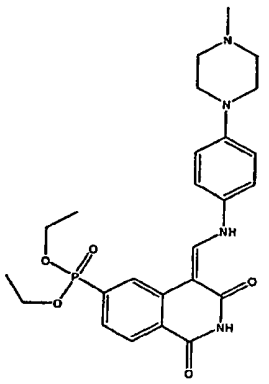
Uma mistura de ácido 4-nitrofenil acético (0,27 g, 1,5 mmol) e di-*terc*-butildicarbonato (0,65 g, 3,0 mmol) em acetato de etila (10 mL) é hidrogenada a pressão atmosférica sobre paládio em carbono 10%. A mistura da reação é filtrada através de uma almofada de terra diatomácea, e após concentração do filtrado, o resíduo é absorvido em dioxano/água (1:1, 10 mL). Solução de hidróxido de sódio aquosa (1 M, 3 mL) é adicionada, seguido por di-*terc*-butildicarbonato (0,47 g, 2,1 mmol). Após a agitação por 3 horas à temperatura ambiente, a reação é finalizada pela adição de solução de hidrogeno sulfato de potássio aquosa 5%. A mistura é extraída três vezes com diclorometano, seca sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob baixa pressão para disponibilizar ácido (4-terc-butoxicarbonilamino-fenil)-acético, que é purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa. MS (ES^-): 250,2 $(M-H)^-$

A uma solução de ácido (4-terc-butoxicarbonilamino-fenil)-acético (0,10 g, 0,40 mmol) em N,N-dimetilformamida

(2 mL) são adicionados seqüencialmente 1- hidrato de hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,84 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,16 g, 0,84 mmol), N-metilmorfolina (0,14 mL, 1,3 mmol), e N,N-dimetilidrazina (64 μL, 0,84 mmol). A mistura é agitada por toda a noite à temperatura ambiente e em seguida purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa para dar (4-terc-butoxicarbonilamino-fenil)-N,N-dimetilacetoirazida como seu sal de trifluoracetato. MS (ES^+): 294,3 $(M+H)^+$

Uma solução de ácido clorídrico etanólico a 0°C (2,9 M, 3,5 mL, 10 mmol) é adicionada a (4-terc-butoxicarbonilamino-fenil)-N,N-dimetilacetoirazida•TFA. Após 15 minutos, a mistura da reação é concentrada para dar (4-amino-fenil)-N,N-dimetilacetoidrazida como seu sal de cloridrato. MS (ES^+): 194,3 $(M+H)^+$

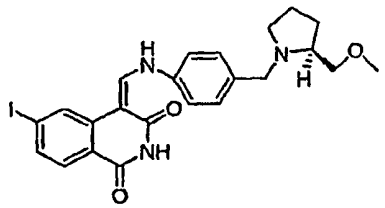
(4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (71 mg, 0,25 mmol) e ácido (4-amino-fenil)-acético N,N-dimetilidrazida•HCl (57 mg, 0,25 mmol) foram agitados em N,N-dimetilformamida (1,25 mL) e trietilamina (100 μL) a 75°C. A mistura da reação é purificada por cromatografia líquida de fase reversa de alto desempenho para dar 2-(4-{[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}fenil)-N',N'-dimetilacetoidrazida como seu sal de TFA. TOF MS (ES^+): 443,1, 445,1 $(M+H)^+$



Exemplo 284

fosfonato de dietil [(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il) fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]

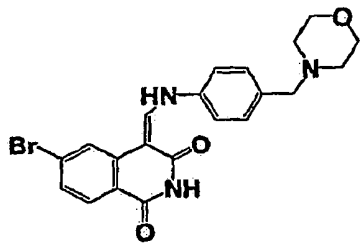
A uma solução de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (67 mg, 0,15 mmol) em N,N-dimetilformamida (1 mL) são adicionados fosfito de dietila (22 µL) e tetraquis(trifenilfosfino)paládio(O) (9 mg, 8 µmol, 0,05 mol%). A mistura é aquecida em um banho de óleo a 120°C por 6 hora e em seguida purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa para dar fosfonato de dietil [(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]como seu sal de ditrifluoracetato (8,8 mg, 3,1%). MS (ES^+): 499,2 $(M+H)^+$



Exemplo 285

(4Z)-6-iodo-4-{[(4-{[(2S)-2-(metoximatil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

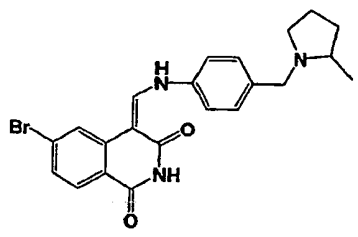
Usando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 150 mg (47% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo a partir de 200 mg (0,61 mmol) (4*E*)-6-iodo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 135,5 mg (0,61 mmol) de {[(4-{[(2S)-2-(metoximatil) pirrolidin-1- il]metil}fenil)amina; pf. 1150-151°C. MS (ESI) *m/z* 518,1 $(M+1)^+$



Exemplo 286

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona:

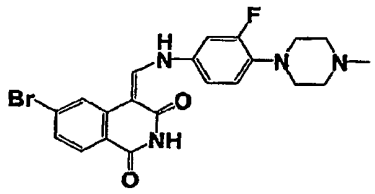
Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (24), 2,38 g (75,9% de rendimento) de um sólido marrom claro são obtidos a partir de 2,0 g (7,09 mmol) de (4E)-6-bromo-4-(metoxi-metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, e 1,63 g (8,5 mmol) de 4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina pf. 209-210°C; MS (ESI) *m/z* 442,1 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 287

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil] fenil}amino)metileno]-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (60)

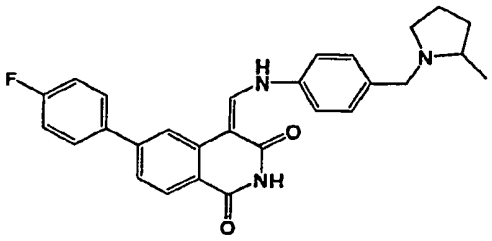
Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil] amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 5,11 g (81,9% de rendimento) de um sólido amarelo são obtidos a partir de 4,0 g (14,18 mmol) de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 3,24 g (17,0 mmol) de 4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenil}amina: pf. 183-184°C; MS (ESI) *m/z* 440,0 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 288

(4Z)-6-bromo-4-({[3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

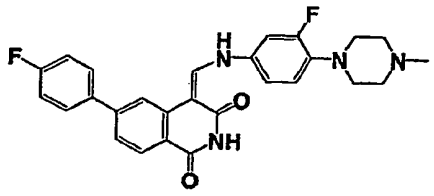
Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil] amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 3,0 g (92,0% de rendimento) de um sólido marrom claro são obtidos a partir de 2,0 g (7,09 mmol) de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 1,63 g (7,8 mmol) de [3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amina e 25 mL de N,N-dimetilformamida: pf. 206-207°C; MS (ESI) *m/z* 459,0-461,0 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 289

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-[({4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de(4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,13 g (65% de rendimento) de um sólido marrom claro é obtido a partir de 0,20 (0,454 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-[({4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenil}amino)metileno]-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,095 g (0,681 mmol) de ácido 4-fluorbenzil borônico, 0,043 g (0,045 mmol) de $Pd(dba)_3$, 0,02 g (0,09 mmol) de *t*-Bu_3P, e 0,15 g (0,90 mmol) de Na_2CO_3: pf. 165-166°C; MS (ESI) *m/z* 456,2 $(M+H)^{+1}$

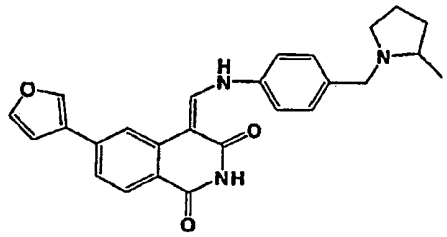


Exemplo 290

(4Z)-4-({[3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(4- fluorfenil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de(4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,12 g (55% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido a partir de 0,21 (0,454 mmol) de (4Z)-4-({[3-flúor-4-(4-metil-

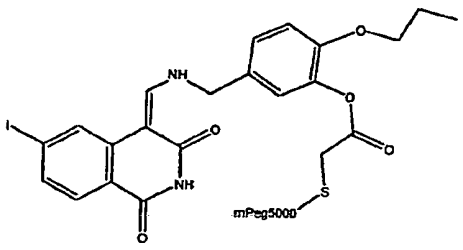
piperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,095 g (0,681 mmol) de ácido 4-fluorbenzil borônico, 0,043 g (0,045 mmol) de $Pd(dba)_3$, 0,02 g (0,09 mmol) de *t*-Bu_3P, e 0,15 g (0,90 mmol) de Na_2CO_3: pf. 166-167 °C; MS (ESI) *m/z* 475,2 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 291

(4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenil}amino)metileno]-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de(4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,041 g (21,6% de rendimento) de um sólido marrom claro é obtido a partir de 0,20 (0,454 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-[({4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenil}amino)metileno]-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,076 g (0,681 mmol) de ácido 3-furan borônico, 0,043 g (0,045 mmol) de $Pd(dba)_3$, 0,02 g (0,09 mmol) de *t*-Bu_3P, e 0,15 g (0,90 mmol) de Na_2CO_3: pf. 165-166°C; MS (ESI) *m/z* 428,2 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 292

Éster 5-{[(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidro- 1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-2-propóxi-fenílico do ácido PEG5000tio-acético

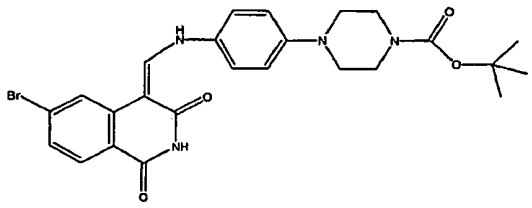
A (4Z)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (40 mg, 0,084 mmol), mPEG5000SCH2CO2H (460 mg, 0,092 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (26 mg, 0,138 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotirazol (hidrato HOBT) (18,6 mg, 0,138 mmol) foram adicionados dimetilformamida (5 mL) e trietilamina (38 uL, 0,28 mmol). Após 3 horas foi concentrado *in vacuo* e cromatografado em sílica gel (CH_2Cl_2/metanol). O desejado composto é obtido na forma de um sólido (289 mg).

Exemplo 293

Cloroacetato de 5-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)-2-propoxifenila

Ao ácido iodoacético (242 mg, 1,3 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 mL) a -20°C são adicionados N-metilmorfolina (142 uL, 1,3 mmol) e isobutilcloroformato (178 uL, 1,3 mmol). Após 5 minutos (4Z)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (250 mg, 0,52 mmol) é adicionado. A mistura da reação é aquecida naturalmente até 25°C. Após 24 horas ácido cítrico aquoso 15% é adicionado. O resultante precipitado é filtrado e lavado com água para dar um sólido marrom (352 mg). A porção deste material (50 mg) é cromatografada em sílica gel

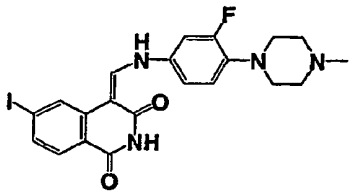
(CH_2Cl_2/MeOH) para dar o composto título na forma de um pó castanho (23 mg). MS (ESI) *m/z* 555 $(M+ H)^{+1}$.



Exemplo 294

1-carboxilato de 4-(4-{[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}fenil)piperazina terc-butila

Uma solução de N,N-dimetilformamida (2,2 mL) de 6-bromo-4-metoximetileno-4*H*-isoquinolina-1,3-diona (280 mg, 0,99 mmol), e 1-carboxilato de terc-butil 4-(4-aminofenil) piperazina (300 mg, 1,08 mmol) é aquecido a 90°C por 0,5 hora. Após resfriamento no refrigerador, o precipitado é coletado, e lavado com N,N-dimetilformamida e éter para dar 222 mg (42%) do composto título na forma de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 527,529 $(M+H)^{+1}$

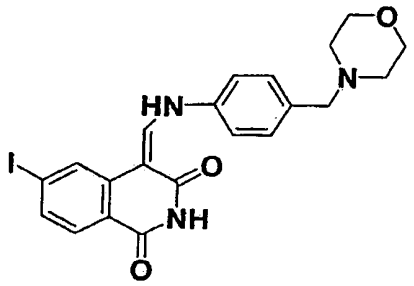


Exemplo 295

(4Z)-4-({[3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6- iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,27 g (90,0% de rendimento) de um sólido marrom claro é obtido a partir

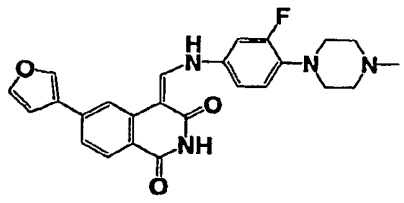
de 0,2 g (0,61 mmol) de (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 0,15 g (0,73 mmol) de [3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amina: pf. 211-212 °C; MS (ESI) *m/z* 507,1 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 296

(4Z)-6-iodo-4-({[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona:

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,27 g (91,0% de rendimento) de um sólido castanho é obtido a partir de 0,20 g (0,608 mmol) de (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, e 0,14 g (0,608 mmol) de 4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina: pf. 186-187°C; MS (ESI) m/z 490,1 (M+H)+1

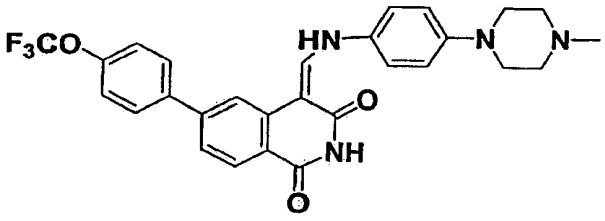


Exemplo 297

(4Z)-4-({[3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(3- furil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazina

-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,32 g (65,8% de rendimento) de um sólido marrom claro é obtido a partir de 0,5 (1,09 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,2 g (1,78 mmol) de ácido 3-furan borônico, 0,10 g (0,11 mmol) de $Pd(dba)_3$, 0,05 g (0,24 mmol) de *t*-Bu_3P, e 0,38 g (3,58 mmol) de Na_2CO_3: pf. 203-204°C; MS (ESI) *m/z* 447,2 $(M+H)^{+1}$

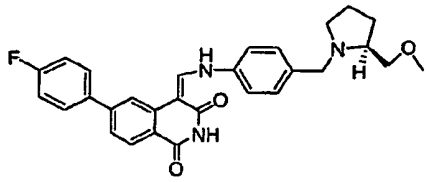


Exemplo 298

(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Uma quantidade de 6-bromo-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona (0,1 g, 0,2267 mmol) em 1 mL de N,N'-dimetilformamida é adicionado a ácido 4-(trifluorometóxi)fenil borônico (0,07 g, 0,34 mmol), 0,032 g (0,034 mmol) de tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio(O), tri(t-butil)fosfino (0,014 g, 0,068 mmol) e carbonato de césio (0,148 g, 0,4534 mmol). A mistura da reação é agitada a 130°C sob N2 por 15 minutos. Espectroscopia de massa sugeriu o término da reação. A mistura é diluída com clorofórmio e filtrada através de Celite. O filtrado é evaporado até a secura e purificado por cromatografia de coluna usando metanol/cloreto de metileno 5% como eluente para render 85 mg (72% de rendimento) do

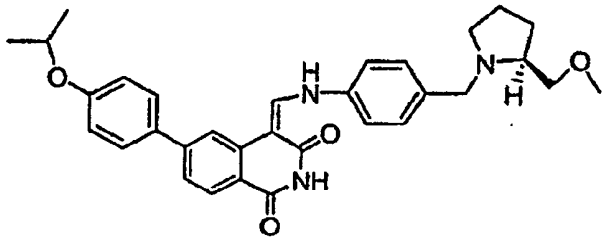
composto título na forma de um sólido laranja. MS (ESI) m/z 523,2 (M+H)+1.



Exemplo 299

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-{[(4-{[(2S)-2-(metoximatil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

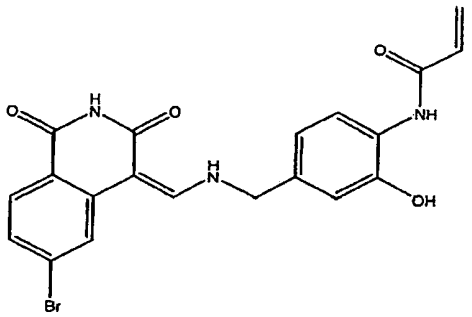
Usando o procedimento descrito para a preparação de '(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-({[4-(piperidin-1-'ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 228 mg (44% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo a partir de 500 mg (1,06 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-{[(4-{[(2R)-2-(metoximatil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino)metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H-diona e ácido 4-fluorfenil borônico 372 mg, (2,65 mmol); pf. 162-163°C; MS (ESI) *m/z* 486,2 $(M+1)^+$



Exemplo 300

(4Z)-6-(4-isopropoxifenil)-4-{[(4-{[(2R)-2-(metoximatil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

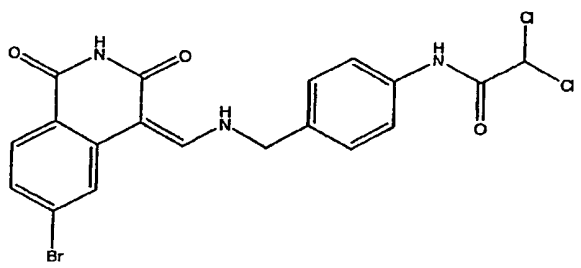
Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 196 mg (44% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo a partir de 400 mg (0,85 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-{[(4-{[(2R)-2-(metoximatil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona e ácido 4-isopropoxifenil borônico 383 mg, (2,13 mmol); pf. 200-201°C. MS (ESI) *m/z* 526,2 $(M+1)^+$



Exemplo 301

N-[4-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)-2-hidroxifenil]acrilamida

Depois do procedimento de acetilação e des-sililação empregado para a preparação de *N*-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]benzamida, (4*Z*)-4-[({4-amino-3-[(triisopropilsilil)óxi]benzil}amino)metileno]-6-bromoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona (54 mg, 0,10 mmol) reage com cloreto de acriloíla (41 µL, 0,50 mmol). Depois da des-sililação, precipitação, e lavagem com metanol e éter dietílico, *N*-[4-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)-2-hidroxifenil]acrilamida é obtido (8 mg, 18%). MS (ES^-): 440,3 $(M-H)^-$



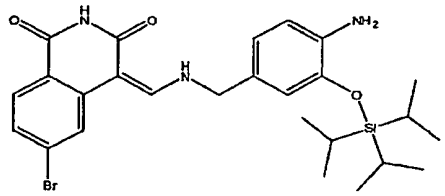
Exemplo 302

N-[4-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]-2,2-dicloroacetamida

Uma suspensão de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,10 g, 0,35 mmol) e 4-aminobenzilamina (43 mg, 0,35 mmol) em N,N-dimetilformamida (1 mL) é agitada por toda a noite à temperatura ambiente e em seguida diluída com água. O precipitado é coletado por filtração, lavado sucessivamente com éter dietílico, água, e metanol, e em seguida seco sob vácuo doméstico para dar (4Z)-4-{[4-amino benzilamino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,11 g, 85%). MS (ES^-): 370,1 $(M-H)^-$

A uma solução a 0°C de (4Z)-4-{[4-amino benzilamino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (37 mg, 0,10 mmol) em N,N-dimetilformamida/dimetilsulfóxido (1:1, 2 mL) é adicionado trietilamina (26 µL, 0,20 mmol) seguido por dicloroclorето de acetila (19 µL, 0,20 mmol). Após 30 minutos de agitação a 0°C, volume adicional de trietilamina (26 µL, 0,20 mmol) e dicloroclorето de acetila (50 µL, 0,53 mmol) foi adicionado. Após a agitação à temperatura ambiente por 60 horas, a mistura da reação é finalizada pela adição de água. O precipitado sólido é coletado, dissolvido em dimetilsulfóxido, e purificado por HPLC de fase reversa para

dar *N*-[4-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]-2,2-dicloroacetamida (7 mg, 15%). MS (ES^+): 484,1 $(M+H)^+$



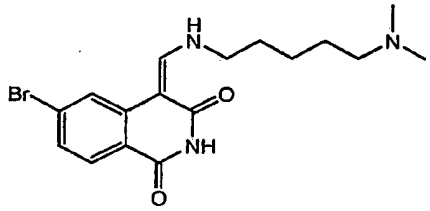
Exemplo 303

(4*Z*)-4-[({4-amino-3-[(triisopropilsilil)óxi]benzil}amino)metileno]-6-bromoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

Uma solução de 4-nitro-3-[(triisopropilsilil)óxi]benzaldeído *O*-metiloxima (0,70 g, 2,0 mmol) em etanol (13 mL) e tetraidrofurano (3 mL) é desgaseificada com sólido dióxido de carbono, em seguida carregada com paládio em carbono 5% (100 mg) e ácido fórmico 88% (0,8 mL). A mistura é agitada sob 1 atmosfera de gás de hidrogênio por toda a noite. A mistura é em seguida filtrada através de uma almofada de terra diatomácea, e o filtrado é concentrado sob baixa pressão para dar {4-(aminometil)-2-[(triisopropilsilil)óxi]fenil}amina as seu sal de ácido difórmico. Este material é usado na etapa subseqüente sem purificação adicional. GC-MS (ES^+): 294 (M+)

A uma mistura de diformato de {4-(aminometil)-2-[(triisopropilsilil)óxi]fenil}amina (0,51 g, 1,3 mmol) e trietilamina (0,68 mL, 5,2 mmol) em N,N-dimetilformamida (6,5 mL) é adicionado (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,34 g, 1,2 mmol). A mistura é agitada por toda a noite à temperatura ambiente e em

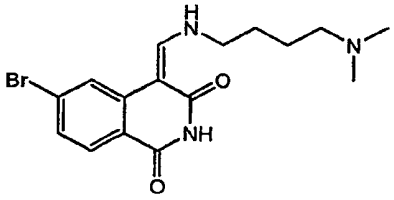
seguida 1 mL da mistura da reação é purificada por HPLC de fase reversa para dar uma amostra de (4*Z*)-4-[({4-amino-3-[(triisopropilsilil)óxi]benzil}amino)metileno]-6-bromoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona como seu sal de trifluoracetato (10 mg). MS (ES^+): 546,2 $(M+H)^+$



Exemplo 304

(Z)-6-bromo-4-((5-(dimetilamino)pentilamino)metileno) bisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

Uma mistura de 6-bromo-4-(metoximetileno)-isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona (70,5 mg, 0,25 mmol), dimetilformamida (2 mL) e N1,N1-dimetilpentano-1,5-diamina (32,6 mg, 0,25 mmol) é agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura da reação é diluída com éter, filtrada e lavada com éter fresco e seca para dar um sólido salmão claro, 61,1 mg, (64% de rendimento) MS (ES+): 382,2, (M + H).

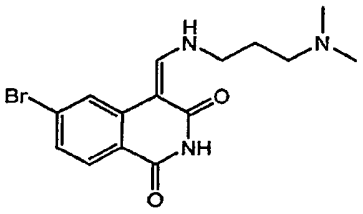


Exemplo 305

(Z)-6-bromo-4-((4-(dimetilamino)butilamino)metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

Uma mistura de 6-bromo-4-(metoximetileno)-isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona (70,5 mg, 0,25 mmol), dimetilformamida (2 mL) e N1,N1-dimetilbutano-1,4-diamina (29,1 mg,

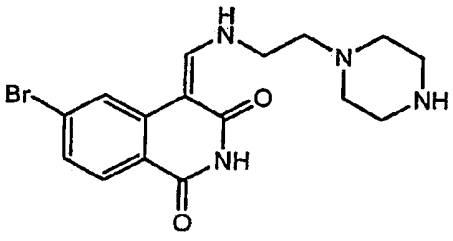
0,25 mmol) é agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura da reação é diluída com éter, filtrada e lavada com éter fresco e seca para dar um sólido salmão claro, 65,5 mg, (73% de rendimento) MS (ES+): 366,2, (M+H).



Exemplo 306

(Z)-6-bromo-4-((3-(dimetilamino)propilamino)metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

Uma mistura de 6-bromo-4-(metoximetileno)-isoquinolina-1,3 (2H, 4H)-diona (70,5 mg, 0,25 mmol), dimetilformamida (2 mL) e N1,N1-dimetilpropano-1,3-diamina (25,6 mg, 0,25 mmol) é agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura da reação é diluída com éter, filtrada e lavada com éter fresco e seca para dar um sólido marrom claro, 65,8 mg, (66% de rendimento) MS (ES+): 352,2, (M+H).

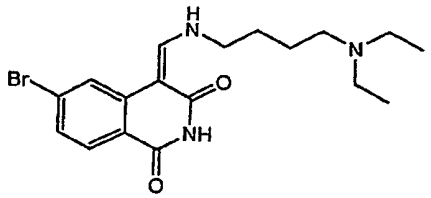


Exemplo 307

(Z)-6-bromo-4-((2-(piperazin-1-il)etilamino)metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

Uma mistura de 6-bromo-4-(metoximetileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (70,5 mg, 0,25 mmol), dimetilformamida (2 mL) e 2-(piperazin-1-il)etanamina (32,3 mg, 0,25

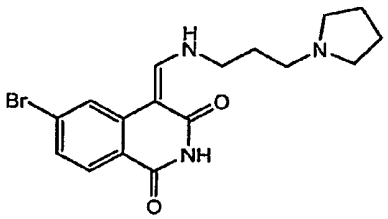
mmol) é agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura da reação é diluída com éter, filtrada e lavada com éter fresco e seca para dar um sólido marrom claro, 66,6 mg, (70% de rendimento) MS (ES+): 379,2, (M+H).



Exemplo 308 -

(Z)-6-bromo-4-((4-(dietilamino)butilamino)metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

Uma mistura de 6-bromo-4-(metoximetileno)-isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona (70,5 mg, 0,25 mmol), dimetilformamida (2 mL) e N1,N1-dietilbutano-1,4-diamina (36,1 mg, 0,25 mmol) é agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura da reação é diluída com éter, filtrada e lavada com éter fresco e seca para dar um sólido marrom claro, 20,6 mg, (26% de rendimento) MS (ES+): 394,2, (M+H).

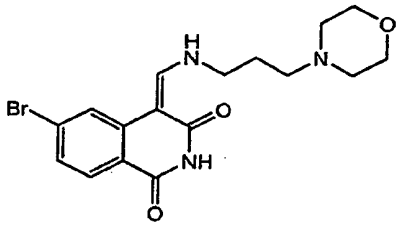


Exemplo 309

(Z)-6-bromo-4-((3-(pirrolidin-1-il)propilamino)metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

Uma mistura de 6-bromo-4-(metoximetileno)-isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona (70,5 mg, 0,25 mmol), dimetilformamida (2 mL) e 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina (32,1 mg,

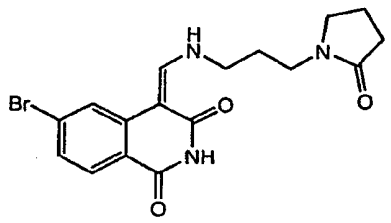
0,25 mmol) é agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura da reação é diluída com éter, filtrada e lavada com éter fresco e seca para dar um sólido marrom claro, 73,3 mg, (77% de rendimento) MS (ES+): 378,2, (M+H).



Exemplo 310

(Z)-6-bromo-4-((3-morfolinopropilamino)metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

Uma mistura de 6-bromo-4-(metoximetileno)-isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona (70,5 mg, 0,25 mmol), dimetilformamida (2 mL) e 3-morfolinopropan-1-amina (36,1 mg, 0,25 mmol) é agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura da reação é diluída com éter, filtrada e lavada com éter fresco e seca para dar um sólido creme, 53,6 mg, (54% de rendimento) MS (ES+): 394,2, (M+H).

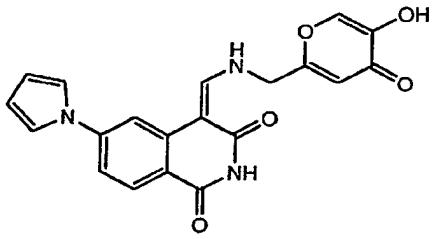


Exemplo 311

(Z)-6-bromo-4-((3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilamino)metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

Uma mistura de 6-bromo-4-(metoximetileno)-isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona (70,5 mg, 0,25 mmol), dimetilformamida (2 mL) e 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona (35,6 mg,

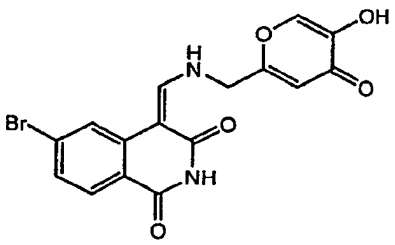
0,25 mmol) é agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura da reação é diluída com éter, filtrada e lavada com éter fresco e seca para dar um sólido bege, 63,5 mg, (65% de rendimento) MS (ES+): 392,2, (M+H).



Exemplo 312

4-{[(5-hidróxi-4-oxo-4H-piran-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-pirrol-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona

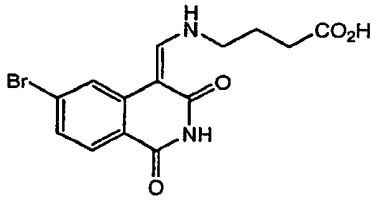
Uma mistura de 2-aminometil-5-hidróxi-piran-4-ona (106 mg, 0,75 mmol), 4 mL de N,N-dimetilformamida e 4-metoximetileno-6-pirrol-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona (201 mg, 0,80 mmol) é agitada por uma hora à temperatura ambiente. A mistura da reação é evaporada até a secura, dissolvida em metanol em clorofórmio 7,5% passada através de Florisila eluindo com metanol em clorofórmio 7,5%. O eluato é evaporado, tratado com acetonitrila, o sólido resultante filtrado e seco para dar um sólido bege, 157 mg, (55%), pf. 310-2°C dec; MS (ES+): m/z 378,1 (M+H).



Exemplo 313

6-bromo-4-{[(5-hidróxi-4-oxo-4H-piran-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

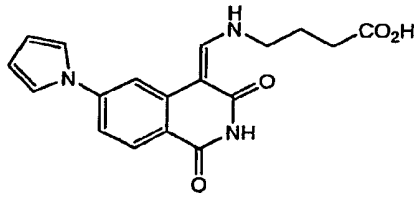
Uma mistura de 2-aminometil-5-hidróxi-piran-4-ona (106 mg, 0,75 mmol), 4 mL de N,N-dimetilformamida e 4-metoximetileno-6-bromo-4H-isoquinolina-1,3-diona (212 mg, 0,75 mmol) é agitada por uma hora à temperatura ambiente. A mistura da reação é evaporada até a secura, dissolvida em metanol em clorofórmio 7,5% passada através de Florisila eluindo com metanol em clorofórmio 7,5%. O eluato é evaporado, tratado com acetonitrila, o sólido resultante filtrado e seco para dar um sólido branco gelo, 220 mg, (75%), pf. 293-7°C dec; MS (ES+): m/z 391 (M+H).



Exemplo 314

Ácido (Z)-4-((6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metilamino)butanóico:

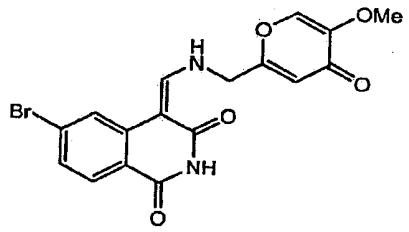
Uma mistura de (E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (212 mg, 0,75 mmol), dimetil-formamida (5 mL), e ácido 4-aminobutanóico (78 mg, 0,75 mmol) é agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação é diluída com éter, filtrada, lavada com éter fresco e seca para dar um sólido salmão, 164 mg, (61%), pf. 260-2°C dec; MS (ES+): m/z 353,0 (M+H).



Exemplo 315

Ácido (Z)-4-((1,3-dioxo-6-(1H-pirrol-1-il)-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metilamino)butanóico:

Uma mistura de (E)-4-(metoximetileno)-6-(1H-pirrol-1-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (201 mg, 0,75 mmol), dimetilformamida (5 mL), e ácido 4-aminobutanóico (78 mg, 0,75 mmol) é agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação é diluída com éter, filtrada, lavada com éter fresco e seca para dar um sólido bege, 215 mg, (84%), pf. 230-40°C dec; MS (ES+): m/z 338,1 (M+H).

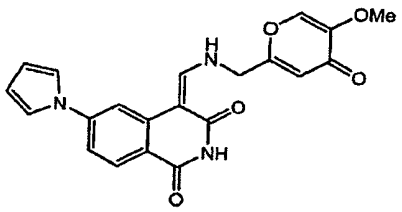


Exemplo 316

6-bromo-4-{[(5-metóxi-4-oxo-4H-piran-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Uma mistura de 2-aminometil-5-metóxi-piran-4-ona (116 mg, 0,75 mmol), 4 mL de N,N-dimetilformamida e 4-metoximetileno-6-bromo-4H-isoquinolina-1,3-diona (212 mg, 0,75 mmol) é agitada por uma hora à temperatura ambiente. A mistura da reação é evaporada até a secura, dissolvida em metanol em clorofórmio 7,5% passada através de Florisila eluindo com metanol em clorofórmio 7,5%. O eluato é

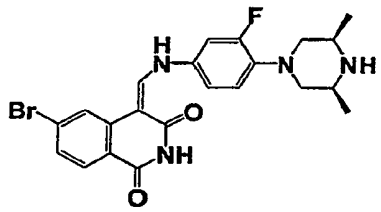
evaporado, tratado com acetonitrila, o sólido resultante filtrado e seco para dar um sólido rosa claro, 152 mg, (50%), pf. 259-610°C dec; MS (ES-): m/z 403 (M-H).



Exemplo 317

4-{[(5-metóxi-4-oxo-4H-piran-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-pirrol-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona

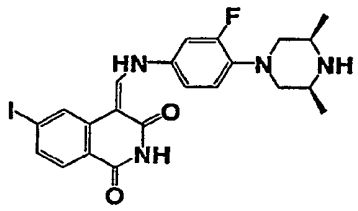
Uma mistura de 2-aminometil-5-metóxi-piran-4-ona (116 mg, 0,75 mmol), 4 mL de N,N-dimetilformamida e 4-metoximetileno-6-pirrol-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona (201 mg, 0,80 mmol) é agitada por uma hora à temperatura ambiente. A mistura da reação é evaporada até a secura, dissolvida em metanol em clorofórmio 7,5% passada através de Florisila eluindo com metanol em clorofórmio 7,5%. O eluato é evaporado, tratado com acetonitrila, o sólido resultante filtrado e seco para dar um sólido bege, 106 mg, (36%), pf. 251-4°C dec; MS (ES-): m/z 390,1 (M-H).



Exemplo 318

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-3-fluorfenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

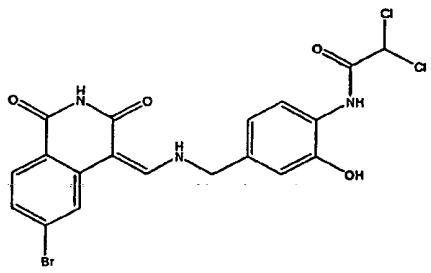
Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona 1,28 g (76,6% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido a partir de 1,00 g (3,50 mmol) de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, e 1,00 g (4,20 mmol) de{4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-3-fluorfenil}amina: pf. 168-169°C; MS (ESI) *m/z* 473,0 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 319

(4Z)-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-3-fluorfenil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (75)

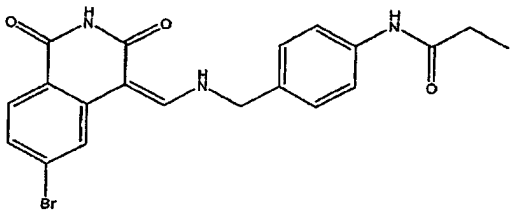
Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,21 g (65,6% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido a partir de 0,2 g (0,60 mmol) de (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, e 0,17 g (0,72 mmol) de{4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-3-fluorfenil}amina: pf. 173-174°C; MS (ESI) *m/z* 521,0 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 320

N-[4-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)-2-hidroxifenil]-2,2-dicloroacetamida

Depois do procedimento de acetilação e des-sililação empregado para a preparação de *N*-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]benzamida, (4*Z*)-4-[({4-amino-3-[(triisopropilsilil)óxi]benzil}amino)metileno]-6-bromoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona (60 mg, 0,11 mmol) reage com dicloro-cloreto de acetila (110 μL, 1,1 mmol). Após a des-sililação e precipitação, *N*-[4-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)-2-hidroxifenil]-2,2-dicloroacetamida é obtido 8,8 mg, 16%). MS (ES^-): 498,0, 500,0 $(M-H)^-$

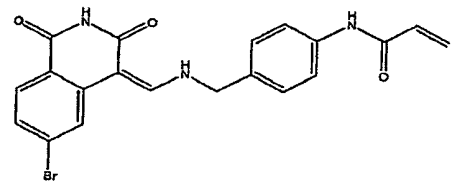


Exemplo 321

N-[4-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]propanamida

A uma solução a 0°C de (4Z)-4-{[4-amino benzilamino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (35 mg, 0,10 mmol) em N,N-dimetilformamida/dimetilsulfóxido (1:1, 2 mL) é adicionado trietilamina (26 μL, 0,20 mmol) seguido por cloreto de propionila (87 μL, 1,0 mmol). Após a agitação à temperatura ambiente por 30 minutos, a mistura da reação é finalizada pela adição de água. O precipitado sólido é

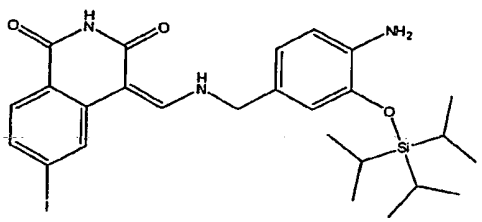
coletado, lavado sucessivamente com água, éter dietílico, e metanol, e seco sob vácuo doméstico para dar *N*-[4-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]propanamida (38 mg, 88%). MS (ES$^-$): 426,1, 428,2 $(M-H)^-$



Exemplo 322

N-[4-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]acrilamida

A uma solução a 0°C de (4Z)-4-{[4-amino benzilamino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (35 mg, 0,10 mmol) em N,N-dimetilformamida/dimetilsulfóxido (1:1, 2 mL) é adicionado trietilamina (26 µL, 0,20 mmol) seguido por cloreto de acriloíla (81 µL, 1,0 mmol). Após a agitação à temperatura ambiente por 30 minutos, a mistura da reação é finalizada pela adição de água. O precipitado sólido é coletado, lavado sucessivamente com água, éter dietílico, e metanol, e seco sob vácuo doméstico para dar *N*-[4-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]propanamida (25 mg, 58%). MS (ES$^-$): 424,1 $(M-H)^-$



Exemplo 323

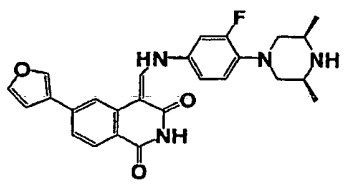
(4*Z*)-4-[({4-amino-3-[(triisopropilsilil)óxi]benzil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

Uma mistura de cloridrato de 3-hidróxi-4-nitrobenzaldeído (1,3 g, 7,5 mmol), e metoxilamina (0,7 g, 8,4 mmol) em piridina (40 mL) é agitada por toda a noite à temperatura ambiente. O solvente é em seguida evaporado sob baixa pressão, e o resíduo é particionado entre acetato de etila e água. A camada orgânica é lavada uma vez com água e uma vez com solução de cloreto de sódio saturada aquosa, seca sobre sulfato de sódio anidro, decantada, e concentrada sob baixa pressão para dar 3-hidróxi-4-nitrobenzaldeído *O*-metiloxima na forma de um sólido amarelo (1,5 g, 100%). MS (ES^-): 195,2 $(M-H)^-$

A uma solução de 3-hidróxi-4-nitrobenzaldeído *O*-metiloxima (5,0 g, 25 mmol) em N,N-dimetilformamida (40 mL) é adicionado imidazol (1,8 g, 27 mmol), seguido por cloreto de triisopropilsilila (0,6 mL, 28 mmol), e 4-(dimetilamino)piridina (quantidade catalítica). Após a agitação por toda a noite à temperatura ambiente, a mistura da reação é diluída com éter dietílico (200 mL) e em seguida lavada duas vezes com água e uma vez com solução de cloreto de sódio saturada aquosa. A fase orgânica é em seguida seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrado sob baixa pressão. O sólido bruto é purificado por cromatografia flash (hexanos/acetato de etila) para dar 4-nitro-3-[(triisopro-pilsilil)óxi]benzaldeído *O*-metiloxima na forma de um sólido branco (6,2 g, 70%). TOF MS (ES^+): 353,2 $(M+H)^+$

Uma solução de 4-nitro-3-[(triisopropilsilil)óxi] benzaldeído *O*-metiloxima (3,1 g, 9,8 mmol) em etanol (100 mL) e tetraidrofurano (80 mL) é desgaseificada com dióxido de carbono sólido, em seguida carregada com paládio em carbono 10% (200 mg) e ácido acético glacial (1,3 mL). A mistura é agitada sob 45 psi de gás de hidrogênio por 36 horas. A mistura é em seguida filtrada através de uma almofada de terra diatomácea, e o filtrado é concentrado sob baixa pressão para dar {4-(aminometil)-2-[(triisopropilsilil)óxi]fenil}amina, um semi-sólido dourado, como seu sal de ácido diacético. Este material é usado na etapa subseqüente sem purificação adicional. GC-MS (ES^+): 294 (M+)

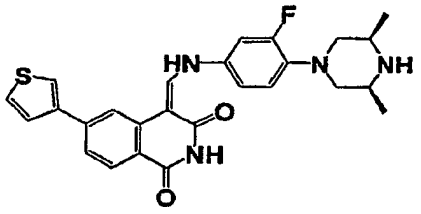
A uma suspensão de (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,66 g, 2,0 mmol) e ácido {4-(aminometil)-2-[(triisopropilsilil)óxi]fenil}amina diacético (0,84 g, 2,0 mmol) em tetraidrofurano (20 mL) é adicionado trietilamina (0,78 mL, 0,6 mmol). A mistura é agitada à temperatura ambiente por três horas e em seguida concentrada sob baixa pressão. O resíduo é triturado com água, e o sólido resultante é coletado por filtração e lavado sucessivamente com água e éter dietílico. Após a secagem sob vácuo doméstico, (4*Z*)-4-[({4-amino-3-[(triisopropilsilil) óxi]benzil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona é obtido (0,97 g, 81%). MS (ES^+): 592,2 $(M+H)^+$



Exemplo 324

(4Z)-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-3-fluorfenil}amino)metileno]-6-(3-furil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,21 g (56,7% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido a partir de 0,40 (0,85 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-3-fluorfenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,14 g (1,3 mmol) de ácido 3-furan borônico, 0,08 g (0,085 mmol) de $Pd(dba)_3$, 0,03 g (0,17 mmol) de *t*-Bu_3P, e 0,18 g (1,70 mmol) de Na_2CO_3: pf. 222-223°C; MS (ESI) *m/z* 461,1 $(M+H)^{+1}$

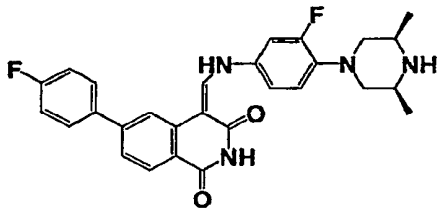


Exemplo 325

(4Z)-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-3-fluorfenil}amino)metileno]-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,18 g (45,0% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido a partir de 0,40 (0,85 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-3-fluorfenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,16 g (1,3 mmol) de ácido 3-tiofeno borônico, 0,08 g (0,085 mmol) de $Pd(dba)_3$, 0,03 g

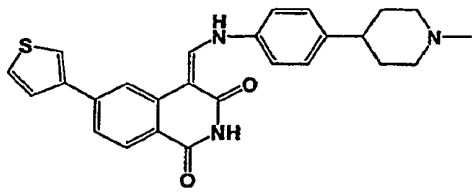
(0,17 mmol) de *t*-Bu_3P, e 0,18 g (1,70 mmol) de Na_2CO_3: pf. 214-215°C; MS (ESI) *m/z* 477,1 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 326

(4Z)-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-3-fluorfenil}amino)metileno]-6-(4-fluorfenil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (78)

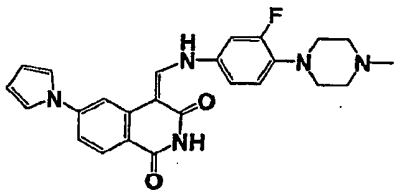
Usando o procedimento descrito para a preparação de(4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,16 g (39,0% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido a partir de 0,40 (0,85 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-3-fluorfenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,18 g (1,3 mmol) de ácido 4-fluorfenil borônico, 0,08 g (0,085 mmol) de $Pd(dba)_3$, 0,03 g (0,17 mmol) de *t*-Bu_3P, e 0,18 g (1,70 mmol) de Na_2CO_3: pf. 182-183°C; MS (ESI) *m/z* 489,1 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 327

(4Z)-4-({[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino}metileno)-6-tien-3- ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

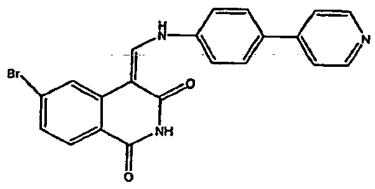
Usando o procedimento descrito para a preparação de(4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,041 g (21,6% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido a partir de 0,40 (0,68 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,17 g (1,02 mmol) de ácido 3-tiofeno borônico, 0,08 g (0,09 mmol) de $Pd(dba)_3$, 0,03 g (0,15 mmol) de *t*-Bu_3P, e 0,16 g (1,51 mmol) de Na_2CO_3: pf. 217-218°C; MS (ESI) *m/z* 444,2 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 328

(4Z)-4-({[3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(1H- pirrol-1-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

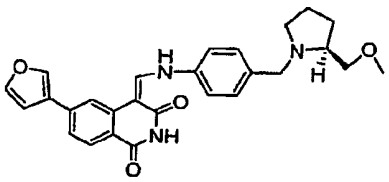
Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,28 g de um sólido castanho é obtido a partir de 0,2 g (0,746 mmol) de (4E)-4-(metóxi-8,42 g (metileno)-6-(1H-pirrol-1-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 0,187 g (0,895 mmol) de [3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amina: pf. 206-207°C; MS (ESI) *m/z* 446,2 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 329

6-bromo-4-[(4-piridin-4-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

4-piridin-4-il-fenilamina (130 mg, 0,76 mmol) e 6-bromo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (200 mg, 0,71 mmol) é aquecido em N,N-dimetilformamida (10 mL) a 100°C por 2 horas. EtOAc (100 mL) e H_2O (20 mL) é em seguida adicionado. A camada de EtOAc é lavada com H_2O (3 X 20 mL) e salmoura (15 mL) e seca sobre $MgSO_4$. Após a remoção de EtOAc, o precipitado é coletado e lavado com MeOH e Et_2O e seco para fornecer o composto título (230 mg, 77%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,59 (1H, d, J = 12,9 Hz), 11,50 (1H, s), 9,0 (1H, d, J = 12,6 Hz), 8,53-8,64 (3H, m), 7,43-7,95 (8H, m). MS (ESI) *m/z* 420,0, 422,0 $(M+H)^{+1}$; Anal. Calculado para $C_{21}H_{14}BrN_3O_2$: C, 60,02; H, 3,36; N, 10,00; Encontrado: C, 59,4; H, 3,26; N, 9,34.

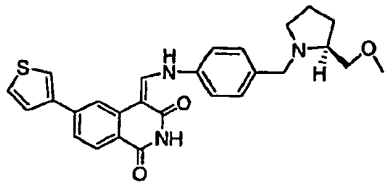


Exemplo 330

(4Z)-6-(3-furil)-4-{[(4-{[(2R)-2-(metoximatil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-({[4-(piperidin-1-'ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 130 mg (33% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo a partir de 400 mg (0,85 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-{[(4-{[(2R)-2-(metoximatil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino)metileno}

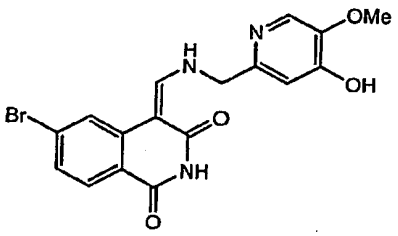
isoquinolina-1,3(2H,4H-diona e ácido 3-furano borônico 238 mg, (2,13 mmol); pf. 130-131°C. MS (ESI) *m/z* 458,1 $(M+1)^+$



Exemplo 331

(4Z)-4-{[(4-{[(2R)-2-(metoximatil)pirrolidin-1-il]metil}fenil) amino]metileno}-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil] amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 90 mg (18% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo a partir de 500 mg (1,06 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-{[(4-{[(2R)-2-(metoximatil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino)metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H-diona e ácido 3-tiofino borônico 340 mg, (2,65 mmol); pf. 95-96°C; MS (ESI) *m/z* 474,1 $(M+1)^+$

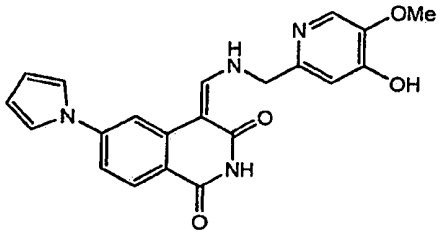


Exemplo 332

6-bromo-4-{[(4-hidróxi-5-metóxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Uma mistura de 2-aminometil-5-metóxi-piridin-4-ol (123 mg, 0,80 mmol), 4 mL de N,N-dimetilformamida e 4-metoximetileno-6-bromo-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona (226 mg, 0,80 mmol) é adicionada e a mistura da reação e agitada

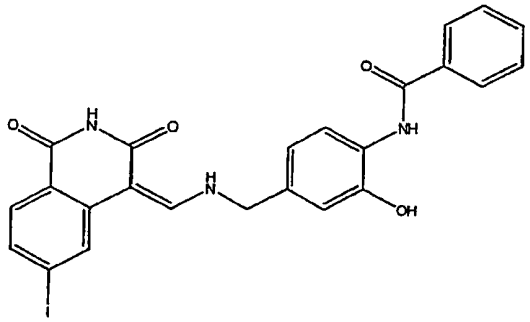
por uma hora. A mistura da reação é filtrada e lavada com acetonitrila, o sólido filtrado e seco para dar um sólido branco, 90 mg, (28%), pf. 209-110°C dec; MS (ES+): m/z 402 (M+H).



Exemplo 333

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-pirrol-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona

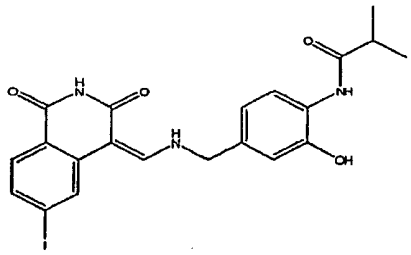
Uma mistura de 2-aminometil-5-metóxi-piridin-4-ol (123 mg, 0,80 mmol), 4 mL de N,N-dimetilformamida e 4-metoximetileno-6-pirrol-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona (215 mg, 0,80 mmol) é adicionada e a mistura da reação agitada por uma hora. A mistura da reação é evaporada até a secura e tratada com acetonitrila, o sólido filtrado e seco para dar um sólido branco, 199 mg, (65%), pf. 199-209°C dec; MS (ES+): m/z 391,1 (M+H).



Exemplo 334

N-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]benzamida

A uma solução de (4*Z*)-4-[({4-amino-3-[(triisopropilsilil)óxi]benzil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona (65 mg, 0,11 mmol) em tetraidrofurano (6 mL) é adicionado 4-metilmorfolina (36 μL, 0,33 mmol), e a mistura é resfriada a 0°C em um banho de água gelada. Cloreto de benzoíla (38 μL, 0,33 mmol) é adicionado e a mistura é agitada naturalmente à temperatura ambiente por uma hora. À mistura, é em seguida adicionado solução de fluoreto de tetrabutilamônio 1,0 M em tetraidrofurano (1 mL, 1 mmol). Após aquecimento por 10 minutos a 55°C, água é adicionada. O precipitado sólido é coletado por filtração, lavado com água e acetonitrila, e seco sob vácuo doméstico para dar N-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]benzamida (34 mg, 58%). MS (ES^-): 538,2 $(M-H)^-$

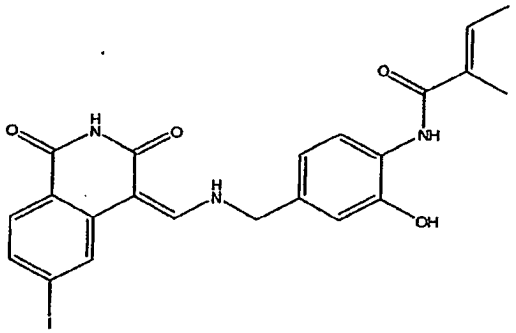


Exemplo 335

N-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]-2-metilpropanamida

Depois do procedimento de acetilação e dessililação empregado para a preparação de *N*-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]benzamida, (4*Z*)-4-[({4-amino-3-[(triisopropilsilil)óxi]benzil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina

-1,3(2*H*,4*H*)-diona (65 mg, 0,11 mmol) reage com cloreto de isobutirila (38 µL, 0,33 mmol). Após a des-sililação e precipitação, *N*-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]-2-metilpropanamida é obtido (31 mg, 56%). MS (ES^-): 504,2 $(M-H)^-$



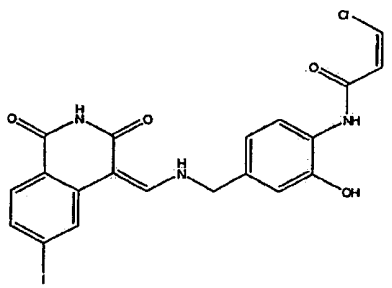
Exemplo 336

(2*E*)-*N*-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]-2-metilbut-2-enamida

procedimento B de acilação, des-sililação geral:

A uma suspensão ou solução de ácido carboxílico, neste caso ácido tíglico (0,11 g, 1,1 mmol) em acetonitrila anidro (3 mL) é adicionado cloreto de oxalila (, 100 µL, 1,1 mmol puros). A mistura é agitada a 65°C por 30 minutos e em seguida reduzida pela metade do volume sob baixa pressão. A solução de acetonitrila resultante é em seguida adicionada a uma solução de (4*Z*)-4-[({4-amino-3-[(triisopropilsilil)óxi]benzil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona (65 mg, 0,11 mmol) e diisopropiletilamina (380 µL, 2,2 mmol) em tetraidrofurano (3 mL). Após a agitação por toda a noite à temperatura ambiente, a mistura da reação é concentrada até a secura sob baixa pressão. Solução de fluoreto de

tetrabutilamônio (1,0 minutos, 2,0 mL, 2,0 mmol) é adicionada e a mistura é agitada a 55°C por 2 horas e em seguida resfriada naturalmente até a temperatura ambiente. Após a concentração, o resíduo é triturado com água e o sólido resultante coletado por filtração, lavado com acetonitrila, e seco sob vácuo doméstico para dar (2*E*)-*N*-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]-2-metilbut-2-enamida (12 mg, 21%). MS (ES^-): 516,1 $(M-H)^-$

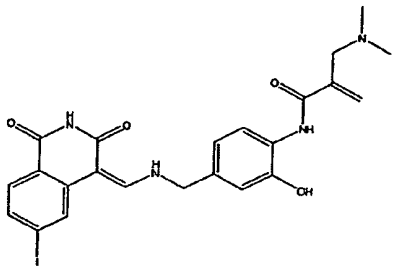


Exemplo 337

(2*Z*)-3-cloro-*N*-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]acrilamida

Após o procedimento de acetilação e des-sililação empregado para a preparação de (2*E*)-*N*-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]-2-metilbut-2-enamida, (4*Z*)-4-[({4-amino-3-[(triisopropilsilil)óxi]benzil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona (65 mg, 0,11 mmol) reage com cloreto ácido derivado de ácido cis-3-cloroacrílico (0,12 g, 1,1 mmol). Após a des-sililação e precipitação, (2*Z*)-3-cloro-*N*-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-

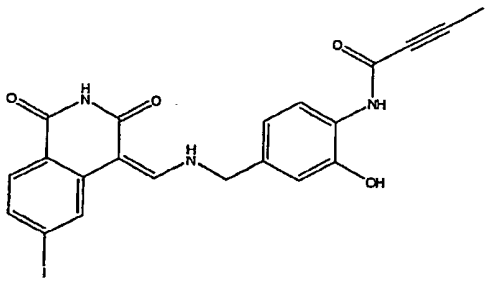
4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]acrilamida é obtido na forma de um sólido (10 mg, 17%). MS (ES^-): 522,0 $(M-H)^-$



Exemplo 338

2-[(dimetilamino)metil]-*N*-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]acrilamida

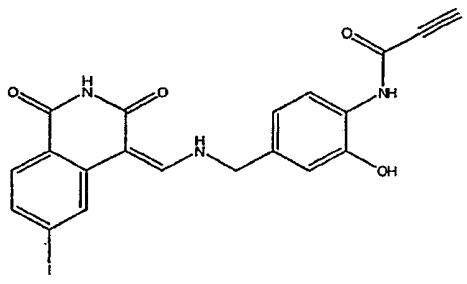
Após o procedimento de acetilação e des-sililação empregado para a preparação de (2*E*)-*N*-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]-2-metilbut-2-enamida, (4*Z*)-4-[({4-amino-3-[(triisopropilsilil)óxi]benzil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona (65 mg, 0,11 mmol) reage com cloreto ácido derivado de ácido 2-dimetilaminometil acrílico (Wissner, A.; Overbeek, E.; Reich, M. F.; Floyd, M. B.; Johnson, B. D.; Mamuya, N.; Rosfjord, E. C.; Discafani, C.; Davis, R.; Shi, X.; Rabindrano, S. K.; et al. J. Med. Chem. 46; 1; 2003; 49-63, 0,18 g, 1,1 mmol). Após a des-sililação e precipitação, 2-[(dimetilamino)metil]-*N*-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]acrilamida é obtido na forma de um sólido (19 mg, 32%). MS (ES^-): 545,2 $(M-H)^-$



Exemplo 339

N-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]but-2-inamida

Depois do procedimento de acetilação e des-sililação empregado para a preparação de (2*E*)-*N*-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]-2-metilbut-2-enamida, (4*Z*)-4-[({4-amino-3-[(triisopropilsilil)óxi]benzil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona (65 mg, 0,11 mmol) reage com cloreto ácido derivado de ácido 2-butinóico (92 mg, 1,1 mmol). Após a des-sililação e precipitação, *N*-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]but-2-inamida é obtido na forma de um sólido (20 mg, 36%). MS (ES^-): 500,0 $(M-H)^-$

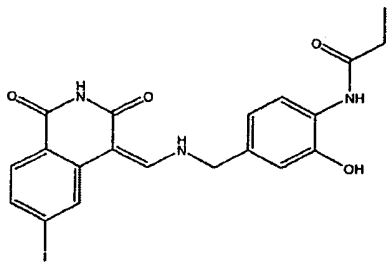


Exemplo 340

N-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]prop-2-inamida

Depois do procedimento de acetilação e des-sililação empregado para a preparação de (2*E*)-*N*-[2-hidróxi-

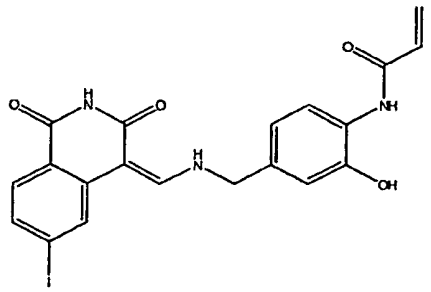
4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno) metil]amino}metil)fenil]-2-metilbut-2-enamida(4*Z*)-4-[({4-amino-3-[(triisopropilsilil)óxi]benzil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona (65 mg, 0,11 mmol) reage com cloreto ácido derivado de ácido propiólico (77 mg, 1,1 mmol). Após a des-sililação e precipitação, *N*-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno) metil]amino}metil)fenil]prop-2-inamida é obtido na forma de um sólido (22 mg, 41%). MS (ES^-): 480,6 $(M-H)^-$



Exemplo 341

N-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]propanamida

Depois do procedimento de acetilação e des-sililação empregado para a preparação de *N*-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno) metil]amino}metil)fenil]benzamida, (4*Z*)-4-[({4-amino-3-[(triisopropilsilil)óxi]benzil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona (75 mg, 0,13 mmol) reage com cloreto de propionila (110 µL, 1,3 mmol). Após a des-sililação e precipitação, *N*-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]-2-metilpropanamida é obtido (9,3 mg, 15%). MS (ES^-): 490,1 $(M-H)^-$



Exemplo 342

N-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]acrilamida

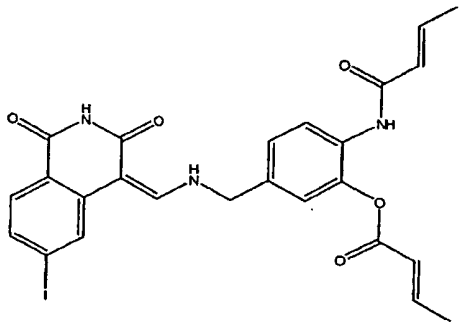
Uma solução de 3-hidróxi-4-nitrobenzaldeído *O*-metiloxima (5,9 g, 30 mmol) em etanol (100 mL) e tetraidrofurano (100 mL) é desgaseificada com dióxido de carbono sólido, em seguida carregada com paládio em carbono 10% (500 mg) e ácido clorídrico concentrado (5,5 mL). A mistura é agitada sob 50 psi de gás de hidrogênio até o consumo de hidrogênio cessar. A mistura é em seguida filtrada através de uma almofada de terra diatomácea, e o filtrado é concentrado sob baixa pressão para dar diidrocloreto de 2-amino-5-(aminometil)fenol (6,1 g, 97%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 3,92 (d, *J*=5,58 Hz, 2 H), 6,99 (dd, *J*=8,10 Hz, 1H, 7,14 (d, *J*=1,4 Hz, 1H, 7,39 (d, *J*=8,0 Hz, 1H, 8,52 (s, 3H), 10,0 (brs, 3H), 11,0 (s, 1H.

A uma suspensão de (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (1,0 g, 3,0 mmol) e diidrocloreto de 2-amino-5-(aminometil)fenol (0,64 g, 3,0 mmol) em N,N-dimetilformamida (15 mL) é adicionado trietilamina (1,2 mL, 9,0 mmol). A mistura é agitada à temperatura ambiente

por 60 horas e em seguida concentrada até a secura sob baixa pressão. O resíduo é em seguida triturado com água, e o sólido é coletado por filtração, lavado sucessivamente com éter dietílico e acetonitrila, e seco sob vácuo doméstico para fornecer (4Z)-4-{[(4-amino-3-hidroxibenzil)amino] metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona como um pó dourado (1,3 g, 100%).

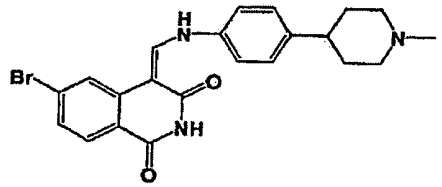
Uma solução de (4Z)-4-{[(4-amino-3-hidroxibenzil) amino]metileno}-6-iodoisoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona (1,1 g, 2,3 mmol) em dimetilacetamida (12 mL) é resfriada a 0°C em um banho de água gelada. Cloreto de acriloíla (1,9 mL, 23 mmol) é adicionado e a mistura é agitada a 0°C por 15 minutos. A mistura da reação é em seguida concentrada sob baixa pressão e combinada com material impuro de um banho anterior. O material é adsorbido em sílica gel flash, que é então submetida a cromatografia flash (metanol/clorofórmio) para dar *N*-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidro-isoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]acrilamida (1,6 g). MS (ES^-): 488,0 $(M-H)^-$



Exemplo 343

2-enoato de 2-[(2*E*)-but-2-enoilamino]-5-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil (2*E*)-but

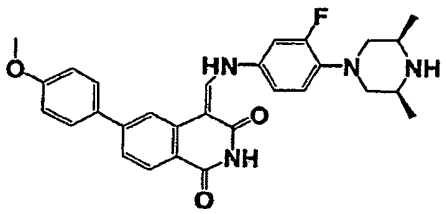
Depois do procedimento de acetilação e des-sililação empregado para a preparação de *N*-[2-hidróxi-4-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil]benzamida, (4*Z*)-4-[({4-amino-3-[(triisopropilsilil)óxi]benzil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona (65 mg, 0,11 mmol) reage com anidrido crotônico (49 μL, 0,33 mmol). Após a des-sililação e precipitação, 2-enoato de 2-[(2*E*)-but-2-enoilamino]-5-({[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H-ilideno)metil]amino}metil)fenil (2*E*)-but é obtido (17 mg, 27%). MS (ES$^-$): 570,1 $(M-H)^-$



Exemplo 344

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona

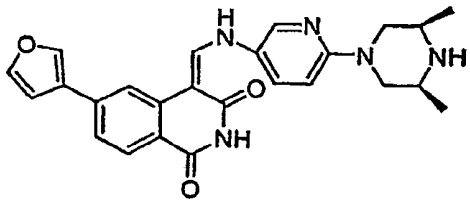
Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (24), 1,17 g (62,6% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido a partir de 1,2 g (4,25 mmol) de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 0,97 g (5,10 mmol) de [4-(metilpiperidin-1-il)fenil]amina: pf. 217-218°C; MS (ESI) *m/z* 440,1-442,1 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 345

(4Z)-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-3-fluorfenil}amino)metileno]-6-(4-metoxifenil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,29 g (69,0% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido a partir de 0,40 (0,85 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-3-fluorfenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,18 g (1,3 mmol) de ácido 4-metoxifenilborônico, 0,08 g (0,085 mmol) de $Pd(dba)_3$, 0,03 g (0,17 mmol) de *t*-Bu_3P, e 0,18 g (1,70 mmol) de Na_2CO_3: pf. 227-228°C; MS (ESI) *m/z* 501,2 $(M+H)^{+1}$

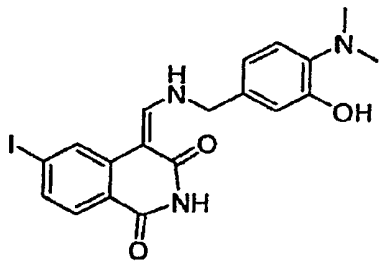


Exemplo 346

(4Z)-4-[({5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]piridin-3-il}amino)metileno]-6- (3-furil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(3-furil)-4-({[6-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-3- il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona 500 mg

(47% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo a partir de 500 mg (1,09 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-[({5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]piridin-3-il}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e ácido 3-furano borônico 245 mg, (2,19 mmol): pf. 175-176°C; MS (ESI) *m/z* 444,1 $(M+1)^+$

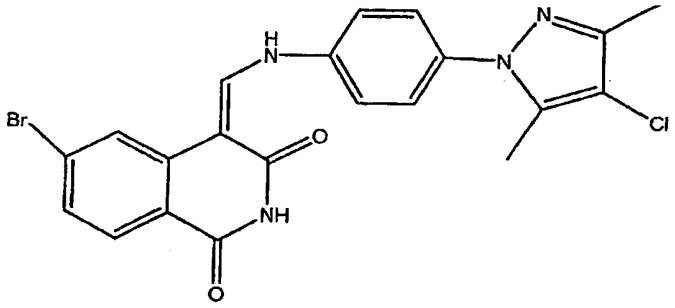


Exemplo 347

(4Z)-4-({[4-(dimetilamino)-3-hidroxibenzil]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona

Uma quantidade de 300 mg (0,51 mmol) de (4Z)-4-[({4-amino-3-[(triisopropilsilil)óxi]benzil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e formilaldeído (45,9 mg, 1,53 mmol) foram dissolvidos em tetraidrofurano (3 mL) e metanol (2 mL). Após a agitação por dez minutos, uma mistura de cianoboroidreto de sódio (64,1 mg, 1,02 mmol) e ácido acético (0,4 mL, 5,1 mmol) foi adicionada gota a gota. A mistura é agitada naturalmente por 2,5 horas. Fluoreto de tetrabutilamônio (2 mL) é adicionado e agitado por mais 1 hora. A mistura é neutralizada com solução de HCl 1 N e extraída com diclorometano (200 mL), seca sobre sulfato de sódio e evaporada. O produto final desejado é purificado por cromatografia de coluna para disponibilizar 60 mg (26% de

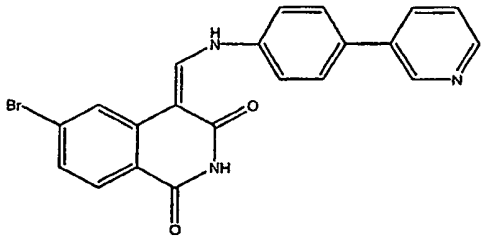
rendimento) de um sólido marrom claro.; pf. 198-199°C. MS (ESI) *m/z* 464,0 $(M+1)^+$.



Exemplo 348

6-bromo-4-{[4-(4-cloro-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

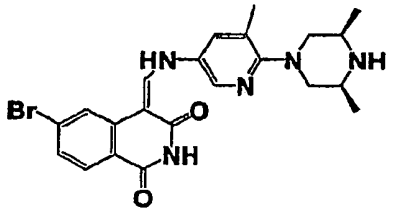
O 4-(4-cloro-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenilamina (130 mg, 0,58 mmol) e 6-bromo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina 1,3-diona (120 mg, 0,43 mmol) são aquecidos em N,N-dimetilformamida (10 mL) a 100°C por 4 horas. EtOAc (100 mL) e H_2O (20 mL) são em seguida adicionados. A camada de EtOAc é lavada com H_2O (3 X 20 mL) e salmoura (15 mL) e seca sobre $MgSO_4$. Mediante remoção de EtOAc, precipitado é formado e o precipitado é coletado e lavado com MeOH e Et_2O e seco para fornecer o composto título (64 mg, 32%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,56(1H, d, J = 12,4 Hz), 11,46 (1H, s), 8,98 (1H, d, J = 12,4 Hz), 8,50 (1H, s), 7,43-7,94 (6H, m), 2,30 (3H, s), 2,21 (3H, s); pf.: 290-291°C; Anal. Cacl. para $C_{21}H_{16}BrClN_4O_2$: C, 53,47; H, 3,42; N, 11,88; Encontrado: C, 51,49; H, 2,94; N, 11,31.



Exemplo 349

6-bromo-4-[(4-piridin-3-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona: (4*Z*)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4 propoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de 6-bromo-4-[(4-piridin-4-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto título é obtido a partir de 4-piridin-3-il-fenilamina (100 mg, 0,59 mmol), 6-bromo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (200 mg, 0,71 mmol) em 43% de rendimento na forma de um sólido: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,59 (1H, d, J = 12,6 Hz), 11,48 (1H, s), 8,95-9,03 (2H, m), 8,53-8,57 (2H, m), 8,13 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,73-7,94 (5 H, m), 7,43-7,51 (2H, m). MS (ESI) *m/z* 420,0, 422,0 $(M+H)^{+1}$; . Anal. Cacl. para $C_{21}H_{14}BrN_3O_2$: C, 60,02; H, 3,36; N, 10,00; Encontrado: C, 57,94; H, 2,81; N, 9,66.

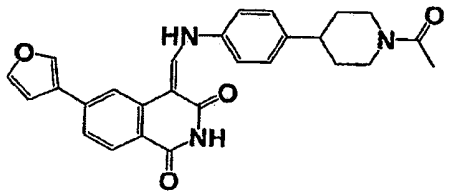


Exemplo 350

(4Z)-6-bromo-4-[({6-[(2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-4-il]-5-metilpiridin-3-il}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]

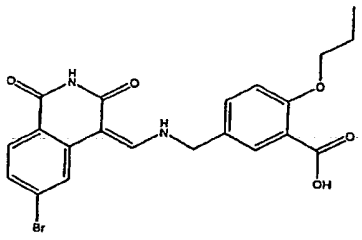
amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 900 mg (86% de rendimento) de um sólido são obtidos a partir de 630 mg (2,23 mmol) de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, e 0,14 g (0,608 mmol) de 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-4-il]-5-metilpiridin-3-il}amina; pf.: 194-195°C; MS (ESI) *m/z* 470,1 $(M-H)^{-1}$



Exemplo 351

(4Z)-4-({[4-(1-acetilpiperidin-4-il)fenil]amino}metileno)-6-(3- furil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Usando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,21 g (72,4% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido a partir de 0,30 (0,68 mmol) de (4Z)-4-({[4-(1-acetilpiperidin-4-il)fenil]amino}metileno)-6-bromoisoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona, 0,11 g (0,98 mmol) de ácido 3-furan borônico, 0,06 g (0,06 mmol) de $Pd(dba)_3$, 0,026 g (0,13 mmol) de *t*-Bu_3P, e 0,14 g (1,32 mmol) de Na_2CO_3: pf. 178-179°C; MS (ESI) *m/z* 456,2 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 352

Ácido 5-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)-2-propoxibenzóico

A uma solução do ácido 5-formilsalicílico (5,0 g, 30 mmoles) em N,N-dimetilformamida (150 mL) é adicionado carbonato de potássio (25 g, 180 mmoles). A mistura é aquecida em um banho de óleo a 80°C e o 1-iodopropano (6,4 mL, 66 mmoles) é adicionado. A mistura de reação é agitada durante a noite em um banho a 90°C e então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é diluído com água e acidificado com ácido clorídrico concentrado até pH 8. Após extrair 3X com acetato de etila, os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secos em sulfato de sódio anidro, decantados e concentrados sob pressão reduzida. O óleo bruto é purificado em cromatografia instantânea (hexanos/acetato de etila) para fornecer 5-formil-2-propoxibenzoato de propila na forma de um sólido (5,1 g, 68%). TOF MS(ES^+): 251,1 $(M+H)^+$

A uma solução de 5-formil-2-propoxibenzoato de propila (1,0 g, 4,0 mmoles) em tetraidrofurano/metanol/água (20 mL: 20 mL: 8 mL) é adicionada uma solução de hidróxido de sódio a 5 N (2 mL, 10 mmoles). A mistura é aquecida em um banho de óleo a 70°C durante três horas e então permitida que resfriasse à temperatura ambiente. Durante a acidificação até pH 1 com ácido clorídrico concentrado, foi precipitado um sólido branco, que é coletado e descartado. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida e o resíduo sólido é coletado por filtração e lavado com água para fornecer o 5-

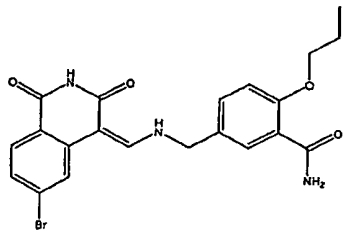
formil-2-propoxibenzóico na forma de agulhas brancas lanosas (0,79 g, 95%). TOF MS (ES^-): 207,0 $(M-H)^-$

Uma mistura do ácido 5-formil-2-propoxibenzóico (1,4 g, 6,7 mmoles) e cloridrato de metoxilamina (0,62 g, 7,4 mmoles) em piridina (36 mL) é agitada durante a noite à temperatura ambiente. Após 30 minutos, a mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é coletado em acetato de etila, lavado três vezes com água, seco em sulfato de sódio anidro, decantado e concentrado. O produto cristalino branco é lavado com água e acetonitrila e então seco dentro de uma câmara a vácuo para fornecer o ácido 5-[(metoxiimino) metil]-2-propoxibenzóico. TOF MS (ES^-): 236,1 $(M-H)^-$

A uma solução do ácido 5-[(metoxiimino) metil]-2-propoxibenzóico (0,70 g, 2,9 mmoles) em etanol/tetraidrofurano (1:1, 50 mL) é adicionado o ácido clorídrico concentrado (250 µL). A mistura é desgaseificada através da adição de um pequeno pedaço de gelo seco; então o paládio sobre carbono (10%, 100 mg) é adicionado. A mistura de reação incompleta é agitada durante duas horas sob 0,31 MPa (45 psi) de hidrogênio, filtrada através de um bloco de terra diatomácea e concentrada sob pressão reduzida. O material é então novamente dissolvido em etanol/tetraidrofurano (1:1, 50 mL), desgaseificado e tratado com uma suspensão de RaNi (1 mL). A mistura é agitada durante a noite sob 0,31 MPa (45 psi) de hidrogênio. Após passar a mistura através de um bloco de Celite e concentrar sob pressão reduzida, o resíduo é triturado com metanol para

fornecer um material sólido, que é coletado por filtração. O filtrado é purificado por HPLC em fase inversa para fornecer o trifluoroacetato do ácido 5-(aminometil)-2-propoxibenzóico (0,15 g, 16%). MS(ES^+): 210,3 $(M+H)^+$

A (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (67 mg, 0,24 mmol) e o trifluoroacetato do ácido 5-(aminometil)-2-propoxibenzóico (50 mg, 0,16 mmol) foram acoplados em N,N-dimetilformamida (2 mL) e tetra-idrofurano (2 mL) com trietilamina (0,13 mL). A mistura é aquecida a 50°C durante 30 minutos e então a 65°C durante a noite. A água é adicionada e a mistura resultante purificada por HPLC em fase inversa para fornecer um material sólido branco que é coletado por filtração, lavado com água, metanol e éter dietílico e seco dentro de uma câmara a vácuo para fornecer o ácido 5-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)-2-propro-xibenzóico (42 mg, 59%). MS (ES^-): 457,2, 459,2 $(M-H)^-$

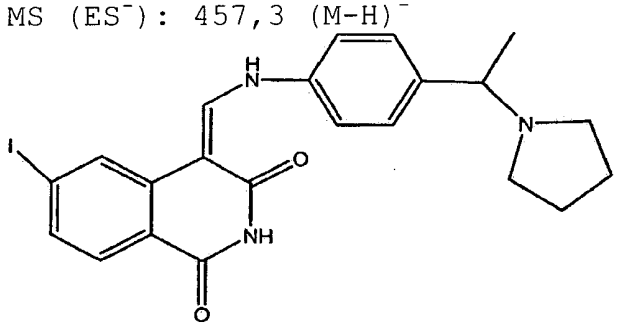


Exemplo 353

5-({[(*Z*)-(6-Bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)-2-propoxibenzamida

A uma solução do ácido 5-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)-2-propoxibenzóico (30 mg, 65 μmoles) em N,N-dimetilfor-mamida (1 mL) são adicionados o hidrato de 1-hidroxi-

benzotriazol (22 mg, 0,16 mmol), o cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (31 mg, 0,16 mmol) e o 1-metilmorfolino (25 μL, 0,23 mmol). Após a agitação à temperatura ambiente durante 1 hora, à mistura de reação é adicionado o hidróxido de amônio aquoso a 30% (5 gotas). Após 10 minutos de agitação, a água é adicionada à mistura, precipitando um sólido, que é coletado por filtração, lavado com água e metanol e então seco dentro de uma câmara a vácuo para fornecer a 5-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)-2-propoxibenzamida (17 mg, 57%). MS (ES^-): 457,3 $(M-H)^-$

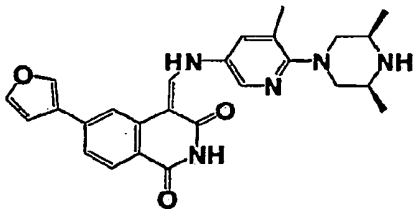


Exemplo 354

6-Iodo-4-{[4-(1-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 6-Bromo-4-[(4-piridin-4-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido partindo de 4-(1-Pirrolidin-1-il-etil)-fenilamina (49 mg, 0,26 mmol), 6-iodo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (80 mg, 0,24 mmol) em 23% de rendimento na forma de um sólido marrom: ^1H RMN (300 MHz, CDCl3) δ 12,27 (1H, d, J = 12,6 Hz), 8,33-8,43 (2H, m), 7,90-7,97 (2H, m), 7,46-7,62 (3H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,4 Hz), 3,30 (1H, q, J = 5,7 Hz),

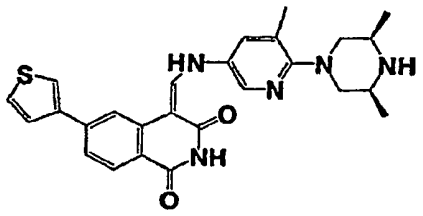
2,65 (2H, m), 2,48 (2H, m), 1,82 (4H, m), 1,47 (3H, d, J = 6,6 Hz). MS (ES pos): 488, 417, Anal. Calc. para $C_{22}H_{22}IN_3O_2$: C, 54,22; H, 4,55; N, 8,62; Encontrado: C, 53,72; H, 4,04; N, 7,83.



Exemplo 355

(4Z)-4-[({6-[(3R,5S)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}amino)metileno]-6-(3-furil) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

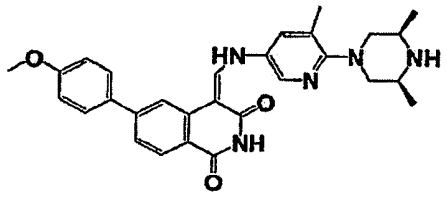
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (41), 100 mg (47,0% de rendimento) de um sólido amarelo são obtidos partindo de 220 mg (0,46 mmol) de e 104 mg (0,94 mmol) do ácido 3-furano borônico: pf 195-196 °C; MS (ESI) *m/z* 458,1 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 356

(4Z)-4-[({6-[(3R,5S)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}amino)metileno]-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (41), 120 mg (55,0% de rendimento) de um sólido amarelo são obtidos partindo de 220 mg (0,46 mmol) de e 120 mg (0,94 mmol) do ácido 3-tiofino borônico; pf 219-220°C; MS (ESI) *m/z* 474,2 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 357

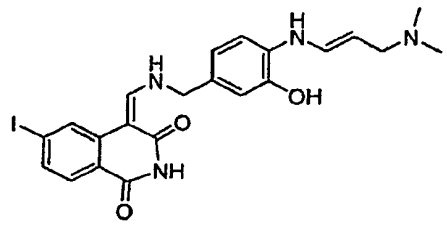
(4Z)-4-[({6-[(3R,5S)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}amino)metileno]-6-(4-metoxifenil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (41), 94 mg (41% de rendimento) de um sólido amarelo são obtidos partindo de 220 mg (0,46 mmol) de e 140 mg (0,94 mmol) do ácido 4-metoxifenil borônico: pf 213-214°C; MS (ESI) *m/z* 498,2 (M+H)

Exemplo 358

(4Z)-6-(4-Metoxifenil)-4-[({4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenil}amino)-metileno]-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,23 g (6,4% de rendimento) de um sólido marrom claro é obtido partindo de 0,40 (0,91 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-[({4-[(2-metilpirrolidin-1-il) metil]fenil}amino)metileno]-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,2 g (1,31 mmol) do ácido 4-metoxibenzilborônico, 0,086 g (0,90 mmol) de $Pd(dba)_3$, 0,04 g (0,18 mmol) de t-Bu_3P e 0,30 g (1,8 mmol) de Na_2CO_3: pf 232-233 °C; MS (ESI) *m/z* 466,2 $(M+H)^{+1}$

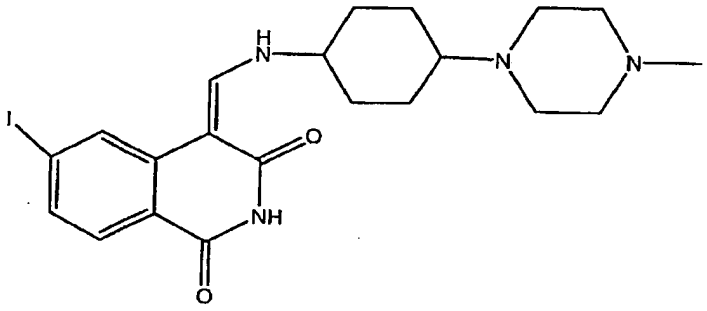


Exemplo 359

(2E)-4-(Dimetilamino)-N-[2-hidróxi-4-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil) fenil]but-2-enamida

Uma quantidade de 8,3 g (50,6 mmoles) do ácido (E)-4-(dimetilamino)-2-butenióico é adicionada em um excesso de cloreto de oxalila a 2,0 M (10 mL) e submetida ao refluxo a 60°C até todo o sólido estar em solução. A um frasco separado são adicionados 2,2 g (5,06 mmoles) de acetato de '2-(acetilamino)-5-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil) fenila e *N,N*-dimetilacetamida (5 mL) e colocados em um banho de gelo durante dez minutos. A mistura contendo o cloreto ácido é resfriada à temperatura ambiente e evaporada até a secura. O

diclorometano (5 mL) é adicionado e transferido para o frasco no banho de gelo lentamente. É permitido que a mistura seja agitada no banho de gelo durante 3 horas. Esta é evaporada e purificada por cromatografia em coluna com 10% de metanol: 80% de diclorometano: 1,5% de hidróxido de amônio para fornecer o produto desejado (1,2 g 43% de rendimento) na forma de um sólido marrom claro; pf 185-186°C. MS (ESI) *m/z* 547,0 $(M+1)^+$.

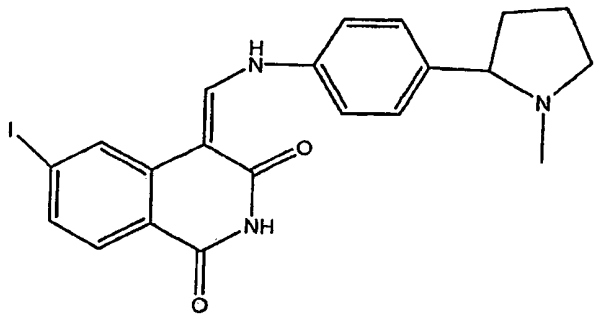


Exemplo 360

6-Iodo-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-cicloexilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 6-Bromo-4-[(4-piridin-4-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido partindo de 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-cicloexilamina (40 mg, 0,20 mmol), 6-iodo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (60 mg, 0,18 mmol) em 28% de rendimento na forma de um sólido amarelo pálido: ^{1}H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 8,44 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 8,4 e 1,6 Hz), 2,76-3,51 (10H, m), 2,75 (3H, s), 2,05-2,20 (4H, m), 1,51-1,59 (4H, m). MS (ESI): 495

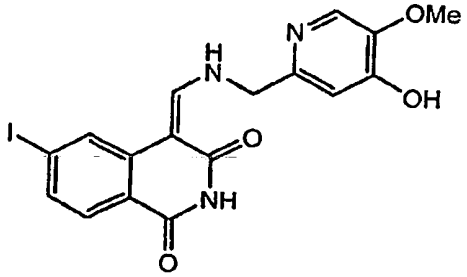
$(M+1)^{+1}$. Anal. Calc. para $C_{21}H_{27}IN_4O_2$: C, 51,02; H, 5,50; N, 11,33; Encontrado: C, 39,87; H, 3,93; N, 7,41.



Exemplo 361

6-Iodo-4-{[4-(1-metil-pirrolidin-2-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

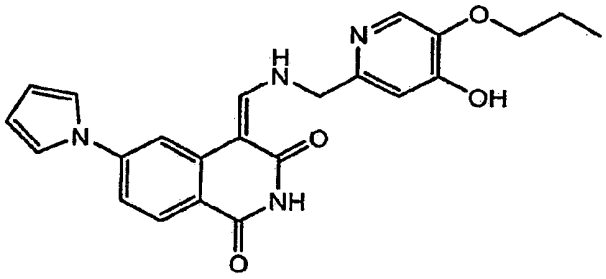
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 6-Bromo-4-[(4-piridin-4-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido partindo de 4-(1-Metil-pirrolidin-2-il)-fenilamina (2,52 g, 90% pura, 12,8 mmoles), 6-iodo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (4,0 g, 12,1 mmoles) em 61% de rendimento na forma de um sólido marrom: ^1H RMN (300 MHz, CDCl3) δ 12,29 (1H, d, J = 12,6 Hz), 8,37-8,43 (2H, m), 7,91-7,97 (2H, m), 7,42-7,61 (3H, m), 7,22 (2H, d, J = 8,4 Hz), 3,24-3,29 (1H, m), 3,05-3,11 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,70-2,36 (5H, m). MS (ESI): 474 $(M+1)^{+1}$. Anal. Calc. para $C_{21}H_{20}IN_3O_2$: C, 53,29; H, 4,26; N, 8,88; Encontrado: C, 53,23; H, 3,91; N, 8,54.



Exemplo 362

6-Iodo-4-{[(4-hidróxi-5-metóxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

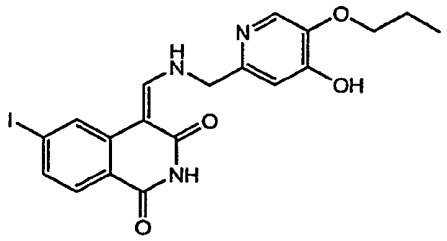
Uma mistura de 2-aminometil-5-metóxi-piridin-4-ol (116 mg, 0,75 mmol), 4 mL de N,N-dimetilformamida e 4-metoximetileno-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona (247 mg, 0,75 mmol) é adicionada e a mistura de reação é agitada durante uma hora. A mistura de reação é evaporada até a secura e tratada com acetonitrila, o sólido é filtrado e seco para fornecer um sólido cor-de-rosa, 293 mg, (87%); MS (ES+): m/z 451,9 (M+H).



Exemplo 363

4-{[(4-Hidróxi-5-propóxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-pirrol-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona

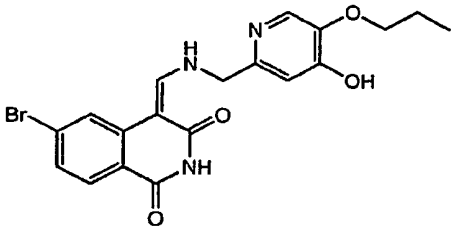
Uma mistura de 2-aminometil-5-propóxi-piridin-4-ol (137 mg, 0,75 mmol) em 10 mL de N,N-dimetilformamida é agitada, então a 4-metoximetileno-6-pirrol-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona (201 mg, 0,75 mmol) é adicionada e a mistura de reação é agitada durante uma hora. A mistura de reação é evaporada até a secura, triturada com 5% de metanol em clorofórmio, filtrada, lavada com 5% de metanol em clorofórmio fresco, lavada com acetonitrila e seca para fornecer um sólido cinzento, 290 mg, (92%); MS (ES+): m/z 419,1 (M+H).



Exemplo 364

4-{[(4-Hidróxi-5-propóxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

Uma mistura de 2-aminometil-5-propóxi-piridin-4-ol (137 mg, 0,75 mmol) em 10 mL de N,N-dimetilformamida é agitada, então a 4-metoximetileno-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona (247 mg, 0,75 mmol) é adicionada e a mistura de reação é agitada durante uma hora. A mistura de reação é evaporada até a secura, triturada com 5% de metanol em clorofórmio, lavada por filtração com 5% de metanol em clorofórmio fresco, lavada com acetonitrila e seca para fornecer um sólido cor-de-rosa, 313 mg, (87%); MS (ES+): m/z 479,9 (M+H).

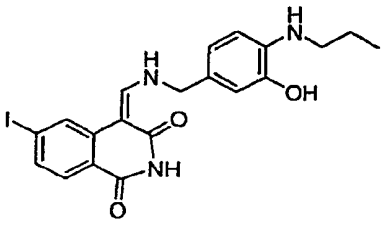


Exemplo 365

4-{[(4-Hidróxi-5-propóxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-bromo-4H-isoquinolina-1,3-diona

Uma mistura de 2-aminometil-5-propóxi-piridin-4-ol (137 mg, 0,75 mmol) em 10 mL de N,N-dimetilformamida é agitada, então a 4-metoximetileno-6-bromo-4H-isoquinolina-1,3-diona (212 mg, 0,75 mmol) é adicionada e a mistura de

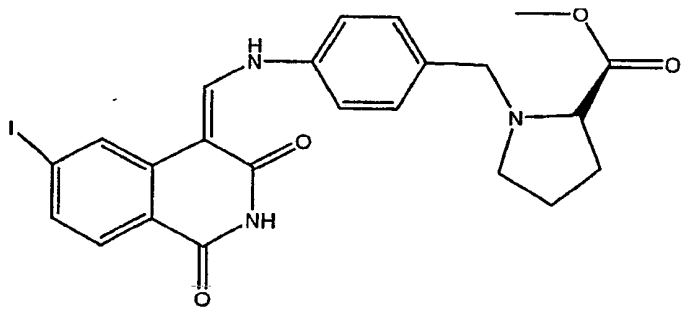
reação agitada durante uma hora. A mistura de reação é evaporada até a secura, triturada com 5% de metanol em clorofórmio, lavada por filtração com 5% de metanol em clorofórmio fresco, lavada com acetonitrila e seca para fornecer um sólido bege, 303 mg, (93%); MS (ES+): m/z 432,0 (M+H).



Exemplo 366

(4Z)-4-({[3-Hidróxi-4-(propilamino)benzil]amino} metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

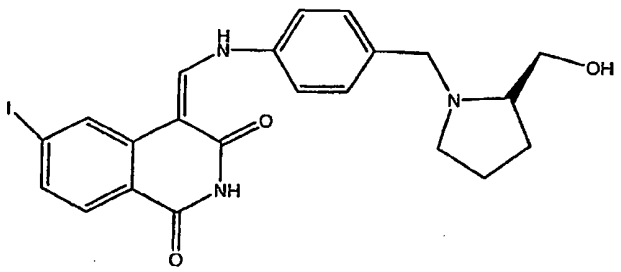
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-4-({[4-(dimetilamino)-3-hidroxibenzil] amino} metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 122 mg do sólido marrom-amarelado (51% de rendimento) são obtidos partindo de 300 mg (1,01 mmol) de (4Z)-4-[({4-amino-3-[(triisopropilsilil)óxi]benzil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e propilaldeído 41 µL, (0,56 mmol); pf 236-237°C. MS (ESI) *m/z* 478,0 $(M+1)^+$.



Exemplo 367

Éster metílico do ácido D-1-{4-[(6-Iodo-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzil}-pirrolidina-2-carboxílico

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 6-Bromo-4-[(4-piridin-4-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido partindo de éster metílico do ácido D-1-(4-Amino-benzil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,43 mmol), 6-iodo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (160 mg, 0,49 mmol) em 44% de rendimento na forma de um sólido marrom: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,55 (1H, d, J = 12,8 Hz), 11,39 (1H, s), 8,93 (1H, d, J = 12,8 Hz), 8,59 (1H, s), 7,32-7,74 (6 H, m), 3,85 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,60 (3H, s), 3,53 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,26-3,30 (1H, m), 2,85-2,89 (1H, m), 2,37-2,39 (1H, m), 1,72-2,10 (4H, m). MS (ESI): 532 $(M+1)^{+1}$. Anal. Calc. para $C_{23}H_{22}IN_3O_4$: C, 51,99; H, 4,17; N, 7,91; Encontrado: C, 51,37; H, 3,59; N, 7,64.

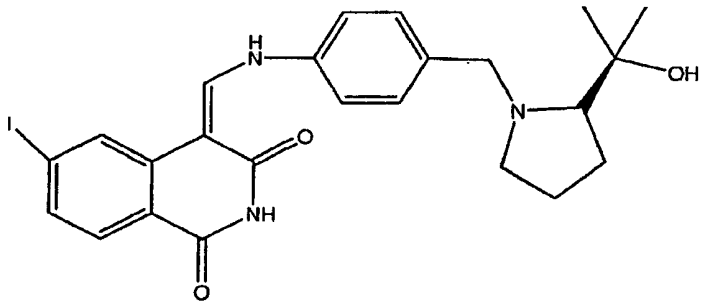


Exemplo 368

D-4-{[4-(2-Hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 6-Bromo-4-[(4-piridin-4-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido

partindo de D-[1-(4-Amino-benzil)-pirrolidin-2-il]-metanol (2,36 g, 11,4 mmoles), 6-iodo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (3,0 g, 9,1 mmoles) em 76% de rendimento na forma de um sólido marrom: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,55 (1H, d, J = 12,4 Hz), 11,38 (1H, s), 8,93 (1H, d, J = 12,8 Hz), 8,59 (1H, s), 7,36-7,74 (6 H, m), 4,44 (1H, br), 4,06 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,31-3,48 (3H, m), 2,79 (1H, m), 2,5-2,6 (1H, m), 2,33 (1H, m), 1,88-1,90 (1H, m), 1,54-1,63 (3H, m). MS (ESI): 504,0 $(M+1)^{+1}$. Anal. Calc. para $C_{22}H_{22}IN_3O_3$: C, 52,50; H, 4,41; N, 8,35; Encontrado: C, 52,46; H, 4,04; N, 8,15.

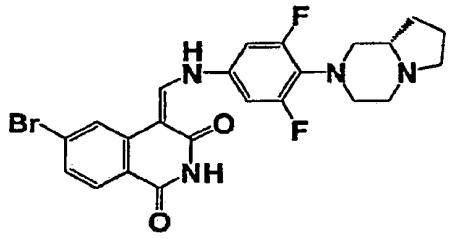


Exemplo 369

D-4-({4-[2-(1-Hidróxi-1-metil-etil)-pirrolidin-1-ilmetil]-fenilamino}-metileno)-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 6-Bromo-4-[(4-piridin-4-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido partindo de 2-[1-(4-Amino-benzil)-pirrolidin-2-il]-propan-2-ol (70 mg, 0,30 mmol), 6-iodo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (110 mg, 0,33 mmol) em 35% de rendimento na forma de um sólido marrom: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,53 (1H, d, J = 12,8 Hz), 11,38 (1H, s), 8,92 (1H, d, J = 13,2 Hz), 8,58 (1H, s), 7,40-7,74 (6H, m), 4,34 (1H, d, J = 13,6

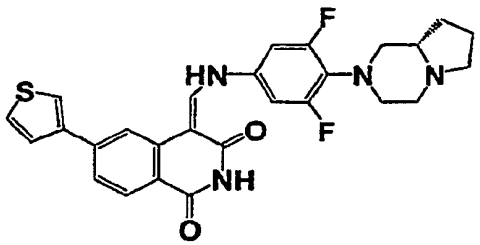
Hz), 4,08 (1H, br), 3,36 (1H, m), 2,78 (1H, m), 2,61 (1H, m), 2,19 (1H, m), 1,59-1,90 (4H, m), 1,14 (3H, s), 1,10 (3H, s). MS (ESI): 532 $(M+1)^{+1}$. HRMS Calc. para $C_{24}H_{27}IN_3O_3$: 532,10917; Encontrado: 532,10965.



Exemplo 370

(4Z)-6-Bromo-4-[({3,5-difluoro-4-[(8aS)-hexaidropirrolo [1,2-a] pirazin-2(1H)-il]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

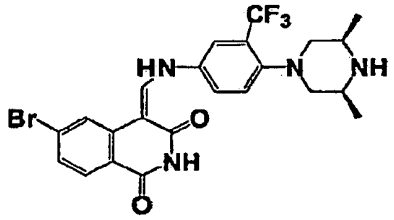
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 1,87 g (72,2% de rendimento) de um sólido marrom claro é obtido partindo de 1,45 g (5,14 mmoles) de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 1,3 g (5,14 mmoles) de {3,5-difluoro-4-[(8aS)-hexaidropirrolo [1,2-a] pirazin-2(1H)-il]fenil}amina: pf 190-191°C; MS (ESI) *m/z* 503,1 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 371

(4Z)-4-[({3,5-Difluoro-4-[(8aS)-hexaidropirrolo [1,2-a] pirazin-2(1H)-il]fenil}amino)-metileno]-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,13 g (43,3% de rendimento) de um sólido amarelo são obtidos partindo de 0,3 (0,6 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-[({3,5-difluoro-4-[(8aS)-hexaidropirrolo [1,2-a] pirazin-2(1H)-il]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,11 g (0,9 mmol) de ácido 3-tiofenoborônico, 0,06 g (0,06 mmol) de $Pd(dba)_3$, 0,024 g (0,12 mmol) de t-Bu_3P e 0,13 g (1,2 mmol) de Na_2CO_3: pf 190-191°C; MS (ESI) *m/z* 507,1 $(M+H)^{+1}$

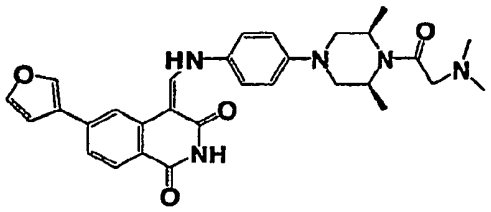


Exemplo 372

(4Z)-6-Bromo-4-({[4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(trifluorometil) fenil]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il) fenil]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, \2,28g (62% de rendimento) de um sólido amarelo são obtidos partindo de 2,0g (7,0 mmoles) de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina 1,3(2H,4H)-diona e 2,13 g (7,7 mmoles) de

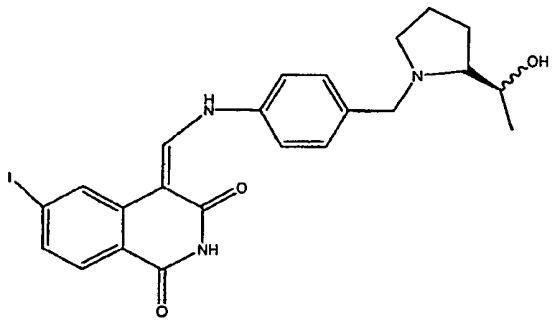
4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(trifluorometil) fenil]amina; pf: 224-225°C; MS (ESI) *m/z* 523,1 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 373

(4Z)-4-[({4-[(3R,5S)-4-(N,N-Dimetilglicil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]fenil}amino)metileno]-6-(3-furil) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

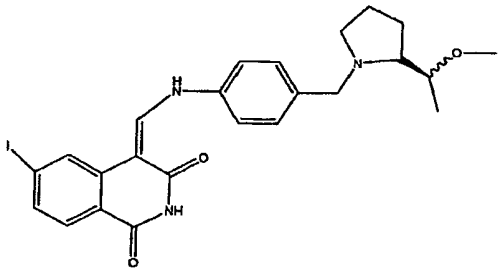
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (41), 150 mg (51% de rendimento) de um sólido amarelo são obtidos partindo de 300 mg (0,56 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-[({4-[(3R,5S)-4-(N,N-dimetilglicil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (CATS-1265844) e 125 mg (1,12 mmol) de ácido 3-furano borônico: pf 191-192°C; MS (ESI) *m/z* 528,1 (M+H)



Exemplo 374

4-({4-[2-(1-Hidróxi-etil)-pirrolidin-1-ilmetil]-fenilamino}-metileno)-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 6-bromo-4-[(4-piridin-4-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido partindo de 1-[1-(4-Amino-benzil)-pirrolidin-2-il]-etanol (200 mg, 0,91 mmol), 6-iodo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (290 mg, 0,88 mmol) em 22% de rendimento na forma de um único diastereoisômero: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,53 (1H, d, J = 12,8 Hz), 11,38 (1H, s), 8,93 (1H, d, J = 12,8 Hz), 8,59 (1H, s), 7,36-7,74 (6H, m), 4,47 (1H, br), 4,12 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,69 (1H, m), 3,36-3,39 (1H, m), 2,81 (1H, m), 2,67 (1H, m), 2,22 (1H, m), 1,54-1,76 (4H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,4 Hz). MS (ESI): 518,1 $(M+1)^{+1}$. Anal. Calc. para $C_{23}H_{24}IN_3O_3$: C, 53,4; H, 4,68; N, 8,12; Encontrado: C, 48,24; H, 4,18; N, 6,97.

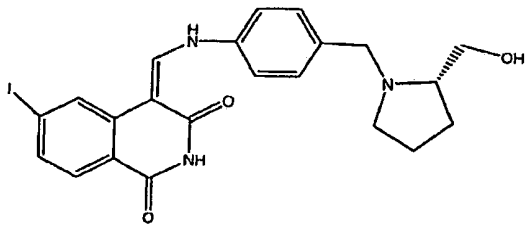


Exemplo 375

6-Iodo-4-({4-[2-(1-metóxi-etil)-pirrolidin-1-ilmetil]-fenilamino}-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 6-Bromo-4-[(4-piridin-4-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido partindo de 4-[2-(1-Metóxi-etil)-pirrolidin-1-ilmetil]-fenilamina (200 mg, 0,85 mmol), 6-iodo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (325 mg, 0,99 mmol) em 33% de

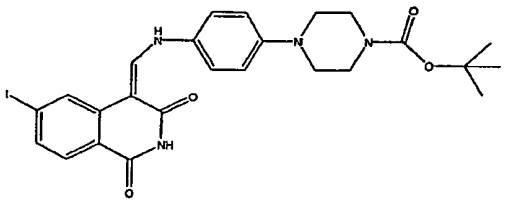
rendimento na forma de um sólido marrom: ^{1}H RMN (300 MHz, CDCl3) δ 12,28 (1H, d, J = 12,9 Hz), 8,53 (1H, br), 8,35 (1H, d, J = 12,9 Hz), 7,91-7,96 (2H, m), 7,57-7,60 (1H, m), 7,41 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,18 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,34-3,40 (2H, m), 3,38 (3H, s), 2,92 (1H, m), 2,72-2,76 (1H, m), 2,19 (1H, m), 1,61-1,83 (5H, m), 1,16 (3H, d, J = 6,0 Hz). MS (ESI): 532,1 $(M+1)^{+1}$. Anal. Calc. para $C_{24}H_{26}IN_3O_3$: C, 54,25; H, 4,93; N, 7,91; Encontrado: C, 53,51; H, 4,41; N, 7,63.



Exemplo 376

L-4-{[4-(2-Hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

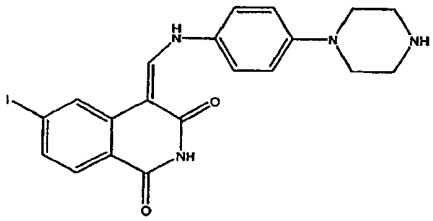
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 6-Bromo-4-[(4-piridin-4-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido partindo de L-[1-(4-Amino-benzil)-pirrolidin-2-il]-metanol (230 g, 1,14 mmol), 6-iodo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (200 mg, 0,61 mmol) em 72% de rendimento na forma de um sólido marrom: MS (ESI): 504,1 $(M+1)^{+1}$. Anal. Calc. para $C_{22}H_{22}IN_3O_3$: C, 52,50; H, 4,41; N, 8,35; Encontrado: C, 52,07; H, 4,21; N, 8,11.



Exemplo 377

4-(4-{[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno) metil]amino} fenil) piperazina-1-carboxilato de tert-butila

Uma solução de N,N-dimetilformamida (2,2 mL) de 6-iodo-4-metoximetileno-4*H*-isoquinolina-1,3-diona (329 mg, 1 mmol) e 4-(4-aminofenil) piperazina-1-carboxilato de tert-butila (277 mg, 1 mmol) é aquecida a 90°C durante 0,5 h. Após resfriar no refrigerador, o precipitado é coletado e lavado com N,N-dimetilformamida e éter para fornecer 423 mg (74%) do composto do título na forma de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 575,2 $(M+H)^{+1}$

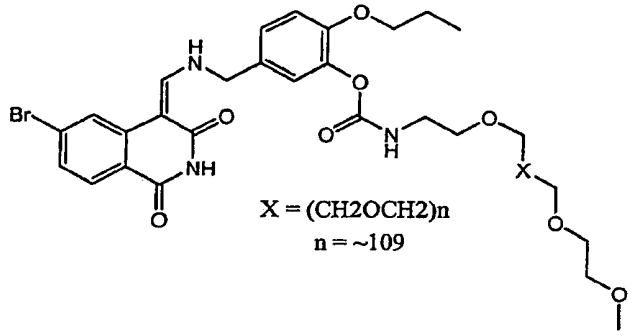


Exemplo 378

(4Z)-6-Iodo-4-{[(4-piperazin-1-ilfenil) amino] metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Uma mistura de N,N-dimetilformamida (0,6 mL) de 4-(4-{[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno) metil]amino} fenil) piperazina-1-carboxilato de tert-butila (50 mg, 0,087 mmol) e ácido fosfórico concentrado (0,6 mL) é aquecida a 60 C durante 2 h. Após evaporar até a secura, o resíduo é fracionado entre cloreto de metileno e

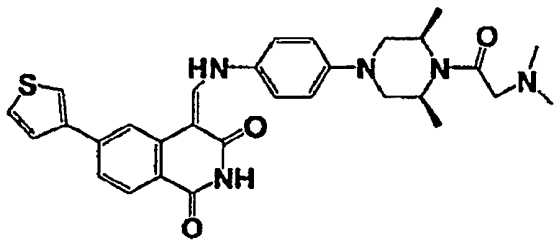
bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica é lavada com água, seca e evaporada para fornecer 10 mg (24%) do composto do título na forma de um sólido cor-de-laranja. MS (ESI) *m/z* 475,2 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 379

(Z)-4-(((6-Bromo-5-propoxipiridin-2-il) metilamino)metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

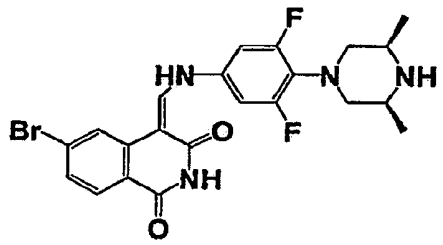
Uma mistura de (E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (173 mg, 0,40 mmol), dimetil-formamida (4 mL) e mPEG-NCO^1 (2,0 g, ~0,4 mmol) é agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A mistura de reação é diluída com acetonitrila, filtrada, lavada com acetonitrila fresca e seca para fornecer um sólido esbranquiçado, 877 mg, (41%); MS (ESI): PM 5380, 5424, 5469, 5512, 5556, 5599, 5644, 5687.



Exemplo 380

(4Z)-4-[({4-[(3R,5S)-4-(N,N-Dimetilglicil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]fenil}amino)metileno]-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (41), 130 mg (43% de rendimento) de um sólido amarelo são obtidos partindo de 300 mg (0,56 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-[({4-[(3R,5S)-4-(N,N-dimetilglicil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (CATS-1265844) e 143,4 mg (1,12 mmol) de ácido 3-tiopina borônico: pf 198-199°C; MS (ESI) *m/z* 545,2 (M+H)

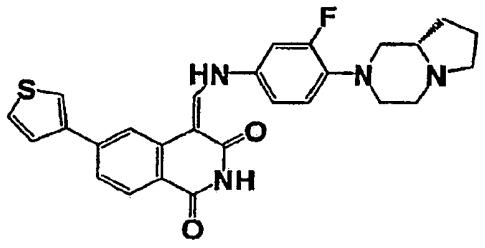


Exemplo 381

(4Z)-6-Bromo-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3,5-difluorofenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona 7,58 g (87,0% de rendimento) de um sólido castanho são obtidos partindo de 5,0 g (17,7 mmoles) de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 4,7 g (19,5 mmoles) de {4-

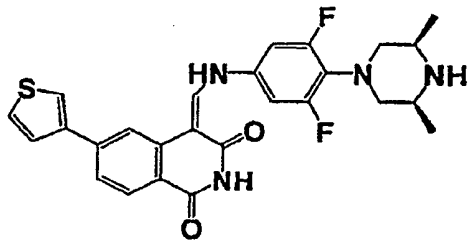
[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3,5-difluorofenil}amina: pf 187-188°C; MS (ESI) *m/z* 491,1 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 382

(4Z)-4-[({3-Fluoro-4-[(8aS)-hexaidropirrolo [1,2-a] pirazin-2(1H)-il]fenil}amino)-metileno]-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

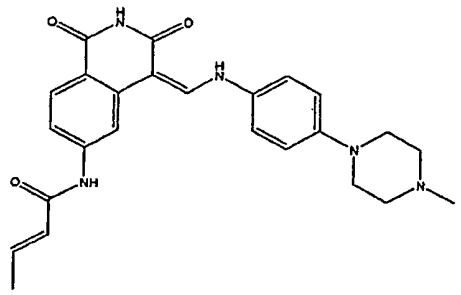
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona 0,38 g (76,0% de rendimento) de um sólido amarelo é obtido partindo de 0,5 (1,03 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-[({3-fluoro-4-[(8aS)-hexaidropirrolo [1,2-a] pirazin-2(1H)-il]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,2 g (1,55 mmol) de ácido 3-tiofenoborônico, 0,10 g (0,10 mmol) de $Pd(dba)_3$, 0,02 g (0,21 mmol) de t-Bu_3P e 0,22 g (2,06 mmoles) de Na_2CO_3: pf 208-209°C; MS (ESI) *m/z* 489,2 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 383

(4Z)-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il]-3,5-difluorofenil}amino)metileno]-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (83)

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 4,12 g (82,0% de rendimento) de um sólido amarelo são obtidos partindo de 5,0 (10,18 mmoles) de (4Z)-6-bromo-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3,5-difluorofenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona 1,95 g (15,27 mmoles) de ácido 3-tiofenoborônico, 0,93 g (1,02 mmol) de $Pd(dba)_3$, 0,02 g (2,04 mmoles) de t-Bu_3P e 2,16 g (20,4 mmoles) de Na_2CO_3: pf 195-196°C; MS (ESI) *m/z* 495,2 $(M+H)^{+1}$

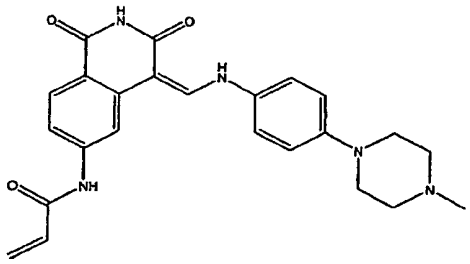


Exemplo 384

(2*E*)-*N*-[(4*Z*)-4-({[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]but-2-enamida

Seguindo o procedimento de acetilação empregado para a preparação de N-[2-hidróxi-4-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]acrilamida, uma solução de (4Z)-6-amino-4-({[4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona em dimetilacetamida (1 mL) é resfriada até 0°C em um banho de água com gelo. O cloreto de *trans*-

crotonila (110 µL, 1,0 mmol) é adicionado e a mistura é agitada a 0°C durante 5 minutos. A mistura de reação é então concentrada sob pressão reduzida e então purificada por HPLC em fase inversa para fornecer trifluoroacetato de (2*E*)-*N*-[(4*Z*)-4-({[4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil]amino} metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]but-2-enamida (18 mg, 32%). MS (ES^-): 443,4, 445,4 $(M-H)^-$

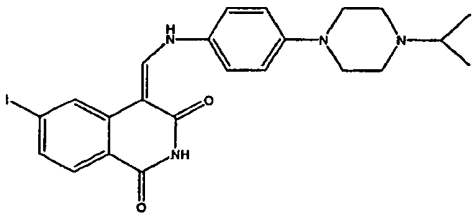


Exemplo 385

N-[(4*Z*)-4-({[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]acrilamida

Seguindo o procedimento de acetilação empregado para a preparação de N-[2-hidróxi-4-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil) fenil]acrilamida, uma solução de (4Z)-6-amino-4-({[4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona em dimetilacetamida (1 mL) é resfriada até 0°C em um banho de água com gelo. O cloreto de acriloíla (82 µL, 1,0 mmol) é adicionado e a mistura é agitada a 0°C durante 5 minutos. A mistura de reação é então concentrada sob pressão reduzida e então purificada por HPLC em fase inversa para fornecer trifluoroacetato de *N*-[(4*Z*)-4-({[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-

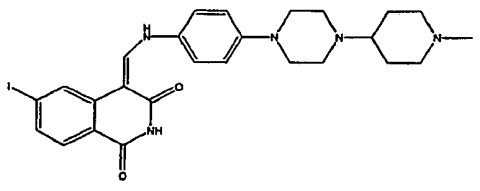
tetraidroisoquinolin-6-il]acrilamida (18 mg, 33%). MS (ES^+): 432,3, 433,4 $(M+H)^+$



Exemplo 386

(4Z)-6-Iodo-4-({[4-(4-isopropilpiperazin-1-il) fenil]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

A (4Z)-6-iodo-4-{[(4-piperazin-1-ilfenil) amino] metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (23,7 mg, 0,05 mmol) é dissolvida em N-metilpirrolidinona (0,5 mL) e cloreto de metileno (0,15 mL), seguido pela adição de triacetoxiboro-idreto de sódio (122 mg, 0,575 mmol), acetona (0,095 mL, 1,29 mmol) e ácido acético (0,075 mL, 1,31 mmol). Após agitar à temperatura ambiente durante 1 h, o cloreto de metileno e a solução saturada de bicarbonato de sódio foram adicionados. A camada orgânica é separada e seca para fornecer 18,8 mg (73%) do composto do título na forma de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 517,0 $(M+H)^{+1}$

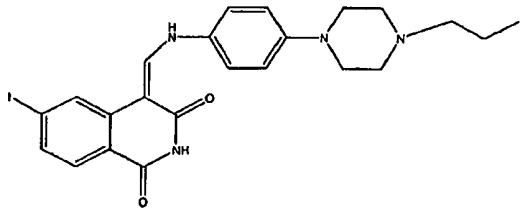


Exemplo 387

(4Z)-6-Iodo-4-[({4-[4-(1-metilpiperidin-4-il) piperazin-1-il]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

A (4Z)-6-Iodo-4-{[(4-piperazin-1-ilfenil) amino] metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (47,4 mg, 0,1 mmol)

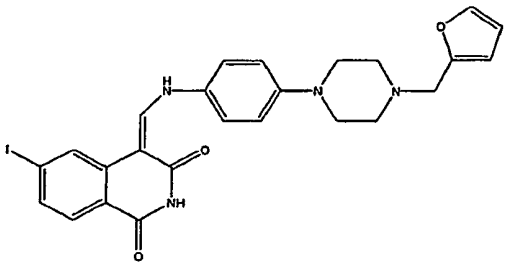
é dissolvida em N-metilpirrolidinona (1 mL) e cloreto de metileno (0,3 mL), seguido pela adição de triacetoxiboroidreto de sódio (244 mg, 1,15 mmol), 1-metil-piperidin-4-ona (0,318 mL, 2,58 mmoles) e ácido acético (0,15 mL, 2,6 mmoles). Após agitar à temperatura ambiente durante 40 min, o cloreto de metileno e a solução saturada de bicarbonato de sódio foram adicionados. A camada orgânica é separada e seca para fornecer 45 mg (78%) do composto do título na forma de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 572,2 $(M+H)^{+1}$.



Exemplo 388

(4Z)-6-Iodo-4-({[4-(4-propilpiperazin-1-il) fenil]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

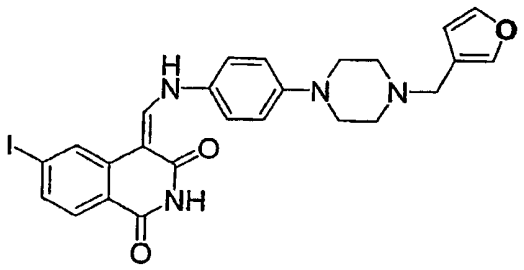
A (4Z)-6-Iodo-4-{[(4-piperazin-1-ilfenil) amino] metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (47,4 mg, 0,1 mmol) é dissolvida em N-metilpirrolidinona (1 mL) e cloreto de metileno (0,3 mL), seguido pela adição de triacetoxiboroidreto de sódio (244 mg, 1,15 mmol), propionaldeído (0,186 mL, 2,6 mmoles) e ácido acético (0,15 mL, 2,6 mmoles). Após agitar à temperatura ambiente durante 40 min, o cloreto de metileno e a solução saturada de bicarbonato de sódio foram adicionados. A camada orgânica é separada e seca para fornecer 36 mg (70%) do composto do título na forma de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 517 $(M+H)^{+1}$.



Exemplo 389

(4Z)-4-[({4-[4-(2-Furilmetil)piperazin-1-il]fenil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

A (4Z)-6-Iodo-4-{[(4-piperazin-1-ilfenil) amino] metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (47,4 mg, 0,1 mmol) é dissolvida em N-metilpirrolidinona (1 mL) e cloreto de metileno (0,3 mL), seguido pela adição de triacetoxiboroidreto de sódio (244 mg, 1,15 mmol), furano-2-carbaldeído (0,214 mL, 2,58 mmoles) e ácido acético (0,15 mL, 2,6 mmoles). Após agitar à temperatura ambiente durante 40 min, o cloreto de metileno e a solução saturada de bicarbonato de sódio foram adicionados. A camada orgânica é separada e seca para fornecer 49 mg (88%) do composto do título na forma de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 555,4 $(M+H)^{+1}$.

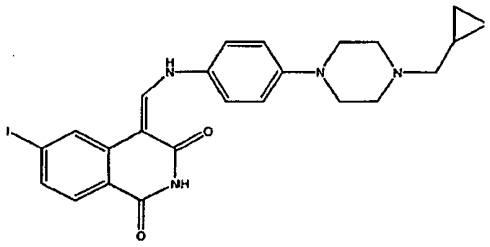


Exemplo 390

(4Z)-4-[({4-[4-(3-Furilmetil)piperazin-1-il]fenil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

A (4Z)-6-Iodo-4-{[(4-piperazin-1-ilfenil) amino] metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (47,4 mg, 0,1 mmol)

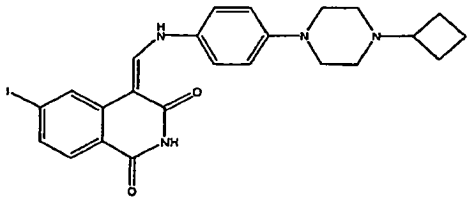
é dissolvida em N-metilpirrolidinona (1 mL) e cloreto de metileno (0,3 mL), seguido pela adição de triacetoxiboroidreto de sódio (244 mg, 1,15 mmol), furano-3-carbaldeído (0,214 mL, 2,58 mmoles) e ácido acético (0,15 mL, 2,6 mmoles). Após agitar à temperatura ambiente durante 40 min, o cloreto de metileno e a solução saturada de bicarbonato de sódio foram adicionados. A camada orgânica é separada e seca para fornecer 45 mg (81%) do composto do título na forma de um sólido cor-de-laranja. MS (ESI) *m/z* 555,4 $(M+H)^{+1}$.



Exemplo 391

(4Z)-4-[({4-[4-(Ciclopropilmetil)piperazin-1-il]fenil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

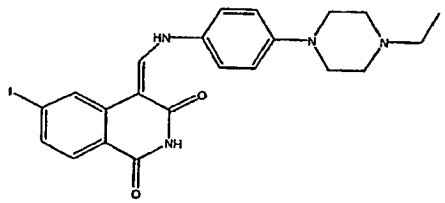
A (4Z)-6-Iodo-4-{[(4-piperazin-1-ilfenil) amino] metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (47,4 mg, 0,1 mmol) é dissolvida em N-metilpirrolidinona (1 mL) e cloreto de metileno (0,3 mL), seguido pela adição de triacetoxiboroidreto de sódio (244 mg, 1,15 mmol), ciclopropanocarbaldeído (0,195 mL, 2,58 mmoles) e ácido acético (0,15 mL, 2,6 mmoles). Após agitar à temperatura ambiente durante 40 min, o cloreto de metileno e a solução saturada de bicarbonato de sódio foram adicionados. A camada orgânica é separada e seca para fornecer 44 mg (83%) do composto do título na forma de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 529,4 $(M+H)^{+1}$.



Exemplo 392

(4Z)-4-({[4-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)fenil]amino} metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

A (4Z)-6-Iodo-4-{[(4-piperazin-1-ilfenil) amino] metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (47,4 mg, 0,1 mmol) é dissolvida em N-metilpirrolidinona (1 mL) e cloreto de metileno (0,3 mL), seguido pela adição de triacetoxiboroidreto de sódio (244 mg, 1,15 mmol), ciclobutanona (0,195 mL, 2,58 mmoles) e ácido acético (0,15 mL, 2,6 mmoles). Após agitar à temperatura ambiente durante 40 min, o cloreto de metileno e a solução saturada de bicarbonato de sódio foram adicionados. A camada orgânica é separada e seca para fornecer 32 mg (60%) do composto do título na forma de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 529,4 $(M+H)^{+1}$.

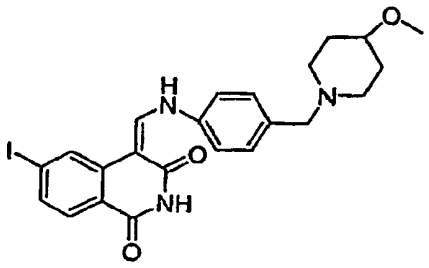


Exemplo 393

(4Z)-4-({[4-(4-Etilpiperazin-1-il) fenil]amino} metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

A (4Z)-6-Iodo-4-{[(4-piperazin-1-ilfenil) amino] metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (47,4 mg, 0,1 mmol) é dissolvida em N-metilpirrolidinona (1 mL) e cloreto de metileno (0,3 mL), seguido pela adição de triacetoxiboroi-

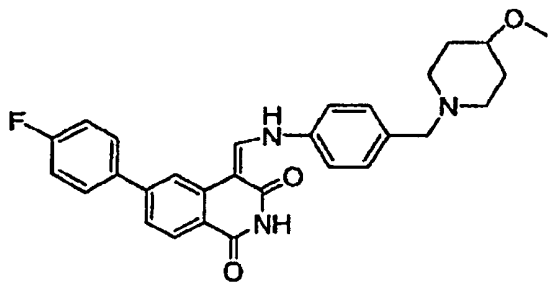
dreto de sódio (244 mg, 1,15 mmol), acetaldeído (0,15 mL, 2,58 mmoles) e ácido acético (0,15 mL, 2,6 mmoles). Após agitar à temperatura ambiente durante 40 min, o cloreto de metileno e a solução saturada de bicarbonato de sódio foram adicionados. A camada orgânica é separada e seca para fornecer 33 mg (60%) do composto do título na forma de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 503,3 $(M+H)^{+1}$.



Exemplo 394

(4Z)-6-Iodo-4-[({4-[(4-metoxipiperidin-1-il) metil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

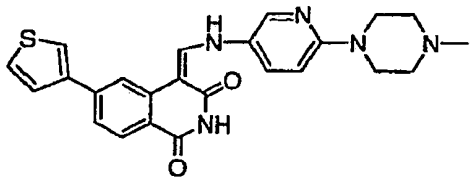
Utilizando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 230 mg (73% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo partindo de 200 mg (0,61 mmol) de (4*E*)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 134,3 mg (0,61 mmol) de {4-[(4-metoxipiperidin-1-il) metil]fenil}amina, pf 199-200°C. MS (ESI) *m/z* 518,0 $(M+1)^{+}$



Exemplo 395

(4Z)-6-(4-Fluorofenil)-4-[({4-[(4-metoxipiperidin-1-il) metil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

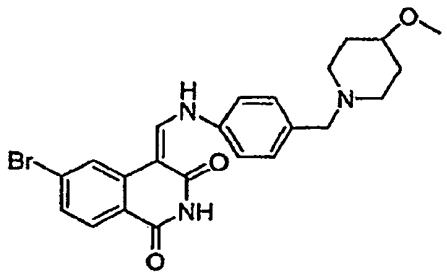
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(4-fluorofenil)-4-({[4-(piperidin-1-'ilmetil) fenil]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 380 mg (74% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo partindo de 500 mg (1,06 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-[({4-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e ácido 4-Flurofenil borônico 296 mg, (2,13 mmoles); pf 188-189°C; MS (ESI) *m/z* 486,1 $(M+1)^+$



Exemplo 396

(4Z)-4-({[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]amino} metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

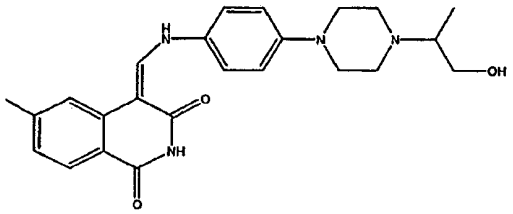
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(3-furil)-4-({[6-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-3-'il]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 600 mg (60% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo partindo de 1,0g (2,26 mmoles) de (4Z)-6-bromo-4-({[6-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-3-'il]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e ácido 3-tiofino borônico 296 mg, (2,26 mmoles).; pf 165-166°C; MS (ESI) *m/z* 466,1 $(M+1)^+$



Exemplo 397

(4Z)-6-Bromo-4-[({4-[(4-metoxipiperidin-1-il) metil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

Utilizando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 1,14 g (68% de rendimento) é obtido na forma de um sólido amarelo partindo de 1,0 g (3,54 mmoles) de (4*E*)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 781 mg (3,54 mmoles) de {4-[(4-metoxipiperidin-1-il) metil]fenil}amina, pf 176-177°C. MS (ESI) *m/z* 518,0 $(M+1)^+$



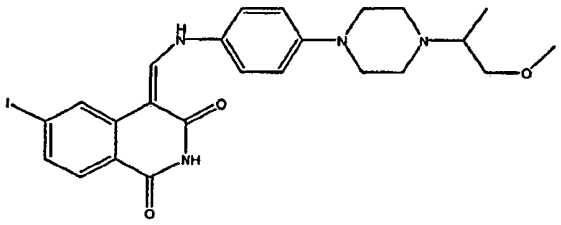
Exemplo 398

(4Z)-4-[({4-[4-(2-Hidróxi-1-metiletil) piperazin-1-il]fenil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

(4Z)-4-({[4-(4-etilpiperazin-1-il) fenil]amino} metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

A (4Z)-6-Iodo-4-{[(4-piperazin-1-ilfenil) amino] metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (47,4 mg, 0,1 mmol) é dissolvida em N-metilpirrolidinona (1 mL) e cloreto de metileno (0,3 mL), seguido pela adição de triacetoxiboroidreto de sódio (244 mg, 1,15 mmol), 1-hidróxi-propan-2-ona (0,177 mL, 2,58 mmoles) e ácido acético (0,15 mL, 2,6

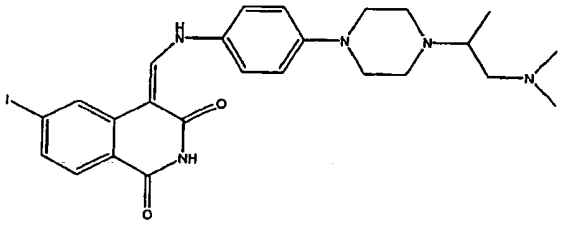
mmoles). Após agitar à temperatura ambiente durante 40 min, o cloreto de metileno e a solução saturada de bicarbonato de sódio foram adicionados. A camada orgânica é separada e seca para fornecer 38 mg (71%) do composto do título na forma de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 533,4 $(M+H)^{+1}$.



Exemplo 399

(4Z)-6-Iodo-4-[({4-[4-(2-metóxi-1-metiletil) piperazin-1-il]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

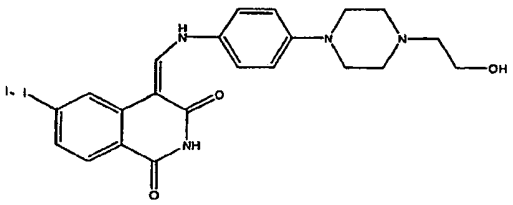
A (4Z)-6-Iodo-4-{[(4-piperazin-1-ilfenil) amino] metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (47,4 mg, 0,1 mmol) é dissolvida em N-metilpirrolidinona (1 mL) e cloreto de metileno (0,3 mL), seguido pela adição de triacetoxiboroidreto de sódio (244 mg, 1,15 mmol), 1-metóxi-propan-2-ona (0,232 mL, 2,58 mmoles) e ácido acético (0,15 mL, 2,6 mmoles). Após agitar à temperatura ambiente durante 40 min, o cloreto de metileno e a solução saturada de bicarbonato de sódio foram adicionados. A camada orgânica é separada e seca para fornecer 39 mg (71%) do composto do título na forma de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 547,4 $(M+H)^{+1}$.



Exemplo 400

(4Z)-4-{[(4-{4-[2-(Dimetilamino)-1-metiletil]piperazin-1-il}fenil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

A (4Z)-6-Iodo-4-{[(4-piperazin-1-ilfenil) amino] metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (47,4 mg, 0,1 mmol) é dissolvida em N-metilpirrolidinona (1 mL) e cloreto de metileno (0,3 mL), seguido pela adição de triacetoxiboroidreto de sódio (244 mg, 1,15 mmol), 1-dimetilamino-propan-2-ona (0,296 mL, 2,58 mmoles) e ácido acético (0,15 mL, 2,6 mmoles). Após agitar à temperatura ambiente durante 40 min, o cloreto de metileno e a solução saturada de bicarbonato de sódio foram adicionados. A camada orgânica é separada e seca para fornecer 32 mg (57%) do composto do título na forma de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 560,4 $(M+H)^{+1}$.

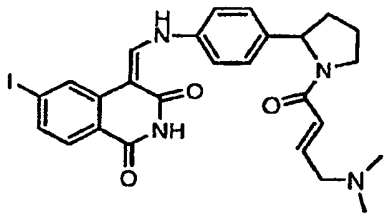


Exemplo 401

(4Z)-4-[({4-[4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-il]fenil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

A (4Z)-6-Iodo-4-{[(4-piperazin-1-ilfenil)amino]metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (47,4 mg, 0,1 mmol) é dissolvida em N-metilpirrolidinona (1 mL) e cloreto de metileno (0,3 mL), seguido pela adição de triacetoxiboroidreto de sódio (244 mg, 1,15 mmol), glicoaldeído (155 mg, 2,58 mmoles) e ácido acético (0,15 mL, 2,6 mmoles). Após agitar à temperatura ambiente durante 40 min, o cloreto de metileno e a solução saturada de bicarbonato de sódio foram

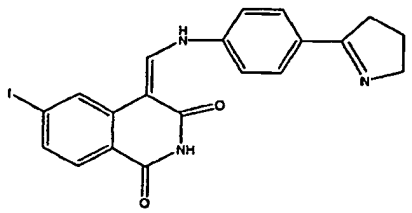
adicionados. A camada orgânica é separada e seca para fornecer 43 mg (83%) do composto do título na forma de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 519,2 $(M+H)^{+1}$.



Exemplo 402

4-({4-[1-(4-Dimetilamino-but-2-enoil)-pirrolidin-2-il]-fenilamino}-metileno)-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

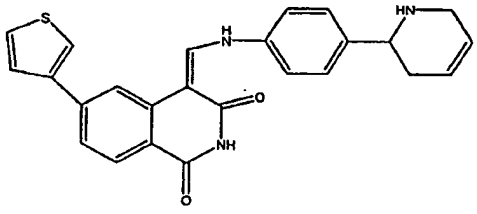
O sal de cloridrato do ácido 4-dimetilamino-but-2-enóico (66 mg, 0,40 mmol) em N,N-dimetilformamida (1 mL) é tratado com Et_3N (0,06 mL) a 0°C. À mistura é então adicionado o iobutilcloroformato (0,05 mL). A mistura é então agitada a esta temperatura durante 30 min antes da adição de 6-Iodo-4-[(4-pirrolidin-2-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoqui-nolina-1,3-diona (80 mg, 0,17 mmol) em N,N-dimetilformamida (3 mL) em gotas e é permitido que a reação seja agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após um processamento aquoso, o resíduo final é purificado com prep-TLC para fornecer o composto do título (20 mg, 21%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,52 (1H, d, J = 12,4 Hz), 11,39-11,41 (1H, m), 8,90-8,94 (1H, m), 8,59 (1H, m), 7,21-7,75 (6H, m), 6,48-6,59 (1,4H, m), 6,01-6,05 (0,6H, m), 5,1-5,24 (1H, m), 3,57-3,91 (2H, m), 3,06-3,07 (1H, m), 2,82-2,84 (1H, m), 2,1-2,39 (2H, m), 2,18 (3H, s), 1,96 (3H, s), 1,77-1,95 (2H, m). MS (ESI): 571,0 $(M+1)^{+1}$.



Exemplo 403

4-{[4-(4,5-Diidro-3H-pirrol-2-il)-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 6-Bromo-4-[(4-piridin-4-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido partindo de 4-(4,5-Diidro-3H-pirrol-2-il)-fenilamina (220 mg, 1,36 mmol), 6-iodo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (400 mg, 1,22 mmol) em 81% de rendimento na forma de um sólido amarelo: ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 12,34 (1H, d, J = 12,4 Hz), 8,39 (1H, d, J = 12,4 Hz), 8,22 (1H, s), 7,92-8,01 (2H, m), 7,62-7,64 (1H, m), 7,24-7,30 (2H, m), 4,07-4,12 (2H, m), 2,88-2,98 (2H, m), 2,04-2,11 (2H, m). MS (ESI): 458,0 $(M+1)^{+1}$. Anal. Calc. para $C_{20}H_{16}IN_3O_3$: C, 52,53; H, 3,53; N, 9,19; Encontrado: C, 51,87; H, 3,26; N, 9.

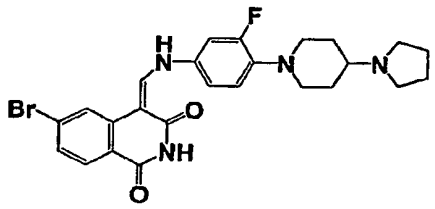


Exemplo 404

4-{[4-(1,2,3,6-Tetraidro-piridin-2-il)-fenilamino]-metileno}-6-tiofen-3-il-4H-isoquinolina-1,3-diona

O éster tert-butílico do ácido 2-{4-[(1,3-dioxo-6-tiofen-3-il-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico (230 mg, ~60-

70% puro, ~0,26-0,31 mmol) é misturado com H_3PO_4 (1 mL) em CH_2Cl_2 (1 mL) à temperatura ambiente. A mistura resultante é agitada até que nenhum material de partida seja detectado por TLC. O CH_3CN e a H_2O e o gelo foram então adicionados para diluir a amostra. A mistura é neutralizada por NaOH e extraída com EtOAc. A camada de EtOAc é lavada com salmoura e seca. Após a remoção do EtOAc, o resíduo é purificado por cromatografia instantânea para fornecer o composto do título (80 mg, 78% durante duas etapas). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,53 (1H, d, J = 12,8 Hz), 11,30 (1H, s), 9,02 (1H, d, J = 12,4 Hz), 8,34 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,44-7,85 (7H, m), 5,76-5,84 (2H, m), 3,77-3,81 (1H, m), 3,31-3,50 (2H, m), 2,09-2,21 (2H, m). MS (ESI): 428,1 $(M+1)^{+1}$.

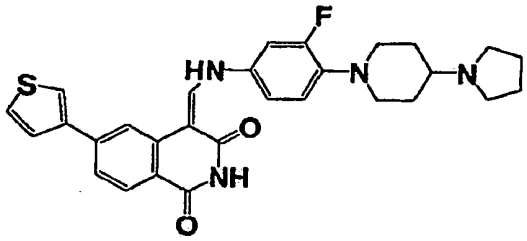


Exemplo 405

(4Z)-6-Bromo-4-({[3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il) fenil]amino}-metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il) fenil] amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,18 g (40,0% de rendimento) de sólido marrom é obtido partindo de 0,25 g (0,89 mmol) de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 0,25 g (1,07 mmol) de [3-fluoro-4-(4-

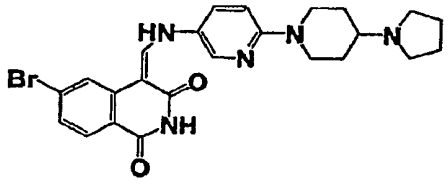
pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il) fenil]amina: pf 204-205 °C; MS (ESI) *m/z* 513,0 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 406

(4Z)-4-({[3-Fluoro-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)fenil] amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,092 g (61,3% de rendimento) de sólido marrom claro é obtido partindo de 0,15 (0,29 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)fenil]amino}-metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,06 g (0,44 mmol) de ácido 3-tiofenoborônico, 0,027 g (0,03 mmol) de $Pd(dba)_3$, 0,006 g (0,06 mmol) de t-Bu_3P e 0,06 g (0,60 mmol) de Na_2CO_3: pf 200-201°C; MS (ESI) *m/z* 517,1 $(M+H)^{+1}$

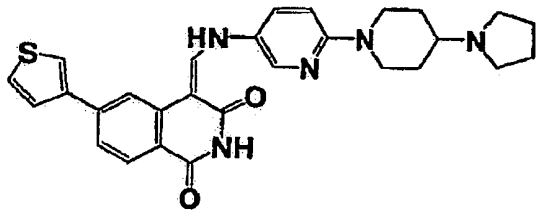


Exemplo 407

(4Z)-6-Bromo-4-({[6-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il) piridin-3-il]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil] amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (24), 0,53g

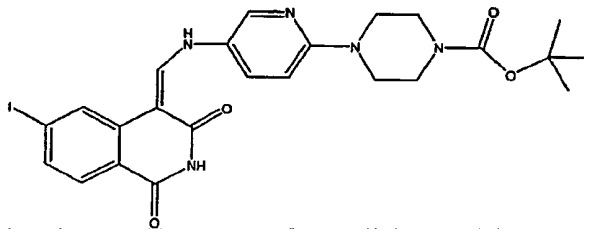
(86% de rendimento) de sólido marrom é obtido partindo de 0,335g (1,24 mmol) de (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina 1,3(2H,4H)-diona e 0,30 g (1,24 mmol) de 6-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il) piridin-3-il]amina; pf: 214-215°C; MS (ESI) *m/z* 498,1 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 408

(4Z)-4-[({4-[(3R,5S)-4-(N,N-Dimetilglicil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]fenil}amino)metileno]-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

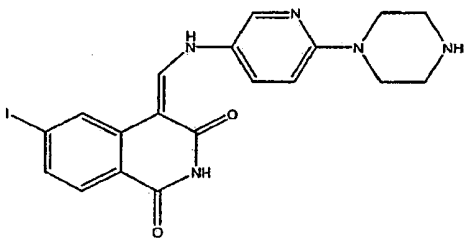
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (41), 50 mg (20% de rendimento) de um sólido marrom claro são obtidos partindo de 250 mg (0,50 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[6-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il) piridin-3-il]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 128 mg (1,0 mmol) de ácido 3-tiopina borônico: pf 203-204°C; MS (ESI) *m/z* 500,7 (M+H)



Exemplo 409

4-(5-{[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno) metil]amino} piridin-2-il) piperazina-1-carboxilato de tert-butila

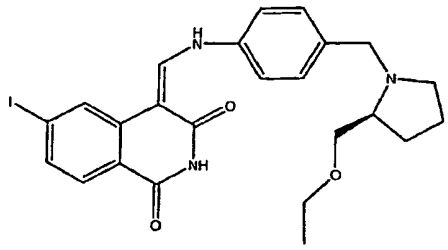
Uma solução de N,N-dimetilformamida (1 mL) de 6-iodo-4-metoximetileno-4*H*-isoquinolina-1,3-diona (106,4 mg, 0,323 mmol) e 4-(5-aminopiridin-2-il) piperazina-1-carboxilato de tert-butila (90 mg, 0,323 mmol) é aquecida a 90°C durante 40 min. Após resfriar no refrigerador, o precipitado é coletado e lavado com N,N-dimetilformamida e éter para fornecer 147 mg (79%) do composto do título na forma de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 576,1 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 410

(4Z)-6-Iodo-4-{[(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)amino] metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

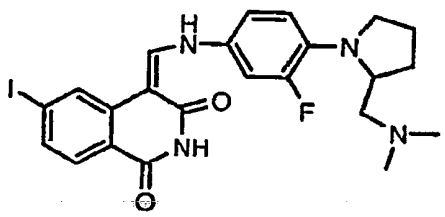
Uma mistura de N,N-dimetilformamida (0,35 mL) de 4-(5-{[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno) metil]amino} piridin-2-il) piperazina-1-carboxilato de tert-butila (100 mg, 0,1738 mmol) e ácido fosfórico concentrado (1,1 mL) é aquecida a 60 C durante 2 h. A solução de reação é então tratada com uma solução aquosa resfriada com gelo de carbonato de potássio (1,8 g) e filtrada, cujo sólido é lavado exaustivamente com água fornecendo 70 mg (85%) do composto do título na forma de um sólido. MS (ESI) *m/z* 476,1 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 411

4-{[4-(2-Etoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

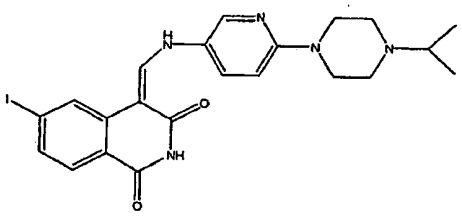
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 6-Bromo-4-[(4-piridin-4-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido partindo de 4-(2-Etoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamina (130 g, ~85% pura, 0,47 mmol), 6-iodo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (100 mg, 0,30 mmol) em 63% de rendimento na forma de um sólido amarelo: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,54 (1H, d, J = 12,8 Hz), 11,38 (1H, S), 8,93 (1H, d, J = 12,8 Hz), 8,59 (1H, s), 7,34-7,74 (6H, m), 4,06 (1H, d, J = 9,6 Hz), 3,35-3,46 (4 H, m), 3,24-3,29 (1H, m), 2,67-2,78 (2H, m), 2,16-2,18 (1H, m), 1,84-1,89 (1H, m), 1,50-1,63 (3H, m), 1,10 (3H, t, J = 7,2 Hz). MS (ESI): 531,9 $(M+1)^{+1}$. Anal. Calc. para $C_{24}H_{26}IN_3O_3$: C, 54,25; H, 4,93; N, 7,91; Encontrado: C, 55,03; H, 5,12; N, 7,61; HRMS Calc. para $C_{24}H_{26}IN_3O_3$: 532,10917; Encontrado: 532,11104, $(M+1)^{+1}$.



Exemplo 412

4-{[4-(2-Dimetilaminometil-pirrolidin-1-il)-3-fluoro-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 6-Bromo-4-[(4-piridin-4-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido partindo de 4-(2-Dimetilaminometil-pirrolidin-1-il)-3-fluoro-fenilamina (65 mg, 0,27 mmol), 6-iodo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (60 mg, 0,18 mmol) em 64% de rendimento na forma de um sólido amarronzado: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,54 (1H, d, J = 12,8 Hz), 11,33 (1H, s), 8,80 (1H, d, J = 12,4 Hz), 8,56 (1H, s), 7,56-7,73 (3H, m), 7,19-7,22 (1H, m), 6,81 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,03 (1H, m), 3,49-3,51 (1H, m), 3,37 (2H, m, imerso em sinal de água), 3,16 (1H, m), 2,19 (6H, s), 1,83-2,03 (4H, m). MS (ESI): 535,0 $(M+1)^{+1}$. Anal. Calc. para $C_{23}H_{24}FIN_4O_2$: C, 51,7; H, 4,53; N, 10,78; Encontrado: C, 50,88; H, 3,93; N, 9,76.

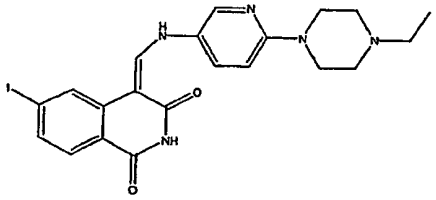


Exemplo 413

(4Z)-6-Iodo-4-({[6-(4-isopropilpiperazin-1-il) piridin-3-il]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

A (4Z)-6-Iodo-4-{[(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il) amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (150 mg, 0,315 mmol) é dissolvida em N-metilpirrolidinona (3 mL) e cloreto de metileno (0,9 mL), seguido pela adição de triacetoxibo-

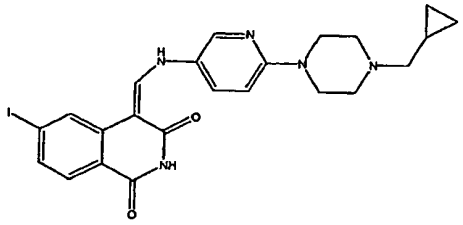
roidreto de sódio (0,77 mg, 3,63 mmoles), acetona (0,6 mL, 8,14 mmoles) e ácido acético (0,47 mL, 8,2 mmoles). Após agitar à temperatura ambiente durante 4 h, o cloreto de metileno e a solução saturada de bicarbonato de sódio foram adicionados. A camada orgânica é separada e seca para fornecer 105 mg (64%) do composto do título na forma de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 517,4 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 414

(4Z)-4-({[6-(4-Etilpiperazin-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

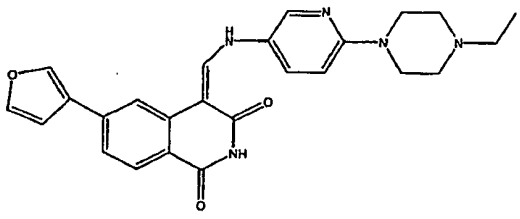
A (4Z)-6-Iodo-4-{[(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (150 mg, 0,315 mmol) é dissolvida em N-metilpirrolidinona (3 mL) e cloreto de metileno (0,9 mL), seguido pela adição de triacetoxiboroidreto de sódio (0,77 mg, 3,63 mmoles), acetaldeído (0,46 mL, 8,14 mmoles) e ácido acético (0,47 mL, 8,2 mmoles). Após agitar à temperatura ambiente durante 1 h, o cloreto de metileno e a solução saturada de bicarbonato de sódio foram adicionados. A camada orgânica é separada e seca para fornecer 110 mg (69%) do composto do título na forma de um sólido marrom. MS (ESI) *m/z* 504,2 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 415

(4Z)-4-[({6-[4-(Ciclopropilmetil) piperazin-1-il]piridin-3-il}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

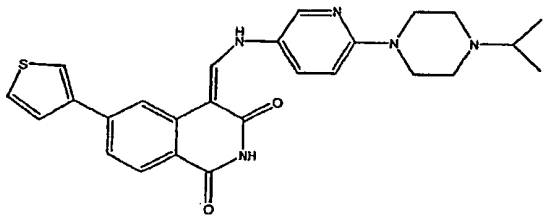
A (4Z)-6-Iodo-4-{[(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il) amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (150 mg, 0,315 mmol) é dissolvida em N-metilpirrolidinona (3 mL) e cloreto de metileno (0,9 mL), seguido pela adição de triacetoxiboroidreto de sódio (0,77 mg, 3,63 mmoles), ciclopropanocarbaldeído (0,61 mL, 8,14 mmoles) e ácido acético (0,47 mL, 8,2 mmoles). Após agitar à temperatura ambiente durante 1 h, o cloreto de metileno e a solução saturada de bicarbonato de sódio foram adicionados. A camada orgânica é separada e seca para fornecer 110 mg (69%) do composto do título na forma de um sólido marrom. MS (ESI) *m/z* 530,4 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 416

(4Z)-4-({[6-(4-Etilpiperazin-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)-6-(3-furil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

A (4Z)-4-({[6-(4-Etilpiperazin-1-il)piridin-3-il] amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (50,3 mg, 0,1 mmol) é misturada com ácido 3-furanoborônico (22 mg, 0,2 mmol), $Pd_2(dba)3$ (13,7 mg, 0,015 mmol) e carbonato de césio (65 mg, 0,2 mmol). Após os sólidos serem desgaseificados, a N,N-dimetilformamida (0,7 mL) e o P(t-Bu)3 (6 mg, 0,03 mmol) foram adicionados. A mistura é aquecida a 100° C durante 10 min, diluída com cloreto de metileno e filtrada. O filtrado é evaporado até a secura e purificado por cromatografia em coluna para fornecer 30 mg (67%) do composto do título na forma de um sólido cor-de-laranja. MS (ESI) *m/z* 444 $(M+H)^{+1}$

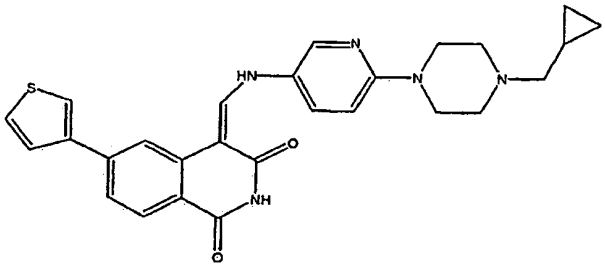


Exemplo 417

(4Z)-4-({[6-(4-Isopropilpiperazin-1-il) piridin-3-il]amino} metileno)-6-(3-tienil) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

A (4Z)-6-Iodo-4-({[6-(4-isopropilpiperazin-1-il) piridin-3-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (63 mg, 0,1218 mmol) é misturada com ácido 3-furanoborônico (32 mg, 0,224 mmol), $Pd_2(dba)3$ (16,7 mg, 0,018 mmol) e carbonato de césio (80 mg, 0,24 mmol). Após os sólidos serem desgaseificados, a N,N-dimetilformamida (0,8 mL) e o P(t-Bu)3 (7,4 mg, 0,037 mmol) foram adicionados. A mistura é aquecida a 100° C durante 10 min, diluída com cloreto de metileno e filtrada. O filtrado é evaporado até a secura e purificado

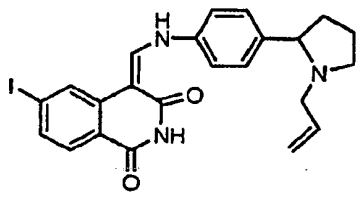
por cromatografia em coluna para fornecer 33 mg (57%) do composto do título na forma de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 474 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 418

(4Z)-4-[({6-[4-(Ciclopropilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}amino)metileno]-6-(3-tienil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

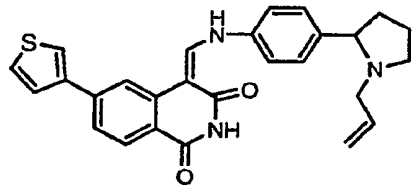
A (4Z)-4-[({6-[4-(Ciclopropilmetil) piperazin-1-il]piridin-3-il}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (72 mg, 0,136 mmol) é misturada com ácido 3-furanoborônico (35 mg, 0,272 mmol), $Pd_2(dba)3$ (18,7 mg, 0,02 mmol) e carbonato de césio (89 mg, 0,272 mmol). Após os sólidos serem desgaseificados, a N,N-dimetilformamida (0,8 mL) e o P(t-Bu)3 (8,25 mg, 0,04 mmol) foram adicionados. A mistura é aquecida a 100°C durante 10 min, diluída com cloreto de metileno e filtrada. O filtrado é evaporado até a secura e purificado por cromatografia em coluna para fornecer 27 mg (41%) do composto do título na forma de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 486 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 419

4-{[4-(1-Alil-pirrolidin-2-il)-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

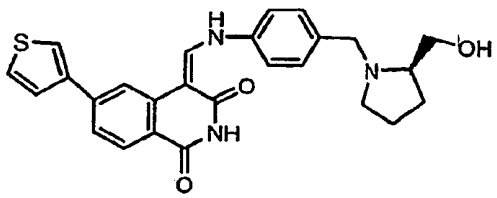
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 6-Bromo-4-[(4-piridin-4-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido partindo de 4-(1-Alil-pirrolidin-2-il)-fenilamina (190 mg, 0,58 mmol), 6-iodo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (190 mg, 0,18 mmol) em 74% de rendimento na forma de um sólido avermelhado: MS (ESI): 500,0 $(M+1)^{+1}$.



Exemplo 420

4-{[4-(1-Alil-pirrolidin-2-il)-fenilamino]-metileno}-6-tiofen-3-il-4H-isoquinolina-1,3-diona

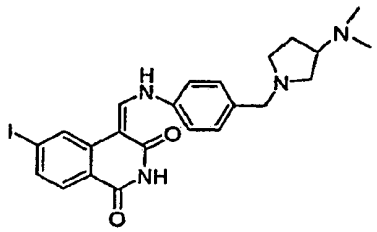
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 4-{[4-(2-Hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-tiofen-3-il-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido partindo de 4-{[4-(1-Alil-pirrolidin-2-il)-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona (100 mg, 0,20 mmol) em 42% de rendimento na forma de um pó amarelo: MS (ESI): 456,2 $(M+1)^{+1}$.



Exemplo 421

4-{[4-(2-Hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-tiofen-3-il-4H-isoquinolina-1,3-diona

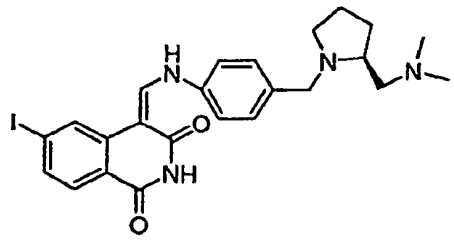
A uma solução de 4-{[4-(2-Hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona (200 mg, 0,40 mmol) em N,N-dimetilformamida (10 mL) foram adicionados o ácido 3-tienilborônico (120 mg, 0,94 mmol) e Na_2CO_3 (216 mg, 2,0 mmoles). O $Pd_2(dba)_3 \bullet CHCl_3$ (20 mg, 0,02 mmol) e o $P(tBu)_3 \bullet HBF_4$ (19 mg, 0,06 mmol) foram então adicionados. A mistura é então desgaseificada e aquecida a 100 °C durante 1 h. A N,N-dimetilformamida é então evaporada sob pressão reduzida e o resíduo é coletado em EtOAc e H_2O. A camada de EtOAc é seca e evaporada. O resíduo, resultante, é submetido à cromatografia para fornecer o produto desejado (90 mg, 49%). MS (ESI): 460,2 $(M+1)^{+1}$



Exemplo 422

(4Z)-4-{[(4-{[3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino] metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

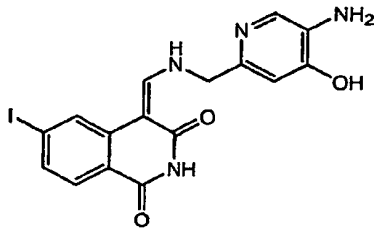
Utilizando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 230 mg (49% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo partindo de 300 mg (0,92 mmol) de (4*E*)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 202 mg (0,92 mmol) de 3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il] metil}fenil) amina; pf 134-135°C. MS (ESI) *m/z* 517,0 $(M+1)^+$



Exemplo 423

(4Z)-4-{[(4-{[3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil}fenil) amino] metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 20 mg (5% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo partindo de 281,4 mg (0,92 mmol) de (4*E*)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 234 mg (0,85 mmol) de (2R)-2-[(dimetilamino) metil]pirrolidin-1-il}metil) fenil]amina; pf 130-131°C. MS (ESI) *m/z* 531,1 $(M+1)^+$

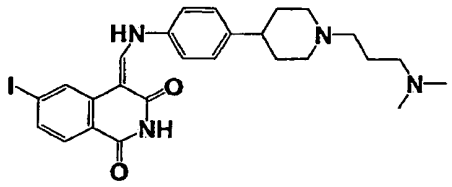


Exemplo 424

4-{[(5-Amino-4-hidróxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

Uma mistura de 5-amino-2-aminometil-piridin-4-ol (60 mg, 0,19 mmol na forma do bromidrato), 3 mL de N,N-dimetilformamida e trietilamina (101 uL, 0,72 mmol) foi agitada durante 15 min, a 4-metoximetileno-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona (63 mg, 0,19 mmol) é adicionada e a mistura de reação agitada durante uma hora. A mistura de reação é evaporada até a secura, coletada em dimetilsul-

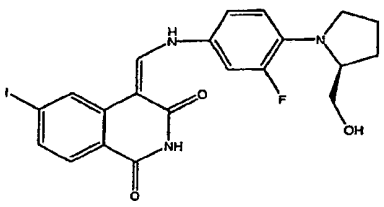
fóxido e purificada por HPLC (acetonitrila-água com 0,2% de ácido trifluoroacético). O produto é isolado por evaporação a vácuo para fornecer um sólido marrom, 5,5 mg, (5%); MS (ES+): m/z 437,0 (M+H).



Exemplo 425

(4Z)-4-{[(4-{1-[3-(Dimetilamino)propil]piperidin-4-il}fenil) amino] metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il) fenil] amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 0,079 g (73,1% de rendimento) de sólido castanho esverdeado é obtido partindo de 0,064 g (0,19 mmol) de (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 0,061 g (0,23 mmol) de (4-{1-[3-(dimetilamino)propil]piperidin-4-il}fenil) amina: pf 139-140°C; MS (ESI) *m/z* 559,0 $(M+H)^{+1}$

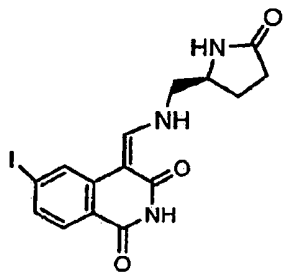


Exemplo 426

4-{[3-Fluoro-4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 6-Bromo-4-[(4-piridin-4-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido

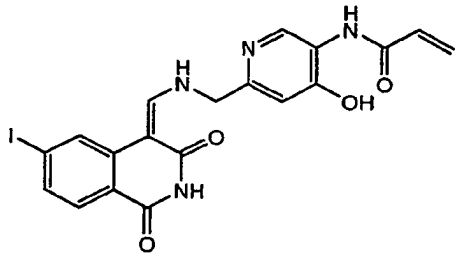
partindo de [1-(4-Amino-2-fluoro-fenil)-pirrolidin-2-il]-metanol (150 g, 0,71 mmol), 6-iodo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (100 mg, 0,30 mmol) em 98% de rendimento na forma de um sólido avermelhado: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,56 (1H, d, J = 12,8 Hz), 11,33 (1H, s), 8,80 (1H, d, J = 12,4 Hz), 8,56 (1H, s), 7,56-7,73 (3H, m), 7,17-7,20 (1H, m), 6,83 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,67 (1H, t, J = 5,6 Hz), 3,89 (1H, m), 3,43-3,55 (2H, m), 3,15-3,25 (2H, m), 1,84-1,98 (4H, m). MS (ESI): 507,9 $(M+1)^{+1}$. Anal. Calc. para $C_{21}H_{19}FIN_3O_3$: C, 49,72; H, 3,78; N, 8,28; Encontrado: C, 49,62; H, 3,37; N, 8,13.



Exemplo 427

6-Iodo-4-{[(5-oxo-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

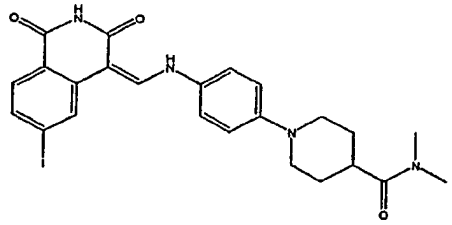
5-Aminometil-pirrolidin-2-ona (140 mg, ~80-90% pura, 1,04 mmol) é agitada com 6-iodo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (150 mg, 0,46 mmol) em N,N-dimetil-foramida (5 mL) à temperatura ambiente. A suspensão se torna transparente em 10 minutos e a agitação adicional forneceu um precipitado amarelo pálido. O precipitado é filtrado e lavado com MeOH, Et_2O e seco para fornecer o composto do título (110 mg, 58%). MS (ESI): 411,8 $(M+1)^{+1}$.



Exemplo 428

N-(4-Hidróxi-6-{[(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-piridin-3-il)-acrilamida

Uma mistura de 4-{[(5-Amino-4-hidróxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona (334 mg, 0,766 mmol), 20 mL de dimetilacetamida é agitada, o cloreto de acriloíla (651 µL, 7,66 mmoles) é adicionado e a mistura de reação agitada durante uma hora. A mistura de reação é evaporada até a secura, agitada durante a noite com uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, filtrada, lavada bem com água e seca para fornecer um sólido verde, 98 mg, (27%); MS (ES-): m/z 489 (M-H).



Exemplo 429

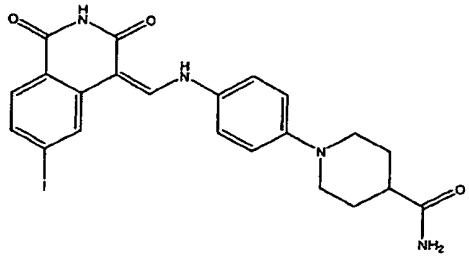
1-(4-{[(*Z*)-(6-Iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}fenil)-*N*,*N*-dimetilpiperidina-4-carboxamida

A dimetilamina (solução a 2,0 M em tetraidrofurano, 2 mL) é adicionada ao cloridrato e cloreto do ácido 1-(4-nitrofenil) piperidina-4-carboxílico (0,15 g, 0,5 mmol). Quando os compostos combinados reagiram completamente, a mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida, então

coletada em metanol. A água é adicionada e o sólido resultante é coletado para fornecer a dimetilamida do ácido 1-(4-nitro-fenil)-piperidina-4-carboxílico, que é utilizada sem purificação adicional na etapa subseqüente. MS (ES^+): 278,3 $(M+H)^+$

Uma solução de dimetilamida do ácido 1-(4-nitro-fenil)-piperidina-4-carboxílico em etanol/tetraidrofurano e ácido clorídrico concentrado é desgaseificada com gelo seco. O paládio sobre carbono (10%, 50 mg) é adicionado e a mistura é agitada durante duas horas sob 0,344 MPa (50 psi) de hidrogênio. A mistura é filtrada através de um bloco de terra diatomácea e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o dicloridrato de dimetilamida do ácido 1-(4-amino-fenil)-piperidina-4-carboxílico, que é utilizada na etapa seguinte sem purificação adicional.

A (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3 (2H,4H)-diona (0,14 g, 0,44 mmol) e o cloridrato de dimetilamida do ácido 1-(4-amino-fenil)-piperidina-4-carboxílico (0,14 g, 0,44 mmol) foram acoplados em N,N-dimetilformamida (2,5 mL) com trietilamina (0,57 mL). A mistura é aquecida em um agitador em bloco a 100°C até completar. A água é adicionada para precipitar o produto sólido. O sólido é coletado por filtração, purificado por HPLC em fase inversa para fornecer o sal do ácido trifluoroacético de 1-(4-{[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno) metil] amino}fenil)-*N*,*N*-dimetilpiperidina-4-carboxamida (37 mg, 13%). MS (ES^+): 545,1 $(M+H)^+$



Exemplo 430

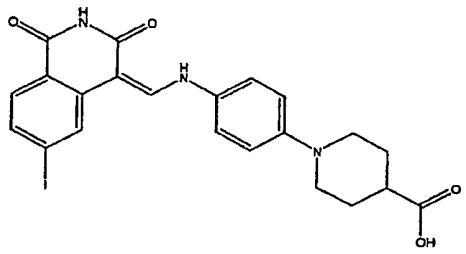
1-(4-{[(*Z*)-(6-Iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno) metil]amino} fenil) piperidina-4-carboxamida

Três gotas de trietilamina foram adicionadas a uma suspensão do cloridrato e cloreto do ácido 1-(4-nitrofenil) piperidina-4-carboxílico (0,15 g, 0,5 mmol) em tetraidrofurano (5 mL). O gás de amônia é borbulhado dentro da mistura durante 10 minutos. Quando completada, a mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida. A água é adicionada e o sólido resultante é coletado para fornecer a 1-(4-nitro-fenil)-piperidina-4-carboxamida, que é utilizada sem purificação adicional na etapa subseqüente. MS (ES^+): 250,3 $(M+H)^+$

Uma solução de 1-(4-nitro-fenil)-piperidina-4-carboxamida em etanol/tetraidrofurano e ácido clorídrico concentrado é desgaseificada com gelo seco. O paládio sobre carbono (10%, 50 mg) é adicionado e a mistura é agitada durante duas horas sob 0,344 MPa (50 psi) de hidrogênio. A mistura é filtrada através de um bloco de terra diatomácea e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o dicloridrato de 1-(4-amino-fenil)-piperidina-4-carboxamida, que é utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional.

A (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3 (2H,4H)-diona (0,14 g, 0,44 mmol) e o cloridrato de 1-(4-amino-fenil)-piperidina-4-carboxamida (0,13 g, 0,44 mmol)

foram acoplados em N,N-dimetilformamida (2,5 mL) com trietilamina (0,57 mL). A mistura é aquecida em um agitador em bloco a 100°C até completar. A água é adicionada para precipitar o produto sólido. Este sólido é coletado por filtração, então purificado por HPLC em fase inversa para fornecer o sal do ácido trifluoroacético de 1-(4-{[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}fenil) piperidina-4-carboxamida (11 mg, 4,0%). MS (ES^+): 517,3 $(M+H)^+$



Exemplo 431

Ácido 1-(4-{[(*Z*)-(6-Iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}fenil)piperidina-4-carboxílico

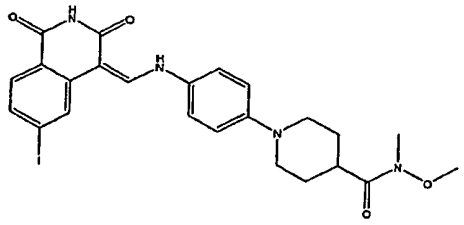
A uma suspensão do ácido isonipecótico (8,3 g, 64 mmoles) em metanol (250 mL) é adicionado o tetrabutilidróxido de amônio (solução aquosa a 40%, 42 mL). Os solventes foram então removidos sob pressão reduzida. A água residual é removida por destilação azeotrópica com tolueno. O isonipecotato de tetrabutilamônio semi-sólido é seco sob alto vácuo. A uma solução de isonipecotato de tetrabutilamônio (64 mmoles) em dimetilsulfóxido (150 mL) é adicionado o 4-fluoronitrobenzeno (7,5 mL, 71 mmoles) e o carbonato de potássio (9,6 g, 70 mmoles). A mistura de reação é aquecida em um banho de óleo a 75°C durante três horas e então

permitida que resfriasse à temperatura ambiente. A água é adicionada, seguida pelo ácido clorídrico concentrado para levar a mistura até pH 6. O material precipitado é coletado por filtração, lavado com acetonitrila e seco dentro de uma câmara a vácuo para fornecer o ácido 1-(4-nitrofenil) piperidina-4-carboxílico na forma de um pó amarelo (14 g, 88%). MS (ES^+): 251,1 $(M+H)^+$

Em uma garrafa de Parr de 75 mL, o ácido 1-(4-nitrofenil) piperidina-4-carboxílico (0,13 g, 0,52 mmol) é dissolvido em etanol/acetato de etila (1:1, 30 mL). O ácido clorídrico concentrado (0,5 mL) é adicionado. Após desgaseificar a mistura com gelo seco, o paládio sobre carbono (10%, 30 mg) é adicionado. A mistura de reação é agitada durante a noite sob 0,344 MPa (50 psi) de hidrogênio, então filtrada através de um bloco de terra diatomácea e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o dicloridrato do ácido 1-(4-aminofenil) piperidina-4-carboxílico.

A (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3 (2H,4H)-diona (0,19 g, 0,58 mmol) e o dicloridrato do ácido 1-(4-aminofenil) piperidina-4-carboxílico (0,17 g, 0,58 mmol) foram acoplados em N,N-dimetilformamida (2,5 mL) com trietilamina (760 µL). A mistura é aquecida em um agitador em bloco a 100°C até completar. A água é adicionada para precipitar o produto sólido. Este sólido é coletado por filtração, então purificado por HPLC em fase inversa para fornecer o trifluoroacetato do ácido 1-(4-{[(*Z*)-(6-iodo-1,3-

dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}fenil) piperidina-4-carboxílico (3,4 mg, 0,9%). MS (ES^-): 516,3 $(M-H)^-$



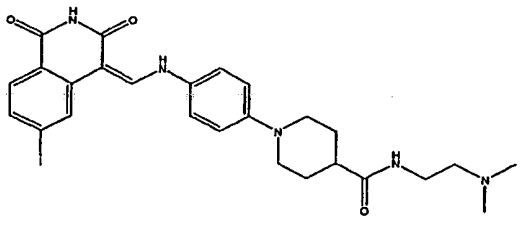
Exemplo 432

1-(4-{[(*Z*)-(6-Iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}fenil)-*N*-metóxi-*N*-metilpiperidina-4-carboxamida

Uma suspensão do ácido 1-(4-nitrofenil) piperidina -4-carboxílico (0,76 g, 3,0 mmoles) em diclorometano (15 mL) é resfriada a 0°C em um banho de gelo-água. O carbonildiimidazol (0,59 g, 3,6 mmoles) é adicionado e é permitido que a mistura aqueça à temperatura ambiente. Um volume adicional de diclorometano (10 mL) é adicionado e a mistura mantida sob agitação durante 30 minutos antes da adição do cloridrato de *N,O*-dimetilidroxilamina (0,73 g, 7,5 mmoles). Após agitar durante a noite, a mistura de reação é filtrada. O material insolúvel é lavado com éter dietílico e o filtrado combinado é lavado com solução de bicarbonato de potássio aquosa a 5%, água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada. A fase orgânica é seca em sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer metóxi-metil-amida do ácido 1-(4-nitro-fenil)-piperidina-4-carboxílico na forma de um pó amarelo brilhoso (0,84 g, 95%). MS (ES^+): 294,3 $(M+H)^+$

Uma solução de metóxi-metil-amida do ácido 1-(4-nitro-fenil)-piperidina-4-carboxílico (aproximadamente 0,20 g, 0,8 mmol) em etanol/acetato de etila (1:1, 30 mL) e ácido clorídrico concentrado (1 mL) é desgaseificada com gelo seco. O paládio sobre carbono (10%, 35 mg) é adicionado e a mistura é agitada durante duas horas sob 0,27 MPa (40 psi) de hidrogênio. A mistura é filtrada através de um bloco de terra diatomácea e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o dicloridrato de metóxi-metil-amida do ácido 1-(4-amino-fenil)-piperidina-4-carboxílico (0,30 g, > 100%). MS (ES^+): 264,3 $(M+H)^+$

A (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,30 g, 0,89 mmol) e o dicloridrato de metóxi-metil-amida do ácido 1-(4-amino-fenil)-piperidina-4-carboxílico (0,30 g, 0,89 mmol) foram acoplados em N,N-dimetilformamida (2,5 mL) com trietilamina (1,2 mL). A mistura é aquecida em um agitador em bloco a 100 °C até completar. Então a água é adicionada com a finalidade de precipitar o produto sólido. Este sólido é coletado por filtração, então purificado por HPLC em fase inversa para fornecer trifluoroacetato de 1-(4-{[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno) metil]amino} fenil)-*N*-metóxi-*N*-metilpiperidina-4-carboxamida (6,5 mg, 1,1%). MS (ES^+): 561,1 $(M+H)^+$



Exemplo 433

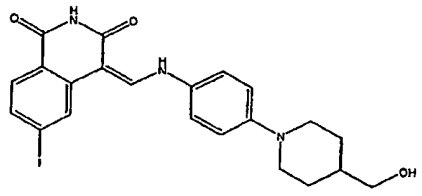
N-[2-(Dimetilamino)etil]-1-(4-{[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}fenil)piperidina-4-carboxamida

A uma suspensão do ácido 1-(4-nitrofenil) piperidina-4-carboxílico (0,75 g, 3,0 mmoles) em diclorometano (15 mL) é adicionado o cloreto de oxalila (0,32 mL, 3,6 mmoles) e então uma gota de N,N-dimetilformamida. A mistura de reação é aquecida em um banho de óleo a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 30 minutos, concentrada sob pressão reduzida para fornecer o cloridrato e cloreto do ácido 1-(4-nitrofenil) piperidina-4-carboxílico. A *N,N*-dimetiletilenodiamina (1,0 mmol) é adicionada pura no cloridrato e cloreto do ácido 1-(4-nitrofenil) piperidina-4-carboxílico (0,15 g, 0,5 mmol). O sólido resultante é purificado por HPLC em fase inversa para fornecer o (2-dimetilamino-etil)-amida trifluoroacetato do ácido 1-(4-nitro-fenil)-piperidina-4-carboxílico. MS (ES^+): 321,4 $(M+H)^+$

Uma solução de trifluoroacetato de (2-dimetilamino-etil)-amida do ácido 1-(4-nitro-fenil)-piperidina-4-carboxílico em etanol/tetraidrofurano e ácido clorídrico concentrado é desgaseificada com gelo seco. O paládio sobre carbono (10%, 50 mg) é adicionado e a mistura é agitada durante duas horas sob 0,344 MPa (50 psi) de hidrogênio. A mistura é filtrada através de um bloco de terra diatomácea e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o triclori-

drato de (2-dimetilamino-etil)-amida do ácido 1-(4-amino-fenil)-piperidina-4-carboxílico.

A (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3 (2H,4H)-diona (0,16 g, 0,50 mmol) e o tricloridrato de (2-dimetilamino-etil)-amida do ácido 1-(4-amino-fenil)-piperidina-4-carboxílico (0,20 g, 0,50 mmol) foram acoplados em N,N-dimetilformamida (2,5 mL) com trietilamina (0,65 mL). A mistura é aquecida em um agitador em bloco a 100°C até completar. Então a água é adicionada com a finalidade de precipitar o produto sólido. Este sólido é coletado por filtração, então purificado por HPLC em fase inversa para fornecer o ditrifluoroacetato de *N*-[2-(dimetilamino)etil]-1-(4-{[(*Z*)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno) metil]amino} fenil) piperidina-4-carboxamida (118 mg, 29%). MS (ES^+): 588,0 $(M+H)^+$



Exemplo 434

(4*Z*)-4-[({4-[4-(Hidroximetil)piperidin-1-il]fenil} amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

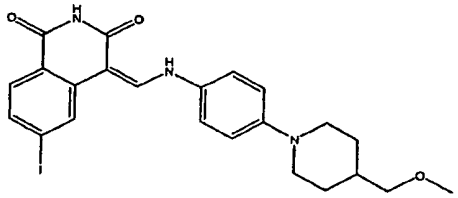
A uma solução a 0°C do ácido 1-(4-nitrofenil) piperidina-4-carboxílico (1,0 g, 4,0 mmoles) em tetraidrofurano (14 mL) é adicionado o complexo de borano•tetraidrofurano (1,8 M, 7 mL, 13 mmoles). Após completar a adição em gotas, o agente de resfriamento é removido. A mistura é agitada durante a noite à temperatura ambiente e resfriada

novamente a 0°C em um banho de gelo-água. A solução de hidróxido de sódio (1 M, 6 mL) é adicionada em gotas. A mistura básica é neutralizada através da adição da solução de cloreto de amônio aquosa saturada. A mistura é extraída 3x com acetato de etila e os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, seca em sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer [1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-il]-metanol. MS (ES^+): 237,3 $(M+H)^+$

Uma solução de [1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-il]-metanol (0,15 g, 0,64 mmol) em etanol/tetraidrofurano/água (2:2:1 mL) e ácido clorídrico concentrado (10 gotas) é desgaseificada com gelo seco. O paládio sobre carbono (10%, 50 mg) é adicionado e a mistura é agitada durante a noite sob 1 atm de hidrogênio. A mistura é filtrada através de um bloco de terra diatomácea e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o dicloridrato de [1-(4-amino-fenil)-piperidin-4-il]-metanol (0,19 g, >100%). MS (ES^+): 207,4 $(M+H)^+$

A (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3 (2H,4H)-diona (0,22 g, 0,68 mmol) e o dicloridrato de [1-(4-amino-fenil)-piperidin-4-il]-metanol (0,19 g, 0,68 mmol) foram acoplados em N,N-dimetilformamida (2,5 mL) com trietilamina (0,89 mL). A mistura é aquecida em um agitador em bloco a 100°C até completar. A água é adicionada para precipitar o produto sólido. Este sólido é coletado por filtração e purificado por HPLC em fase inversa para fornecer o trifluoroacetato de (4Z)-4-[({4-[4-(hidroximetil) piperidin-

1-il]fenil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona (28 mg, 6,7%). MS (ES^+): 504,3 $(M+H)^+$



Exemplo 435

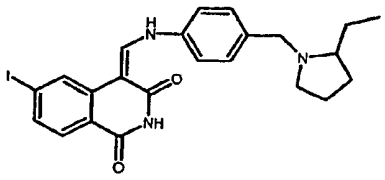
(4*Z*)-6-Iodo-4-[({4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A uma mistura a 0°C de [1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-il]-metanol e iodometano (0,25 mL, 4,0 mmoles) em N,N-dimetilformamida (3 mL) é adicionado o hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 80 mg, 2,0 mmoles). O banho de resfriamento é removido e a mistura é agitada à temperatura ambiente durante cinco horas antes de ser resfriada novamente a 0°C e extingüida através da adição de solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada. O sólido precipitado é coletado através de filtração com Büchner, lavado com água e seco dentro de uma câmara a vácuo para fornecer a 4-metoximetil-1-(4-nitro-fenil)-piperidina na forma de cristais amarelos pálidos (0,15 g, 60%). MS (ES^+): 251,4 $(M+H)^+$

Uma solução de 4-metoximetil-1-(4-nitro-fenil)-piperidina (0,15 g, 0,60 mmol) em etanol/tetraidrofurano/água (2:2:1 mL) e ácido clorídrico concentrado (10 gotas) é desgaseificada com gelo seco. O paládio sobre carbono (10%, 50 mg) é adicionado e a mistura é agitada durante sete horas sob 1 atm de hidrogênio. A mistura é filtrada através de um

bloco de terra diatomácea e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o dicloridrato de 4-metoximetil-1-(4-amino-fenil)-piperidina (0,18 g, 100%). MS (ES^+): 221,4 $(M+H)^+$

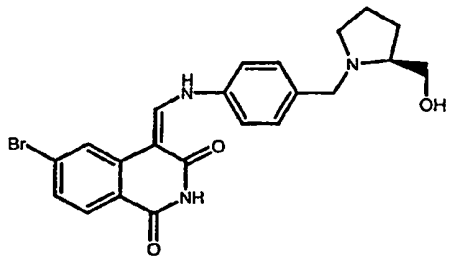
A (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,20 g, 0,61 mmol) e o dicloridrato de 4-metoximetil-1-(4-amino-fenil)-piperidina (0,18 g, 0,61 mmol) foram acoplados em N,N-dimetilformamida (2,5 mL) com trietilamina (0,80 mL). A mistura é aquecida em um agitador em bloco a 100°C até completar. A água é adicionada para precipitar o produto sólido. O sólido é coletado por filtração e purificado por HPLC em fase inversa para fornecer o trifluoroacetato de (4*Z*)-6-iodo-4-[({4-[4-(metoximetil) piperidin-1-il]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona (37 mg, 9,6%). MS (ES^-): 516,6 $(M-H)^-$



Exemplo 436

4-{[4-(2-Etil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

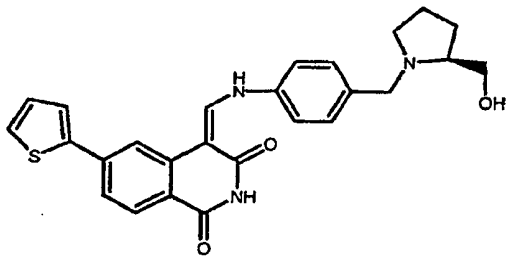
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 6-Bromo-4-[(4-piridin-4-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido partindo de 4-(2-Etil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamina (85 mg, 0,41 mmol), 6-iodo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (95 mg, 0,29 mmol) em 48% de rendimento na forma de um sólido amarelo: MS (ESI): 502,1 $(M+1)^{+1}$.



Exemplo 437

6-Bromo-4-{[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 6-Bromo-4-[(4-piridin-4-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido partindo de [1-(4-Amino-benzil)-pirrolidin-2-il]-metanol (1,3 g, 6,3 mmoles), 6-bromo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (1,4 g, 5,0 mmoles) em 73% de rendimento na forma de um sólido marrom: MS (ESI): 456,1, 458,1 $(M+1)^{+1}$.

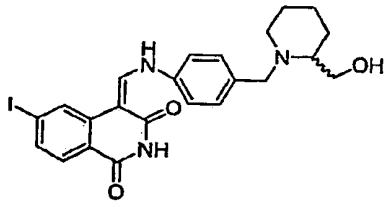


Exemplo 438

4-{[4-(2-Hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-tiofen-2-il-4H-isoquinolina-1,3-diona

A uma mistura de 6-Bromo-4-{[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona (100 mg, 0,2 mmol) em N,N-dimetilformamida (1 mL) é adicionado $Pd_2(dba)_3 \bullet CHCl_3$ (10 mg, 0,01 mmol) e $P(tBu)_3$ (20 µL, solução a 1 M em N,N-dimetilformamida, 0,02 mmol). Após desgaseificar a mistura, o cloreto de 2-tienil zinco (2,2

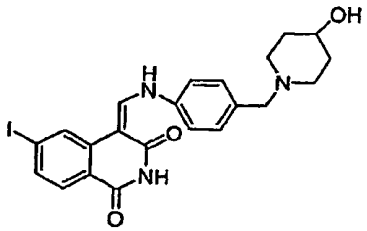
mL, solução a 0,5 M em THF, 1,1 mmol) é então adicionado e a mistura resultante é agitada durante 2 h. A N,N-dimetilformamida é então removida e o resíduo é purificado através de cromatografia para fornecer o composto do título (35 mg, 38%). MS (ESI): 460,1 $(M+1)^{+1}$.



Exemplo 439

(4Z)-4-{[(4-{[2-(Hidroximetil) piperidin-1-il]metil}fenil) amino] metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

Utilizando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 68 mg (14% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido cor-de-laranja partindo de 300 mg (0,91 mmol) (4*E*)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 200 mg (0,91 mmol) de 2-(hidroximetil) piperidin-1-il]metil}fenil) amino; pf 205-206°C. MS (ESI) *m/z* 518,1 $(M+1)^{+}$

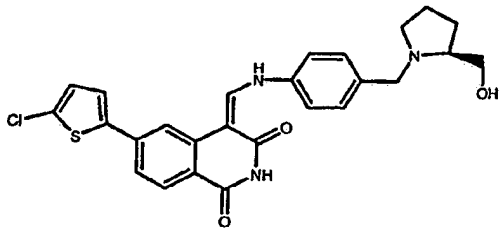


Exemplo 440

(4Z)-4-[({4-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)metil] fenil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

Utilizando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 1 (4Z)-4-[({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

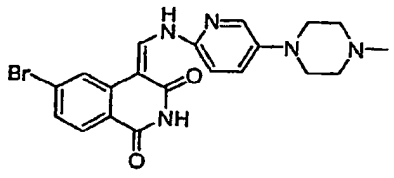
450 mg (89% de rendimento) de um sólido cor-de-laranja são obtidos partindo de 330 mg (1,0 mmol) de 4*E*)-6-iodo-4(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 206,3 mg (1,0 mmol) de 1-(4-aminobenzil) piperidin-4-ol pf 255-256°C. MS (ESI) *m/z* 504,1 (M+1).



Exemplo 441

6-(5-Cloro-tiofen-2-il)-4-{[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona:

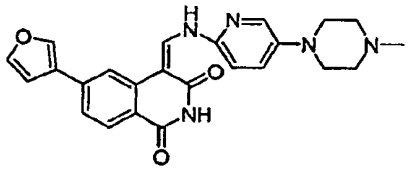
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 4-{[4-(2-Hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-tiofen-2-il-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido partindo de 6-Bromo-4-{[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona (200 mg, 0,4 mmol), cloreto de 5-cloro-2-tienil zinco (4,4 mL, solução a 0,5 M em THF, 2,2 mmoles) em 48% de rendimento na forma de um sólido amarelo: MS (ESI): 494,1 $(M+1)^{+1}$.



Exemplo 442

(4Z)-6-Bromo-4-({[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

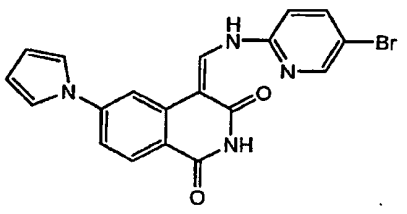
Utilizando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 1,2 g (75% de rendimento) é obtido na forma de um sólido cor-de-laranja partindo de 1,0 g (3,54 mmoles) de (4*E*)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 670 mg (3,54 mmoles) de 5-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-2-il]amina; pf 191-192°C. MS (ESI) *m/z* 444,0 $(M+1)^+$



Exemplo 443

(4Z)-6-(3-Furil)-4-({[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

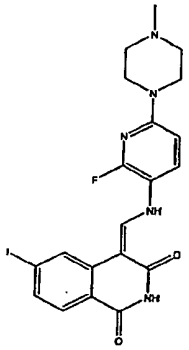
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(3-furil)-4-({[6-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-3-il]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona 1,2g (63% de rendimento) é obtido na forma de um sólido amarelo partindo de 2,0g (4,52 mmoles) de (4Z)-6-bromo-4-({[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e ácido 3-furano borônico 1,3 g, (11,3 mmoles); pf 262-263°C. MS (ESI) *m/z* 430,1 $(M+1)^+$



Exemplo 444

(Z)-4-((5-Bromopiridin-2-ilamino)metileno)-6-(1H-pirrol-1-il) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

Uma mistura de (E)-4-(metoximetileno)-6-(1H-pirrol -1-il) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (268 mg, 1,0 mmol), dimetilformamida (8 mL) e 5-bromopiridin-2-amina (173 mg, 1,0 mmol) é aquecida a 125°C durante quatro horas. A mistura de reação é resfriada, diluída com éter, filtrada, lavada com éter fresco e seca para fornecer um sólido salmão, 176 mg, (43%), pf 317-8°C dec; MS (ES-): m/z 407,0 (M -H).



Exemplo 445

(4*Z*)-4-({[2-Fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]amino} metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

Dentro de uma suspensão de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (13 g, 68 mmoles) em etanol (65 mL) é borbulhado gás de amônia anidra durante 20 minutos. É permitido que a mistura seja agitada à temperatura ambiente durante 64 horas e então o volume é reduzido em 50% sob pressão reduzida. A água é adicionada à suspensão e o sólido é coletado através de filtração com Büchner, lavado com água e metanol e seco dentro de uma câmara a vácuo para fornecer 6-cloro-3-

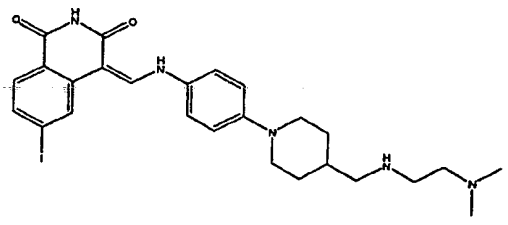
nitropiridin-2-amina na forma de um pó amarelo (10 g, 85%). MS (ES^-): 172,2 $(M-H)^-$

A uma suspensão de 6-cloro-3-nitropiridin-2-amina (1,7 g, 9,8 mmoles) em metanol (17 mL) é adicionada *N*-metilpiperazona (1,6 mL, 15 mmoles). A mistura é agitada à temperatura ambiente durante a noite e então concentrada até a secura sob pressão reduzida. O material sólido é coletado através de filtração com Büchner, lavado com metanol e seco dentro de uma câmara a vácuo para fornecer 6-(4-metilpiperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina na forma de um pó amarelo (10 g, 85%). MS (ES^+): 238,3 $(M+H)^+$

Uma solução de 6-(4-metilpiperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (1,2 g, 5,0 mmoles) em fluoreto de hidrogênio•piridina (15 mL) é resfriada a 0°C em um banho de gelo-água. O nitrito de sódio (0,36 g, 5,2 mmoles) é adicionado em uma única parte e a mistura é agitada durante 30 minutos a 0°C. O banho é removido e a mistura é aquecida durante 15 minutos em um banho de óleo sobre uma placa de aquecimento a 70°C. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura de reação é vertida em gelo (50 g), neutralizada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e basificada com solução de hidróxido de sódio a 10 N. A mistura é extraída 3x com diclorometano, seca em sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. Oitenta por cento do resíduo bruto são purificados por HPLC em fase inversa para fornecer 1-(6-fluoro-5-nitropiridin-2-il)-4-metilpiperazina•sal do ácido trifluoroacético (0,40 g, 29%). MS (ES^+): 241,3 $(M+H)^+$

A uma suspensão de 1-(6-fluoro-5-nitropiridin-2-il)-4-metilpiperazina•sal do ácido trifluoroacético (0,38 g, 1,1 mmol) em etanol (30 mL) é adicionada a trietilamina em gotas com agitação até todo o sólido ter sido dissolvido. A mistura é então desgaseificada com gelo seco e tratada com uma suspensão aquosa de níquel de Raney (aproximadamente 1,5 mL). Após a agitação sob 0,344 MPa (50 psi) de hidrogênio, a mistura de reação é filtrada através de um bloco de terra diatomácea e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 2-fluoro-6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (contaminada com trifluoroacetato de trietilamônio) na forma de um sólido corado de vinho. MS (ES^+): 211,3 $(M+H)^+$

A (4E)-6-Iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,26 g, 0,80 mmol), a 2-fluoro-6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (contaminada com trifluoroacetato de trietilamônio, aproximadamente 0,80 mmol) foram acopladas em N,N-dimetilformamida (10 mL) com trietilamina (0,66 mL). A mistura é aquecida em um banho de óleo a 100°C durante uma hora. A mistura de reação é purificada por HPLC em fase inversa e então cromatografia em gel de sílica instantânea (metanol/clorofórmio) para fornecer a (4*Z*)-4-({[2-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona (0,20 g, 49%). MS (ES^+): 508,1 $(M+H)^+$



Exemplo 446

(4*Z*)-4-[({4-[4-({[2-(Dimetilamino)etil]amino}metil)piperidin-1-il]fenil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A uma mistura do dicloridrato do ácido 1-(4-aminofenil) piperidina-4-carboxílico (2,1 g, 7,2 mmoles) em dioxano aquoso a 50% (34 mL) é adicionado o hidróxido de sódio (1,0 g, 25 mmoles), seguido por di-*tert*-butildicarbonato (1,9 g, 8,6 mmoles). Após agitar durante a noite à temperatura ambiente, a mistura é acidificada até pH 3 com uma solução de bissulfato de potássio aquosa a 5%. A mistura é extraída 3x com diclorometano. Os extratos combinados foram secos em sulfato de magnésio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o ácido 1-{4-[(tert-butoxicarbonil)amino]fenil}piperidina-4-carboxílico na forma de um sólido castanho claro (1,3 g, 57%). MS (ES^+): 321,3 $(M+H)^+$

A uma suspensão do ácido 1-{4-[(tert-butoxicarbonil)amino]fenil}piperidina-4-carboxílico (1,3 g, 4,1 mmoles) em diclorometano (40 mL) é adicionado o carbonildiimidazol (0,79 g, 4,9 mmoles) e a mistura é agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos antes do cloridrato de *N,O*-dimetilidroxilamina (1,0 g, 10 mmoles) ser adicionado. Após agitar durante 30 minutos, a mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é fracionado entre éter dietílico e água. A fase etérea é lavada 2x com água e uma vez com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, seca em sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o [4-(4-{[metóxi(metil)amino]carbonil}

piperidin-1-il)fenil]carbamato de tert-butila na forma de um sólido amarelo pálido (1,5 g, 100%). MS (ES^+): 364,4 $(M+H)^+$

Uma solução de [4-(4-{[metóxi(metil)amino]carbonil}piperidin-1-il) fenil]carbamato de tert-butila (1,4 g, 3,9 mmoles) em tetraidrofurano (15 mL) é resfriada a 0 °C em um banho de gelo-água. O hidreto de lítio e alumínio (0,21 g, 5,4 mmoles) é adicionado em várias partes na solução. É permitido que a mistura de reação aqueça à temperatura ambiente em que é agitada durante 30 minutos. Esta é resfriada a 0°C e extingüida com solução de bissulfato de potássio aquosa a 5%. O material insolúvel é removido por filtração. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida e coletado em acetato de etila. O líquido orgânico é lavado uma vez com água e uma vez com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, seco em sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida no [4-(4-formil-piperidin-1-il)-fenil]carbamato de tert-butila na forma de um sólido esbranquiçado (0,90 g, 75%). MS (ES^+): 305,3 $(M+H)^+$

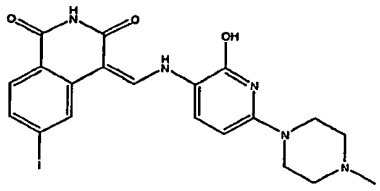
A uma suspensão de [4-(4-formil-piperidin-1-il)-fenil]carbamato de tert-butila (0,30 g, 1,0 mmol) em metanol (5 mL) é adicionada a *N,N*-dimetiletilenodiamina (0,18 g, 2,0 mmoles). A mistura de reação é agitada durante 10 minutos e então uma mistura de cloreto de zinco (82 mg, 0,6 mmol) e cianoboroidreto de sódio (75 mg, 1,2 mmol) em metanol (2 mL) é adicionada em gotas. Após agitar durante duas horas à temperatura ambiente, a mistura de reação é diluída com água e extraída 3x com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados uma vez com solução de cloreto de sódio aquosa

saturada, secos em sulfato de magnésio anidro e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o {4-[4-({[2-(dimetilamino)etil]amino}metil)piperidin-1-il]fenil}carbamato de tert-butila na forma de uma espuma branca (0,4 g, 100%). MS (ES$^+$): 377,4 $(M+H)^+$

A uma amostra de {4-[4-({[2-(dimetilamino) etil] amino}metil)piperidin-1-il]fenil}carbamato de tert-butila (aproximadamente 1,0 mmol) é adicionada uma solução de cloreto de hidrogênio (4 N em dioxano (10 mL). Após agitar durante a noite à temperatura ambiente, o solvente é evaporado sob pressão reduzida. O sólido material é coletado, lavado com éter dietílico e seco dentro de uma câmara a vácuo para fornecer o tetracloridrato de *N*-[1-(4-amino-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-*N'*,*N'*-dimetil-etano-1,2-diamina intermediário (0,29 g, 69%), que é utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional.

A (4E)-6-Iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3 (2H,4H)-diona (0,23 g, 0,69 mmol), o tetracloridrato de *N*-[1-(4-amino-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-*N'*,*N'*-dimetil-etano-1,2-diamina (0,29 g, 0,69 mmol) foram acoplados em N,N-dimetilformamida (5 mL) com trietilamina (1,0 mL). A mistura é aquecida em um agitador em bloco a 100°C durante três horas. Então a água é adicionada com a finalidade de precipitar o produto sólido. Este sólido é coletado por filtração, então uma parte do mesmo é purificada por HPLC em fase inversa para fornecer o tritrifluoroacetato de (4*Z*)-4-[({4-[4-({[2-(dimetilamino)etil]amino}metil)piperidin-1-il]

fenil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona (44 mg). MS (ES^+): 574,2 $(M+H)^+$



Exemplo 447

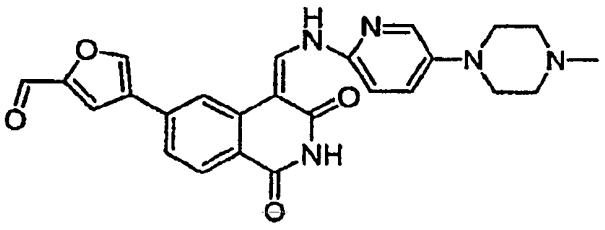
(4*Z*)-4-({[2-Hidróxi-6-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-3-il]amino} metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

Uma solução de 6-(4-metilpiperazin-1-il)-3-nitro-piridin-2-amina (1,2 g, 5,0 mmoles) em fluoreto de hidrogênio•piridina (15 mL) é resfriada a 0°C em um banho de gelo-água. O nitrito de sódio (0,36 g, 5,2 mmoles) é adicionado em uma única parte e a mistura é agitada durante 30 minutos a 0°C. O banho é removido e a mistura é aquecida durante 15 minutos em um banho de óleo sobre uma placa de aquecimento a 70°C. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura de reação é vertida em gelo (50 g), neutralizada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e basificada com uma solução de hidróxido de sódio a 10 N. A mistura é extraída 3x com diclorometano, seca em sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. Oitenta por cento do resíduo bruto são purificados por HPLC em fase inversa para fornecer 6-(4-metilpiperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-ol•sal do ácido trifluoroacético (0,18 g, 7,8%). MS (ES^+): 239,3 $(M+H)^+$

A uma suspensão de 6-(4-metilpiperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-ol•sal do ácido trifluoroacético (0,17 g,

0,48 mmol) em etanol (25 mL) é adicionada a trietilamina em gotas com agitação até que todo o sólido tenha sido dissolvido. A mistura é então desgaseificado com gelo seco e tratada com uma suspensão aquosa de níquel de Raney (aproximadamente 1 mL). Após a agitação sob 0,344 MPa (50 psi) de hidrogênio, a mistura de reação é filtrada através de um bloco de terra diatomácea e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 3-amino-6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ol (0,15 g, contaminado com trifluoroacetato de trietilamônio) na forma de um sólido azul. MS (ES^+): 209,3 $(M+H)^+$

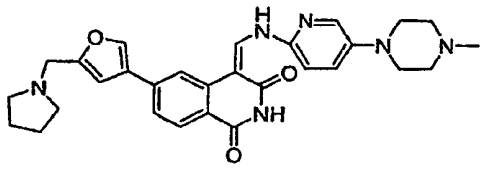
A (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,12 g, 0,35 mmol), o 3-amino-6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ol (0,15 g, contaminado com trifluoroacetato de trietilamônio) foram acoplados em N,N-dimetilformamida (3 mL) com trietilamina (0,27 mL). A mistura é aquecida em um banho de óleo a 100 °C durante três horas. A mistura de reação é purificada por HPLC em fase inversa para fornecer (4*Z*)-4-({[2-hidróxi-6-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-3-il]amino} metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona•2 sal do ácido trifluoroacético (18 mg, 7,0%). MS (ES^+): 506,2 $(M+H)^+$



Exemplo 448

4-[(4Z)-4-({[5-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]-2-furaldeído:

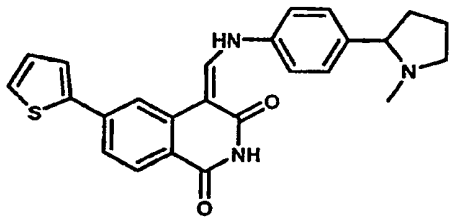
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de '(4Z)-6-(3-furil)-4-({[6-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-3-'il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 170 mg (27% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido cor-de-laranja partindo de 600 mg (1,36 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e ácido 5-formil-3-furil borônico (L27615-102) 563 mg, (4,08 mmoles); pf 183-184°C. MS (ESI) *m/z* 458,1 $(M+1)^+$



Exemplo 449

(4Z)-4-({[5-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino}metileno)-6-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-furil]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

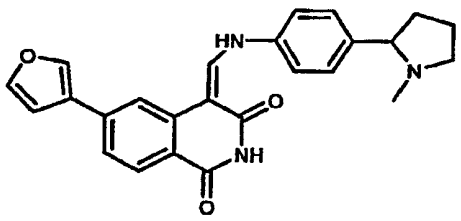
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-4-({[4-(dimetilamino)-3-hidroxibenzil]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 30 mg (45% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo, partindo de 60 mg (1,36 mmol) de 4-[(4Z)-4-({[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]-2-furaldeído e pirrolidina 0,11 mL, (1,3 mmol).; pf 194-195°C; MS (ESI) *m/z* 271,1 $(M+2H)^+$



Exemplo 450

4-{[4-(1-Metil-pirrolidin-2-il)-fenilamino]-metileno}-6-tiofen-2-il-4H-isoquinolina-1,3-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 4-{[4-(2-Hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-tiofen-2-il-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido partindo de Iodo-4-{[4-(1-metil-pirrolidin-2-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona (150 mg, 0,3 mmol), cloreto de 2-tienil zinco (2,0 mL, solução a 0,5 M em THF, 1,0 mmol) em 69% de rendimento na forma de um sólido amarelo: MS (ESI): 430,1 $(M+1)^{+1}$.

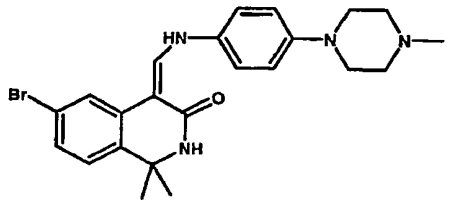


Exemplo 451

6-Furano-3-il-4-{[4-(1-metil-pirrolidin-2-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 4-{[4-(2-Hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-tiofen-3-il-4H-isoquinolina-1,3-diona o composto do título é obtido partindo de 6-Iodo-4-{[4-(1-metil-pirrolidin-2-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona (200 mg, 0,42 mmol), ácido 3-furil borônico (100

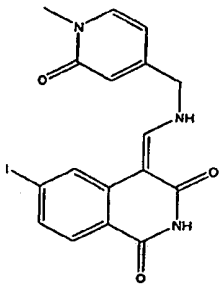
mg, 0,78 mmol) em 24% de rendimento na forma de um sólido amarelo: MS (ESI): 414,1 $(M+1)^{+1}$.



Exemplo 452

6-Bromo-1,1-dimetil-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona:

A 6-Bromo-1,1-dimetil-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona (210 mg, 0,83 mmol) e a dimetoximetil-dimetil-amina (250 mg, 2,1 mmoles) em (N,N-dimetilformamida) DMF (4 mL) são aquecidas a 100°C durante 1 hora. Após a qual o DMF é evaporado e o tolueno (6 mL) é adicionado. Esta solução é então misturada com uma solução de 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamina (450 mg, 2,4 mmoles) em tolueno (4 mL) e a mistura é aquecida em refluxo durante 6 horas. É então permitido que a mistura resfrie à temperatura ambiente, após o resfriamento, o precipitado é formado. O precipitado é coletado e adicionalmente purificado através de cromatografia para fornecer o composto do título (120 mg, 31%). MS (ESI): 455,1, 457,1 $(M+1)^{+1}$.



Exemplo 453

(4*Z*)-6-Iodo-4-({[(1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il) metil]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A uma solução de isonicotinato de metila (5,0 g, 36 mmoles) em benzeno (165 mL) é adicionado o iodometano (4,5 mL, 72 mmoles). A mistura é aquecida em um banho de óleo a 110°C durante duas horas e então permitida que resfriasse à temperatura ambiente. O sólido é coletado através de filtração com Büchner, lavado com hexanos e éter dietílico e seco dentro de uma câmara a vácuo para fornecer o iodeto de 4-metoxicarbonil-1-metilpiridínio (4,6 g, 46%). MS (ES^+): 152,3 $(M^+-I)^+$

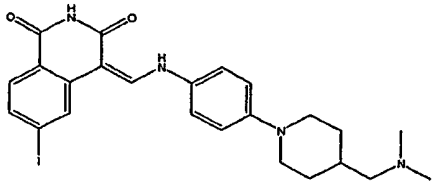
O ácido 1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridina-4-carboxílico é preparado de acordo com o procedimento de Fronk, M.H. e Mosher, H.S. JOC. 24, 1959, 196-198. MS (ES^-): 152,1 $(M-H)^-$

A 1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridina-4-carboxamida é preparada de acordo com um procedimento modificado de Fronk, M.H. e Mosher, H.S. JOC. 24, 1959, 196-198. MS (ES^+): 153,3 $(M+H)^+$

A 4-aminometil-1-metil-1H-piridin-2-ona é preparada em duas etapas partindo de 1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridina-4-carboxamida da WO 03/051868A1. MS (ES^+): 139,3 $(M+H)^+$

A (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3 (2H,4H)-diona (130 mg, 0,40 mmol), a 4-aminometil-1-metil-1H-piridin-2-ona (55 mg, 0,40 mol) foram acopladas em N,N-dimetilformamida (2 mL) à temperatura ambiente. A mistura de

reação é diluída com água e o precipitado é coletado através de filtração com Büchner e seco dentro de uma câmara a vácuo para fornecer a (4*Z*)-6-iodo-4-({[(1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona na forma de um sólido cor-de-laranja (0, 15 g, 88%). MS (ES^+): 436,2 $(M+H)^+$



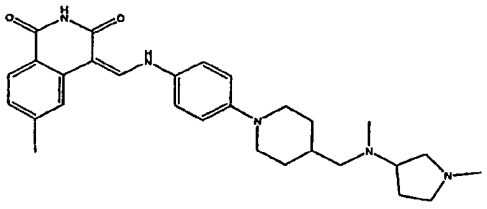
Exemplo 454

(4*Z*)-4-{[(4-{4-[(Dimetilamino)metil]piperidin-1-il}fenil)amino] metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A uma suspensão de [4-(4-formil-piperidin-1-il)-fenil]carbamato de tert-butila (0,20 g, 0,66 mmol) em metanol (5 mL) é adicionada a dimetilamina (solução a 2,0 M em tetraidrofurano, 0,66 mL, 1,3 mmol). A mistura de reação é agitada durante 20 minutos e então uma mistura de cloreto de zinco (53 mg) e cianoboroidreto de sódio (50 mg) em metanol (2 mL) é adicionada em gotas. Após agitar durante a noite à temperatura ambiente, a mistura de reação é diluída com água e extraída 3x com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados uma vez com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secos em sulfato de magnésio anidro e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o [4-(4-dimetilaminometil-piperidin-1-il)-fenil]-carbamato de tert-butila na forma de uma espuma branca (0,33 g, >100%). MS (ES^+): 333,4 $(M+H)^+$

O [4-(4-dimetilaminometil-piperidin-1-il)-fenil]-carbamato de tert-butila (aproximadamente 0,66 mmol) em diclorometano (5 mL) é tratado com ácido trifluoroacético (1 mL). Após ser agitada durante a noite à temperatura ambiente, a mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida para fornecer 4-(4-dimetilaminometil-piperidin-1-il)-fenilamina•3 ácido trifluoroacético, que é substancialmente utilizado sem purificação adicional.

A (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,17 g, 0,50 mmol), 4-(4-dimetilaminometil-piperidin-1-il)-fenilamina•3 ácido trifluoroacético (0,50 mmol) foram acoplados em N,N-dimetilformamida (2 mL) com trietilamina (0,5 mL). A mistura é aquecida em um banho de óleo a 100 °C durante a noite. A mistura de reação é purificada por HPLC em fase inversa para fornecer (4*Z*)-4-{[(4-{4-[(dimetilamino)metil]piperidin-1-il}fenil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona•2 ácido trifluoroacético (45 mg, 12%). MS (ES^+): 531,2 $(M+H)^+$



Exemplo 455

(4*Z*)-6-Iodo-4-({[4-(4-{[metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino]metil}piperidin-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

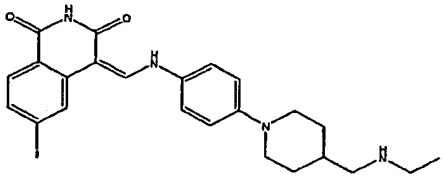
A uma suspensão de [4-(4-formil-piperidin-1-il)-fenil]carbamato de tert-butila (0,20 g, 0,66 mmol) em metanol

(5 mL) é adicionada a *N,N'*-dimetil-3-aminopirrolidi-na (0,15 g, 1,3 mmol). A mistura de reação é agitada durante 20 minutos e então uma mistura de cloreto de zinco (53 mg) e cianoboroidreto de sódio (50 mg) em metanol (2 mL) é adicionada em gotas. Após agitar durante a noite à temperatura ambiente, a mistura de reação é diluída com água e extraída 3x com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados uma vez com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secos em sulfato de magnésio anidro e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o [4-(4-{[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-metil}-piperidin-1-il)-fenil]-carbamato de tert-butila na forma de uma espuma (0,27 g, 100%). MS (ES^+): 403,5 $(M+H)^+$

O [4-(4-{[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-metil}-piperidin-1-il)-fenil]-carbamato de tert-butila (0,66 mmol) em diclorometano (5 mL) é tratado com ácido trifluoroacético (1 mL). Após ser agitada durante a noite à temperatura ambiente, a mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida para fornecer [1-(4-amino-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amina•4 ácido trifluoroacético, que é subseqüentemente utilizada sem purificação adicional.

(4E)-6-Iodo-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,17 g, 0,50 mmol), [1-(4-amino-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amina•4 ácido trifluoroacético (0,50 mmol) foram acoplados em N,N-dimetilformamida (2 mL) com trietilamina (0,5 mL). A mistura é aquecida em um banho de óleo a 100 °C durante a noite. A

mistura de reação é purificada por HPLC em fase inversa para fornecer (4*Z*)-6-iodo-4-({[4-(4-{[metil (1-metilpirrolidin-3-il) amino] metil}piperidin-1-il) fenil]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona•3 ácido trifluoroacético (41 mg, 4,4%). MS (ES^+): 600,3 $(M+H)^+$



Exemplo 456

(4*Z*)-4-{[(4-{4-[(Etilamino)metil]piperidin-1-il}fenil) amino] metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A uma suspensão de [4-(4-formil-piperidin-1-il)-fenil]carbamato de tert-butila (0,20 g, 0,66 mmol) em metanol (5 mL) é adicionada a etilamina (solução a 2,0 M em tetraidrofurano, 0,66 mL, 1,3 mmol). A mistura de reação é agitada durante 20 minutos e então uma mistura de cloreto de zinco (53 mg) e cianoboroidreto de sódio (50 mg) em metanol (2 mL) é adicionada em gotas. Após agitar durante a noite à temperatura ambiente, a mistura de reação é diluída com água e extraída 3x com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados uma vez com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secos em sulfato de magnésio anidro e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o [4-(4-etilaminometil-piperidin-1-il)-fenil]-carbamato de tert-butila na forma de uma espuma (0,27 g, >100%). MS (ES^+): 334,4 $(M+H)^+$

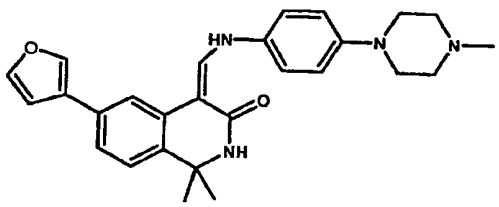
O [4-(4-etilaminometil-piperidin-1-il)-fenil]-carbamato de tert-butila (aproximadamente 0,66 mmol) em diclorometano (5 mL) é tratado com ácido trifluoroacético (1 mL).

Após ser agitada durante a noite à temperatura ambiente, a mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida para fornecer 4-(4-etilaminometil-piperidin-1-il)-fenilamina•3 ácido trifluoroacético, que é subseqüentemente utilizado sem purificação adicional.

A (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,17 g, 0,50 mmol), 4-(4-etilaminometil-piperidin-1-il)-fenilamina•3 ácido trifluoroacético (0,50 mmol) foram acoplados em N,N-dimetilformamida (2 mL) com trietilamina (0,5 mL). A mistura é aquecida em um banho de óleo a 100 °C durante a noite. A mistura de reação é purificada por HPLC em fase inversa para fornecer (4*Z*)-4-{[(4-{4-[(etilamino)metil]piperidin-1-il}fenil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona•2 ácido trifluoroacético (45 mg, 12%). MS (ES^+): 531,3 $(M+H)^+$

Exemplo 457

(4Z)-4-({[2-Fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il] amino} metileno)-6-(3-furil) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

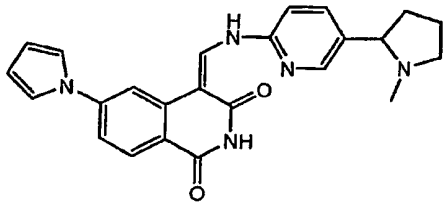


Exemplo 458

6-Furano-3-il-1,1-dimetil-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 4-{[4-(2-Hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-tiofen-3-il-4H-isoquinolina-1,3-diona, o

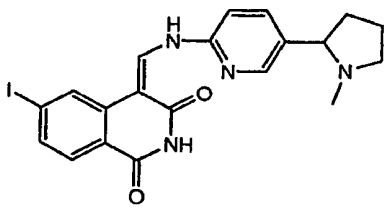
composto do título é obtido partindo de 6-Bromo-4-{[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona (100 mg, 0,22 mmol), ácido 3-furil borônico (50 mg, 0,39 mmol) em 21% de rendimento na forma de um sólido amarelo: MS (ESI): 443,2 $(M+1)^{+1}$.



Exemplo 459

(Z)-4-((5-Bromopiridin-2-ilamino)metileno)-6-(1H-pirrol-1-il) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

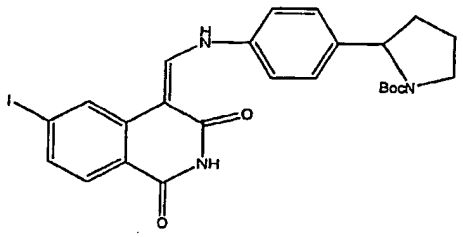
Uma mistura de (E)-4-(metoximetileno)-6-(1H-pirrol-1-il) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (189 mg, 0,705 mmol), dimetilformamida (5 mL) e 5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-amina (125 mg, 0,705 mmol) é aquecida a 125°C durante quatro horas. A mistura de reação é resfriada, diluída com éter, filtrada, lavada com éter fresco e seca para fornecer um sólido vermelho, 15 mg, (5%), pf 186-96°C dec; MS (ES+): m/z 414,1 (M + H).



Exemplo 460

(Z)-6-Iodo-4-((5-(1-metilpirrolidin-2-il) piridin-2-ilamino)metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

Uma mistura de (E)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (696 mg, 2,12 mmoles), dimetilformamida (15 mL) e 5-(1-metilpirrolidin-2-il) piridin-2-amina (375 mg, 2,12 mmoles) é aquecida a 125°C durante quatro horas. A mistura de reação é resfriada, diluída com éter, filtrada, lavada com éter fresco e seca para fornecer um sólido amarelo, 580 mg, (58%), pf 174-206°C dec; MS (ES+): m/z 475,0 (M + H).

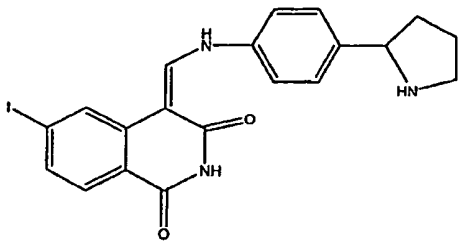


Exemplo 461

Éster tert-butílico do ácido 2-{4-[(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-pirrolidina-1-carboxílico

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 6-Bromo-4-[(4-piridin-4-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido partindo do éster tert-butílico do ácido 2-(4-Amino-fenil)-pirrolidina-1-carboxílico (1,0 g, 3,82 mmoles), 6-iodo-4-metoximatileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (1,0 g, 3,03 mmoles) em 59% de rendimento na forma de um sólido amarelo: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,55-12,57 (1H, M), 11,38 (1h, S), 8,93 (1H, d, J = 12,4 Hz), 8,59 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,54-7,61 (3H, m), 7,22 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,73-4,87 (1H, m), 3,42-3,57 (2H, m), 2,29 (1H, m), 1,70-1,83 (3H, m), 1,40 (4H, s), 1,14 (5H, s). [Há dois rotâmeros na RMN] MS

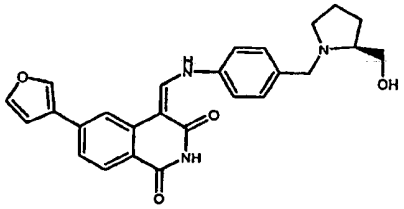
(ESI): 560,1 $(M+1)^{+1}$. Anal. Calc. para $C_{25}H_{26}IN_3O_4$: C, 53,68; H, 4,68; N, 7,51; Encontrado: C, 53,42; H, 4,94; N, 7,42.



Exemplo 462

6-Iodo-4-[(4-pirrolidin-2-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

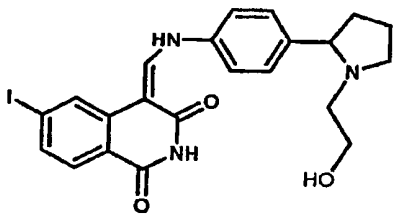
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 4-{[4-(1,2,3,6-Tetraidro-piridin-2-il)-fenilamino]-metileno}-6-tiofen-3-il-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido partindo do éster tert-butílico do ácido 2-{4-[(6-Iodo-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-pirrolidina-1-carboxílico (0,9 g, 1,61 mmol) em 74% de rendimento na forma de um sólido amarelo: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,55 (1H, d, J = 13,2 Hz), 11,40 (1H, br), 8,93 (1H, d, J = 11,6 Hz), 8,59 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,42-7,61 (5H, m), 4,1 (1H, t, J = 8,4Hz), 3,03-3,12 (1H, m), 2,90-2,97 (1H, m), 2,12-2,17 (1H, m), 1,75-2,00 (2H, m), 1,51-1,57 (1H, m). MS (ESI): 460,0 $(M+1)^{+1}$. Anal. Calc. para $C_{20}H_{18}IN_3O_2$: C, 52,3; H, 3,95; N, 5,15; Encontrado: C, 46,16; H, 4,31; N, 7,88, HRMS Calc. para $C_{20}H_{19}IN_3O_2$: 460,05154; Encontrado: 460,05165, $(M+1)^{+1}$.



Exemplo 463

6-Furano-3-il-4-{[4-(2-hidroximatil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

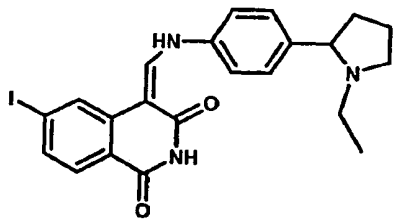
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 4-{[4-(2-Hidroximatil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-tiofen-3-il-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido partindo de 6-Bromo-4-{[4-(2-hidroximatil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona (200 mg, 0,4 mmol), ácido 3-furil borônico (120 mg, 0,94 mmol) em 99% de rendimento na forma de um sólido amarelo: MS (ESI): 444,1 $(M+1)^{+1}$.



Exemplo 464

4-({4-[1-(2-Hidróxi-etil-pirrolidin-2-il]-fenilamino}-metileno)-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

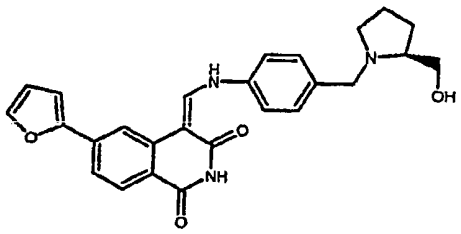
A 6-iodo-4-[(4-pirrolidin-2-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona (250 mg, 0,54 mmol) e o Na2CO3 (2,0 g, 18,9 mmoles) em THF (10 mL) são aquecidos até o refluxo e o bromoetanol (0,15 mL) é adicionado a cada 45 min durante 4 horas. É então permitido que a mistura resultante fique até o refluxo durante a noite. Após a TLC sugerir que não havia mais material de partida remanescente, o THF é removido e após um processamento aquoso, o produto desejado é isolado através de cromatografia (75 mg, 28%). MS (ESI): 504,0 $(M+1)^{+1}$.



Exemplo 465

4-{[4-(1-Etil-pirrolidin-2-il)-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

A 6-iodo-4-[(4-pirrolidin-2-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona (250 mg, 0,54 mmol) e o K_2CO_3 (170 mg, 1,23 mmol) e o EtI (155 mg, 0,99 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 mL) foram agitados à temperatura ambiente durante 2 horas. Após a TLC sugerir que não havia mais material de partida remanescente, a N,N-dimetilformamida é removida através de um processamento aquoso e o produto desejado é isolado através de cromatografia (125 mg, 48%). MS (ESI): 488,0 $(M+1)^{+1}$.

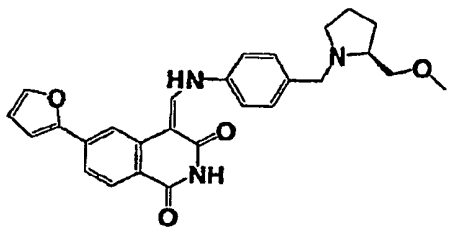


Exemplo 466

6-Furano-2-il-4-{[4-(2-hidroximatil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

A 6-bromo-4-{[4-(2-hidroximatil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona (130 mg, 0,26 mmol) e o 2-furiltributilestanho (270 mg, 0,76 mmol) e o $PdCl_2(PPh_3)_2$ (30 mg) são misturados em N,N-dimetilformamida (4 mL) e desgaseificados. A solução resultante é aquecida a 100°C durante 1 hora. Após a mistura ter

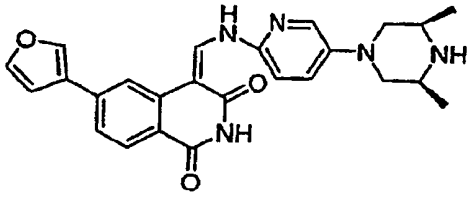
resfriado à temperatura ambiente, a N,N-dimetilformamida é removida e o resíduo é purificado através de cromatografia para fornecer o composto do título (68 mg, 59%). MS (ESI): 444,1 $(M+1)^{+1}$.



Exemplo 467

(4Z)-6-(2-Furil)-4-{[(4-{[(2S)-2-(metoximatil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

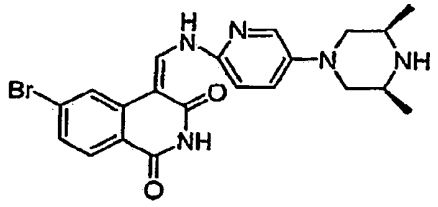
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 136 mg (77% de rendimento) de um sólido amarelo são obtidos partindo de 200 mg (0,39 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-{[(4-{[(2s)-2-(metoximatil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino) metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H-diona, 0,4 mL (1,17 mmol) de 2-(tributiltsanil) furano e 40 mg (0,059 mmol) de trans-Diclorobis (trifenilfosfino) paládio (II): pf 159-160°C; MS (ESI) *m/z* 458,1 (M+H).



Exemplo 468

(4Z)-4-[({5-[(3R,5S)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il]piridin-2-il}amino)metileno]-6-(3-furil) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

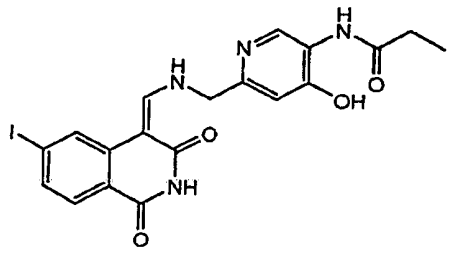
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(3-furil)-4-({[6-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-3-'il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 500 mg (47% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo partindo de 500 mg (1,09 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-[({5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]piridin-2-il}amino) metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e do ácido 3-furano borônico 245 mg, (2,19 mmoles).; pf 230-231°C; MS (ESI) *m/z* 444,0 $(M+1)^+$



Exemplo 469

(4Z)-6-Bromo-4-[({5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il] piridin-2-il}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

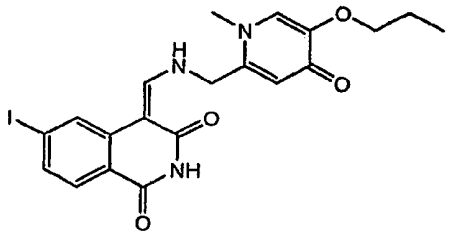
Utilizando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 1,1 mg (58% de rendimento) é obtido na forma de um sólido marrom partindo de 1,2 g (4,25 mmoles) de (4*E*)-6-bromo-4-(metoximatileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 880,0 mg (4,25 mmoles) de 5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]piridin-2-il}amina; pf 245-246°C. MS (ESI) *m/z* 456,0 $(M+1)^+$



Exemplo 470

N-(4-Hidróxi-6-{[(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-piridin-3-il)-propionamida

Uma mistura de 4-{[(5-Amino-4-hidróxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona (332 mg, 0,761 mmol), 6 mL de dimetilacetamida é agitada, então o cloreto de propionila (705 mg, 7,61 mmoles) é adicionado e a mistura de reação agitada durante uma hora. A mistura de reação é evaporada até a secura e então agitada durante a noite com uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, o sólido é filtrado, lavado bem com água e seco para fornecer um sólido amarelo, 46 mg, (11%); pf. 210-18°C dec; MS (ES+): m/z 492,9 (M + H).

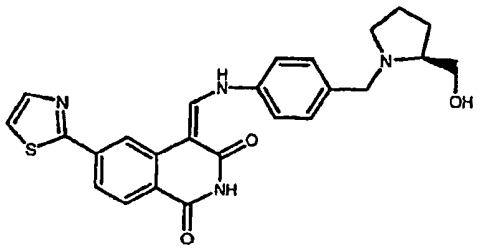


Exemplo 471

6-Iodo-4-{[(1-metil-4-oxo-5-propóxi-1,4-diidro-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Uma mistura de 2-aminometil-1-metil-5-propóxi-1H-piridin-4-ona (196 mg, 1,0 mmol), 10 mL de N,N-dimetilformamida é agitada, a 4-metoximatileno-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona (329 mg, 1,0 mmol) é adicionada e a mistura de reação agitada durante uma hora. A mistura de reação é evaporada até a secura, triturada com 5% de metanol em clorofórmio, lavada por filtração com 5% de metanol em clorofórmio fresco, lavada com acetonitrila e seca para

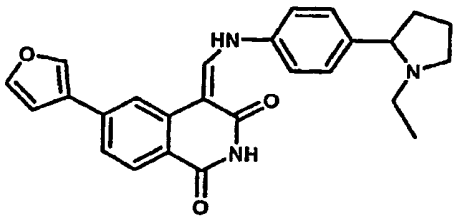
fornecer um sólido esbranquiçado, 124 mg, (24%); pf. 176-96°C dec; MS (ES+): m/z 494,0 (M + H).



Exemplo 472

4-{[4-(2-Hidroximatil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-tiazol-2-il-4H-isoquinolina-1,3-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 4-{[4-(2-Hidroximatil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-tiofen-2-il-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido partindo de 6-Bromo-4-{[4-(2-hidroximatil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona (166 mg, 0,33 mmol), cloreto de 2-tiazolil zinco (3,6 mL, solução a 0,5 M em THF, 1,8 mmol) em 21% de rendimento na forma de um sólido amarelo: MS (ESI): 461,1 $(M+1)^{+1}$.

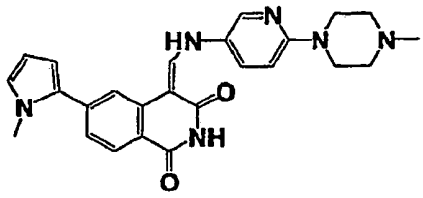


Exemplo 473

4-{[4-(1-Etil-pirrolidin-2-il)-fenilamino]-metileno}-6-furano-3-il-4H-isoquinolina-1,3-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 4-{[4-(2-Hidroximatil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-tiofen-3-il-4H-isoquinolina-1,3-diona, o

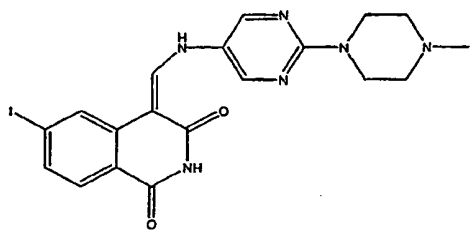
composto do título é obtido partindo de 4-{[4-(1-Etil-pirrolidin-2-il)-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona (90 mg, 0,18 mmol), ácido 3-furil borônico (90 mg, 0,70 mmol) em 65% de rendimento na forma de um sólido amarelo: MS (ESI): 428,1 $(M+1)^{+1}$.



Exemplo 474

(4Z)-4-({[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)-6-(1-metil-1H-pirrol-2-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

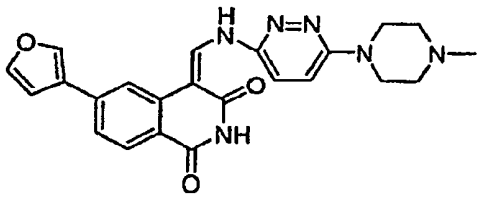
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (41), 79 mg (40% de rendimento) de um sólido amarelo são obtidos partindo de 200 mg (0,45 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-'il]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona 330 mg (0,45 mmol), 2-(tributiltsanil) tiazol e 50 mg (0,90 mmol) de trans-Diclorobis (trifenilfosfino) paládio (II): pf 216-217°C; MS (ESI) *m/z* 443,1 (M+H).



Exemplo 475

(4Z)-6-Iodo-4-({[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

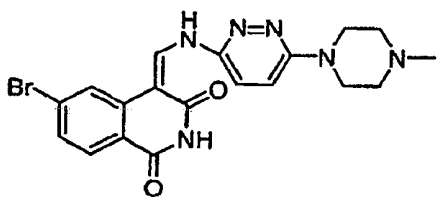
Uma solução em N,N-dimetilformamida (1,6 mL) de 6-iodo-4-metoximatileno-4*H*-isoquinolina-1,3-diona (254 mg, 0,77 mmol) e 2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-ilamina (157 mg, 0,813 mmol) é aquecida a 90°C durante 40 min. Após resfriar no refrigerador, o precipitado é coletado e lavado com N,N-dimetilformamida e éter para fornecer 259 mg (65%) do composto do título na forma de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 491 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 476

(4Z)-6-(3-Furil)-4-({[6-(4-metilpiperazin-1-il) piridazin-3-il]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

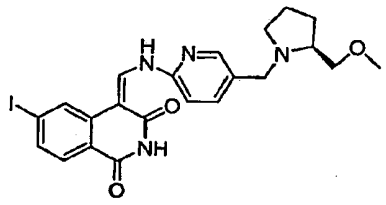
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de '(4Z)-6-(3-furil)-4-({[6-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-3-'il]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 90 mg (23% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo partindo de 400 mg (0,9 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[6-(4-metilpiperazin-1-il) piridazin-3-il]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e ácido furano borônico 252 mg, (2,25 mmoles).; pf 275-276°C; MS (ESI) *m/z* 431,1 $(M+1)^{+}$



Exemplo 477

(4Z)-6-Bromo-4-({[6-(4-metilpiperazin-1-il) piridazin-3-il]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

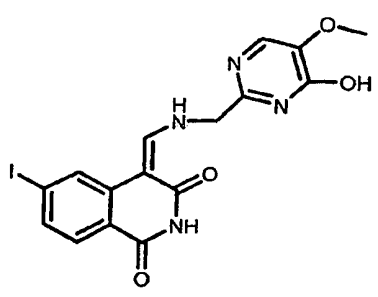
Utilizando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 700 mg (89% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo partindo de 500 g (1,77 mmol) de (4*E*)-6-bromo-4-(metoximatileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 342,0 mg (1,77 mmol) de [6-(4-metilpiperazin-1-il) piridazin-3-il]amina; pf 245-246°C. MS (ESI) *m/z* 445,0 $(M+1)^+$



Exemplo 478

(4Z)-6-Iodo-4-{[(5-{[(2S)-2-(metoximatil)pirrolidin-1-il]metil}piridin-2-il)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

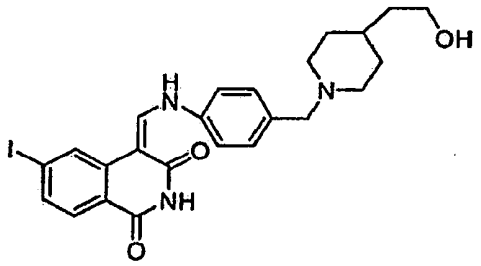
Utilizando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 30 mg (11% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo partindo de 170 g (0,52 mmol) de (4*E*)-6-iodo-4-(metoximatileno) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 137,2 mg (0,62 mmol) de (5-{[(2S)-2-(metoximatil)pirrolidin-1-il]metil}piridin-2-il) amina; pf 185-186°C. MS (ESI) *m/z* 519,0 $(M+1)^+$



Exemplo 479

4-{[(4-Hidróxi-5-metóxi-pirimidin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

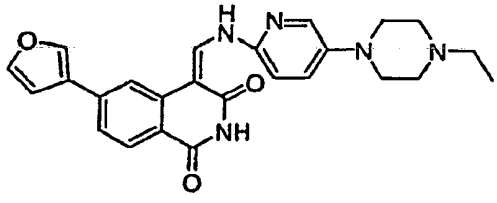
O 2-aminometil-5-metóxi-pirimidin-4-ol (10 mg, 0,064 mmol) e a 6-iodo-4-metoximatileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (50 mg, 0,15 mmol) em N,N-dimetilformamida (3 mL) são agitados à temperatura ambiente durante 1 hora. A N,N-dimetilformamida é então removida e resíduo purificado para fornecer o composto do título (10 mg, 34%). MS (ESI): 453 $(M+1)^{+1}$.



Exemplo 480

(4Z)-4-{[(4-{[4-(2-Hidroxietil) piperidin-1-il]metil}fenil) amino] metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

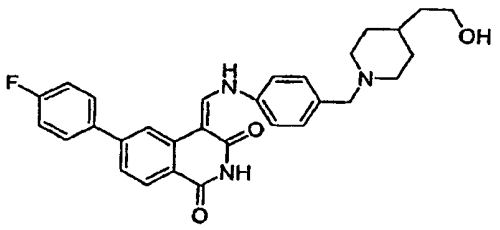
Utilizando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 135 mg (42% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo partindo de 200 g (0,61 mmol) de (4*E*)-6-iodo-4-(metoximatileno) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 145 mg (0,61 mmol) de 4-(2-hidroxietil) piperidin-1-il]metil}fenil) amina; pf 223-224°C. MS (ESI) *m/z* 532,0 $(M+1)^{+}$



Exemplo 481

(4Z)-4-({[5-(4-Etilpiperazin-1-il) piridin-2-il]amino} metileno)-6-(3-furil) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

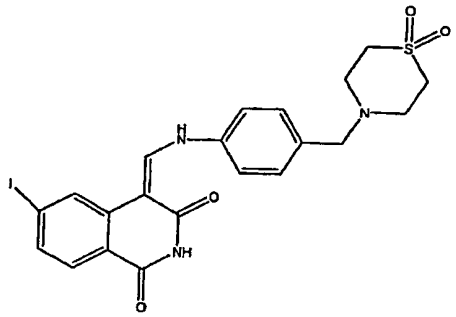
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de '(4Z)-6-(3-furil)-4-({[6-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-3-'il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 220 mg (45% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo partindo de 500 mg (1,1 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-({[5-(4-etilpiperazin-1-il) piridin-2-il]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e do ácido furano borônico 246 mg, (2,2 mmol); pf 256-257°C. MS (ESI) *m/z* 444,1 $(M+1)^+$



Exemplo 482

(4Z)-6-(4-Fluorofenil)-4-{[(4-{[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

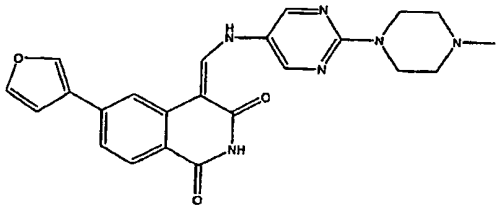
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de '(4Z)-6-(4-fluorofenil)-4-({[4-(piperidin-1-'ilmetil) fenil]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 141 mg (27% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo partindo de 500 mg (1,03 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-{[(4-{[4-(2-hidroxietil) piperidin-1-il]metil}fenil) amino] metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e do ácido 4-fluro-fenil borônico 289 mg, (2,06 mmol); pf 202-203°C. MS (ESI) *m/z* 500, $(M+1)^+$



Exemplo 483

4-{[4-(1,1-Dioxo-1-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 6-Bromo-4-[(4-piridin-4-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido partindo de 4-(4-Amino-benzil)-tiomorfolino 1,1-dióxido (85 mg, 0,35 mmol), 6-iodo-4-metoximatileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (102 mg, 0,31 mmol) em 82% de rendimento na forma de um sólido amarelo: MS (ESI): 535,9 $(M-1)^{-1}$.

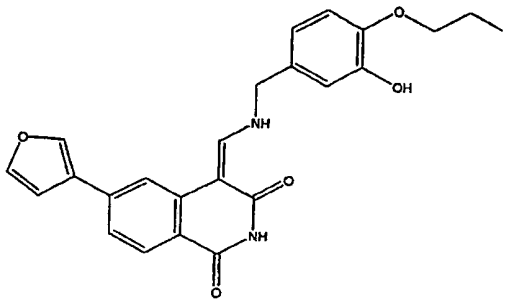


Exemplo 484

(4Z)-6-(3-Furil)-4-({[2-(4-metilpiperazin-1-il) pirimidin-5-il]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

A (4Z)-6-iodo-4-({[2-(4-metilpiperazin-1-il) pirimidin-5-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (73,5 mg, 0,15 mmol) é misturada com ácido 3-furanoborônico (33 mg, 0,3 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (20,6 mg, 0,022 mmol) e carbonato de césio (98 mg, 0,3 mmol). Após os sólidos serem desgaseificados, a N,N-dimetilformamida (1,05 mL) e o P(t-

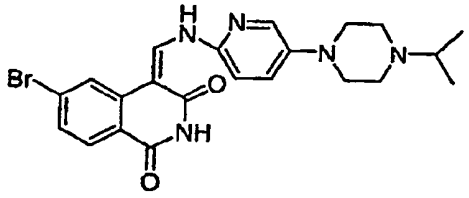
Bu)3 (9,1 mg, 0,045 mmol) foram adicionados. A mistura é aquecida a 100° C durante 55 min, diluída com cloreto de metileno e filtrada. O filtrado é evaporado até a secura e purificado por cromatografia em coluna para fornecer 36 mg (55%) do composto do título na forma de um sólido amarelo. MS (ESI) *m/z* 431 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 485

(4Z)-6-(3-Furil)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil) amino] metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

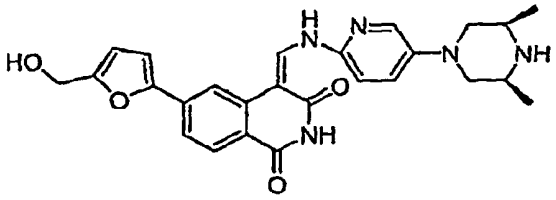
A (4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (110 mg, 0,255 mmol) é misturada com ácido 3-furanoborônico (58 mg, 0,51 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (35 mg, 0,038 mmol) e carbonato de césio (166 mg, 0,51 mmol). Após os sólidos serem desgaseificados, a N,N-dimetilformamida (1,7 mL) e o $P(t\text{-}Bu)_3$ (15,5 mg, 0,077 mmol) foram adicionados. A mistura é aquecida a 100°C durante 1 h, diluída com cloreto de metileno e filtrada. O filtrado é evaporado até a secura e purificado por cromatografia em coluna para fornecer 8,5 mg (8%) do composto do título na forma de um sólido branco. MS (ESI) *m/z* 417, 419 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 486

(4Z)-6-Bromo-4-({[5-(4-isopropilpiperazin-1-il) piridin-2-il]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 650 mg (65% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido marrom partindo de 600 mg (2,13 mmoles) de (4*E*)-6-bromo-4-(metoximatileno) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 468 mg (2,13 mmoles) de [5-(4-isopropilpiperazin-1-il) piridin-2-il]amina; pf 223-224°C. MS (ESI) *m/z* 472,0 $(M+1)^+$

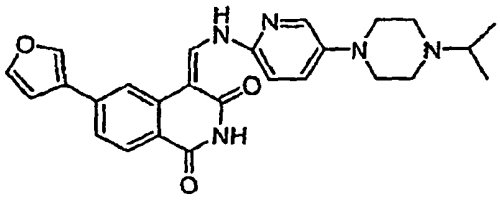


Exemplo 487

(4Z)-4-[({6-[(3R,5S)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il]piridin-3-il}amino)metileno]-6-[5-(hidroximatil)-2-furil]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

Uma quantidade de 100 mg (0,22 mmol) de (4Z)-4-[({6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]piridin-3-il}amino) metileno]-6-)-[2-furanoaldeído]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e 10% de Pd/C foram dissolvidos em 1:1 metanol:*N,N*-dimetilformamida (20 mL) e hidrogenados a 0,27 MPa (40 psi) durante 2 horas. Após a filtração do paládio, a mistura é evaporada e o produto desejado cristalizado partindo de

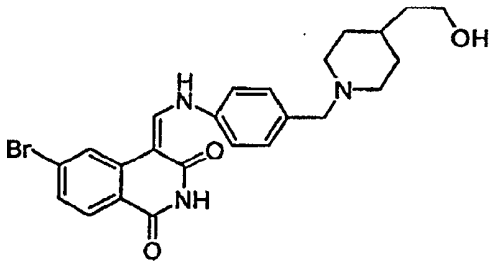
acetonitrila para fornecer 60 mg (60% de rendimento) de um sólido amarelo; pf 253-254°C; MS (ESI) *m/z* 474,1 $(M+1)^+$



Exemplo 488

(4Z)-6-(3-Furil)-4-({[5-(4-isopropilpiperazin-1-il) piridin-2-il]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de '(4Z)-6-(3-furil)-4-({[6-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-3-'il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 260 mg (67% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo partindo de 400 mg (0,85 mmol) de (4Z)-4-({[5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino}metileno)-6-(3-furil) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e ácido furano borônico 190,2 mg, (1,7 mmol); pf 278-279°C. MS (ESI) *m/z* 458,1 $(M+1)^+$

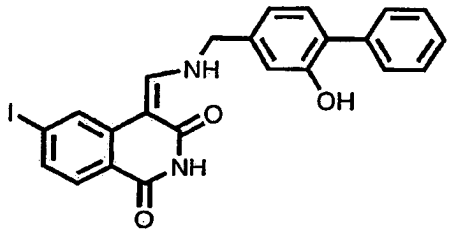


Exemplo 489

(4Z)-6-Bromo-4-{[(4-{[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

Utilizando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 950 mg (92% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo partindo de 600 g (2,13 mmoles) de (4*E*)-6-bromo-4-(metoximatileno) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-

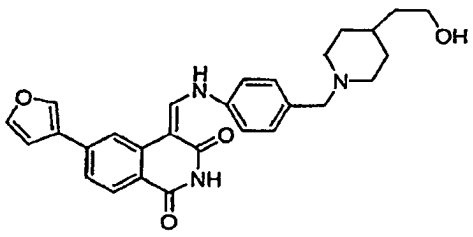
diona e 500 mg (2,13 mmoles) de 4-(2-hidroxietil) piperidin-1-il]metil}fenil) amina; pf 200-201°C. MS (ESI) *m/z* 486,2 $(M+1)^+$



Exemplo 490

4-{[(2-Hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

O 4-aminometil-bifenil-2-ol (80 mg, 0,4 mmol) e a 6-iodo-4-metoximatileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (110 mg, 0,34 mmol) são agitados em N,N-dimetilformamida (5 mL). Depois disso a N,N-dimetilformamida é removida a vácuo e o resíduo é triturado com MeOH. O precipitado formado dessa maneira é coletado e lavado com MeOH e seco para fornecer o composto do título (151 mg, 89%). MS (ESI): 495,1 $(M-1)^{-1}$.

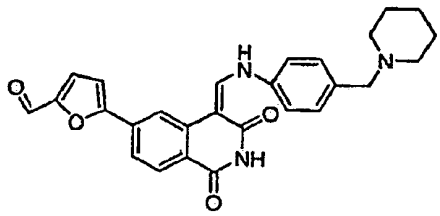


Exemplo 491

(4Z)-6-(3-Furil)-4-{[(4-{[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de '(4Z)-6-(4-fluorofenil)-4-({[4-(piperidin-1-'ilmetil) fenil]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 210 mg (43% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido

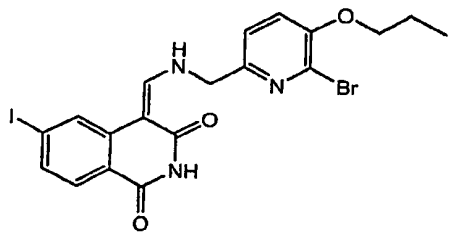
amarelo partindo de 500 mg (1,03 mmol) de (4Z)-6-bromo-4-{[(4-{[4-(2-hidroxietil) piperidin-1-il]metil}fenil) amino] metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e ácido 3-furano borônico 288 mg, (2,6 mmoles); pf 152-153°C. MS (ESI) *m/z* 456,1 $(M+1)^+$



Exemplo 492

5-[(4Z)-1,3-Dioxo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil) fenil]amino} metileno)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]-2-furaldeído

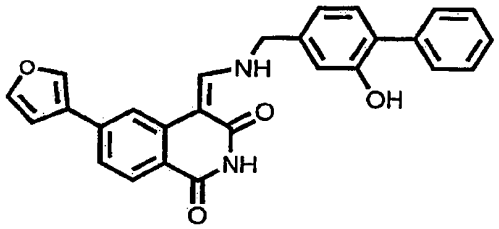
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de '(4Z)-6-(4-fluorofenil)-4-({[4-(piperidin-1-'ilmetil) fenil]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 310 mg (43% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo partindo de 720 mg (1,64 mmol) de 4Z)-6-bromo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e do ácido 5-formil-2-furilborônico 459 mg, (3,28 mmoles); pf 173-174°C. MS (ESI) *m/z* 472,0 $(M+1)^+$



Exemplo 493

(Z)-4-(((6-Bromo-5-propoxipiridin-2-il)metilamino)metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

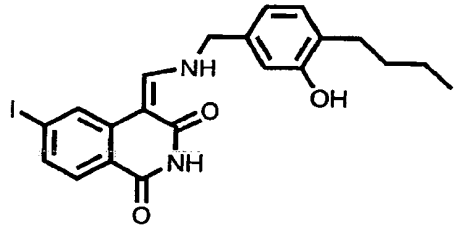
Uma mistura de (E)-6-iodo-4-(metoximatileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (329 mg, 1,0 mmol), dimetil-formamida (8 mL) e (6-bromo-5-propoxipiridin-2-il) metanamina (245 mg, 1,0 mmol) é agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A mistura de reação é diluída com acetonitrila, filtrada, lavada com acetonitrila fresca e seca para fornecer um sólido amarelo, 434 mg, (80%), pf 251-3°C dec; MS (ES-): m/z 540,2 (M-H).



Exemplo 494

6-Furano-3-il-4-{[(2-hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

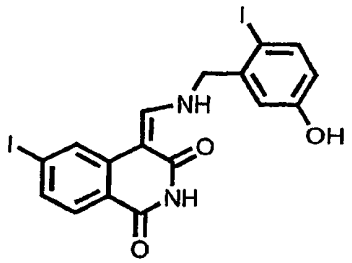
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de 4-{[4-(2-Hidroximatil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-tiofen-3-il-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido partindo de 4-{[(2-Hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona (75 mg, 0,15 mmol) e do ácido 3-furilborônico (50 mg, 0,39 mmol) na forma de um sólido amarelo em 76% de rendimento. MS (ESI): 435,3 $(M-1)^{-1}$.



Exemplo 495

4-[(4-Butil-3-hidróxi-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

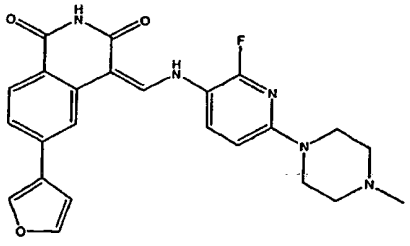
Seguindo o mesmo procedimento para a preparação de 4-{[(2-Hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é preparado partindo de 6-iodo-4-metoximatileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (85 mg, 0,26 mmol) e 5-Aminometil-2-butil-fenol (54 mg, 0,3 mmol) em 65% de rendimento: MS (ESI): 475,2 $(M-1)^{-1}$.



Exemplo 496

4-[(5-Hidróxi-2-iodo-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

Seguindo o mesmo procedimento para a preparação de 4-{[(2-Hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é preparado partindo de 6-iodo-4-metoximatileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (100 mg, 0,30 mmol) e 3-Aminometil-4-iodo-fenol (80 mg, 0,32 mmol) em 73% de rendimento: MS (ESI): 545,0 $(M-1)^{-1}$.



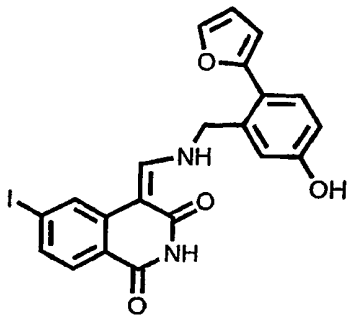
Exemplo 497

(4*Z*)-4-({[2-Fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)-6-(3-furil)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

Uma suspensão de (4*Z*)-4-({[2-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona (0,10 g, 0,20 mmol), ácido 3-furanoborônico (55 mg, 0,50 mmol), tris (dibenzilidenoacetona) dipaládio (0) (27 mg, 0,03 mmol) e carbonato de césio (0,13 g) em N,N-dimetilformamida (2 mL) é aquecida em um banho de óleo a 120 °C durante 10 minutos. O tri-tert-butilfosfino (solução a 20 mg/mL em N,N-dimetilformamida, 0,50 mL, 10 mg, 0,05 mmol) é adicionado e a mistura mantida sob agitação no banho de óleo durante uma hora. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura de reação é diluída com clorofórmio e lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada. A camada orgânica é concentrada sob pressão reduzida e purificada através de HPLC em fase inversa para fornecer (4*Z*)-4-({[2-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)-6-(3-furil) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona•3 sal do ácido trifluoroacético (53 mg, 34%). MS (ES^+): 448,3 $(M+H)^+$

Exemplo 498

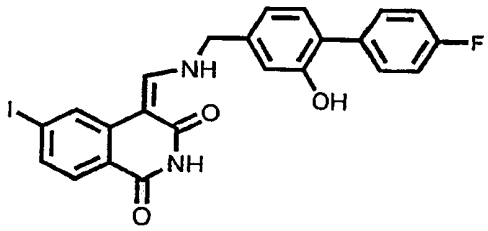
Como citado, os Exemplos 497 e 498 são obtidos da mesma maneira. A única diferença e seu número de batelada. Uma vez que a segunda batelada é mais pura que a primeira batelada, favor utilizar os dados biológicos provenientes da segunda batelada.



Exemplo 499

4-[(2-Furano-2-il-5-hidróxi-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

Seguindo o mesmo procedimento para a preparação de 4-{[(2-Hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é preparado partindo de 6-iodo-4-metoximatileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (100 mg, 0,30 mmol) e 3-Aminometil-4-furano-2-il-fenol (material bruto proveniente da reação anterior em 56% de rendimento: MS (ESI): 485,1 $(M-1)^{-1}$.

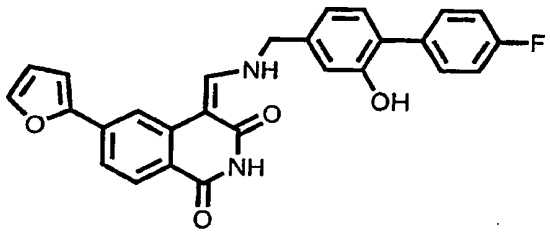


Exemplo 500

4-{[(4'-Fluoro-2-hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona:

Seguindo o mesmo procedimento para a preparação de 4-{[(2-Hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona-2, o composto do título é preparado partindo de 6-iodo-4-metoximatileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (90 mg, 0,27 mmol) e 4-Aminometil-4'-fluoro-bifenil-2-

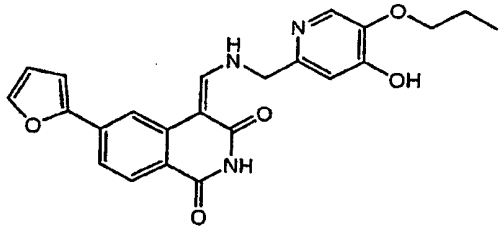
ol (66 mg, 0,3 mmol) em 60% de rendimento: MS (ESI): 513,1 $(M-1)^{-1}$.



Exemplo 501

4-{[(4'-Fluoro-2-hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-furano-2-il-4H-isoquinolina-1,3-diona

Seguindo o mesmo procedimento para a preparação de 4-{[(2-Hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é preparado partindo de 6-Furano-2-il-4-metoximatileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (40 mg, 0,15 mmol) e 4-Aminometil-4'-fluoro-bifenil-2-ol (33 mg, 0,15 mmol) em 62% de rendimento: MS (ESI): 453,2 $(M-1)^{-1}$.

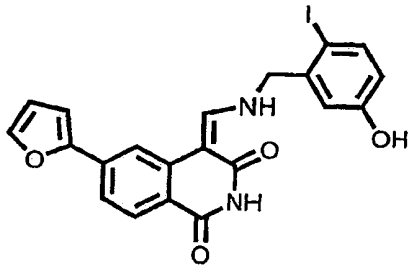


Exemplo 502

6-Furano-2-il-4-{[(4-hidróxi-5-propóxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Uma mistura de 2-aminometil-5-propóxi-piridin-4-ol (73 mg, 0,40 mmol), 5 mL de N,N-dimetilformamida é agitada, então a 4-metoximatileno-6-(furano-2-il)-4H-isoquinolina-1,3-diona (108 mg, 0,40 mmol) é adicionada e a mistura de reação agitada durante uma hora. A mistura de reação é

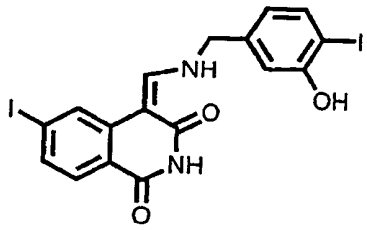
evaporada até a secura, triturada com 5% de metanol em clorofórmio, lavada por filtração com 5% de metanol em clorofórmio fresco, lavada com acetonitrila e seca para fornecer um sólido amarelo pálido, 139 mg, (83%); pf. 288-90°C dec; MS (ES+): m/z 420,2 (M + H).



Exemplo 503

6-Furano-2-il-4-[(5-hidróxi-2-iodo-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

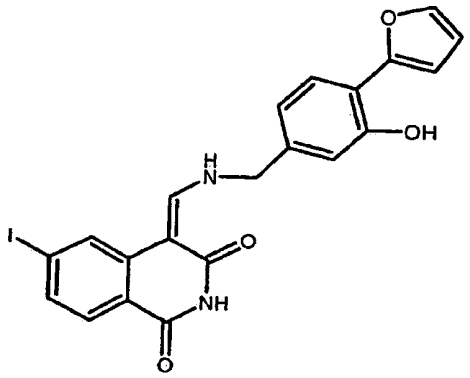
Seguindo o mesmo procedimento para a preparação de 4-{[(2-Hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é preparado partindo de 6-Furano-2-il-4-metoximatileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (400 mg, 1,5 mmol) e 3-Aminometil-4-iodo-fenol (400 mg, 1,61 mmol) em 77% de rendimento: MS (ESI): 485,1 $(M-1)^{-1}$.



Exemplo 504

4-[(3-Hidróxi-4-iodo-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

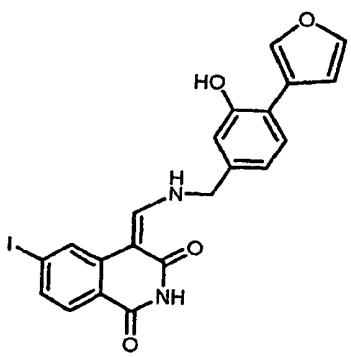
Seguindo o mesmo procedimento para a preparação de 4-{[(2-Hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é preparado partindo de 6-Furano-2-il-4-metoximatileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (60 mg, 0,22 mmol) e 5-Aminometil-2-iodo-fenol (58 mg, 0,23 mmol) em 80% de rendimento: MS (ESI): 485,1 $(M-1)^{-1}$.



Exemplo 505

4-[(4-Furano-2-il-3-hidróxi-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

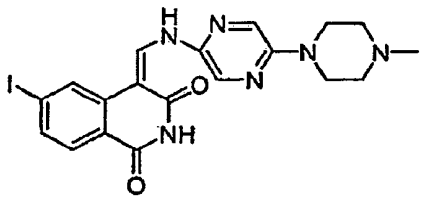
Seguindo o mesmo procedimento para a preparação de 4-{[(2-Hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é preparado partindo de 6-iodo-4-metoximatileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (80 mg, 0,24 mmol) e 5-Aminometil-2-furano-3-il-fenol (50 mg, 0,26 mmol) em 53% de rendimento: MS (ESI): 485,1 $(M-1)^{-1}$.



Exemplo 506

4-[(4-Furano-3-il-3-hidróxi-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

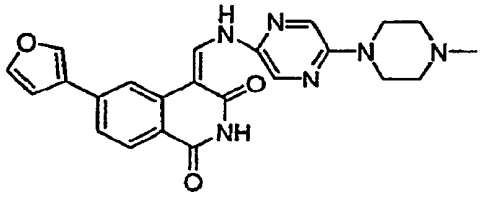
Seguindo o mesmo procedimento para a preparação de 4-{[(2-Hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é preparado partindo de 6-iodo-4-metoximatileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (85 mg, 0,26 mmol) e 5-Aminometil-2-furano-3-il-fenol em 56% de rendimento: MS (ESI): 487,1 $(M+1)^{+1}$.



Exemplo 507

(4Z)-6-Iodo-4-({[5-(4-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-il]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

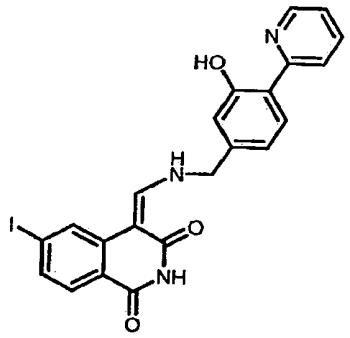
Utilizando o procedimento descrito para a preparação do exemplo 14, 280 mg (57% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido marrom partindo de 330 g (1,03 mmol) de (4*E*)-6-iodo-4-(metoximatileno) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 200 mg (1,03 mmol) de [5-(4-metilpiperazin-1-il) pirazin-2-il]amina; pf 238-239°C. MS (ESI) *m/z* 491,1 $(M+1)^{+}$



Exemplo 508

(4Z)-6-(3-Furil)-4-({[5-(4-metilpiperazin-1-il) pirazin-2-il]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona:

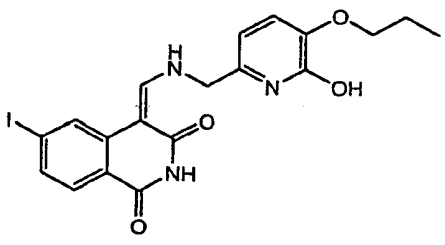
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de '(4Z)-6-(3-furil)-4-({[6-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-3-'il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 40 mg (23% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo partindo de 500 mg (0,41 mmol) de (4Z)-6-iodo-4-({[5-(4-metilpiperazin-1-il) pirazin-2-il]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e do ácido furano borônico 114 mg, (1,02 mmol).; pf 226 -227°C. MS (ESI) *m/z* 431,1 $(M+1)^+$



Exemplo 509

4-[(3-Hidróxi-4-piridin-2-il-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

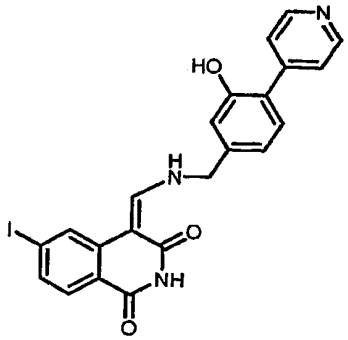
Seguindo o mesmo procedimento para a preparação de 4-{[(2-Hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é preparado partindo de 6-iodo-4-metoximatileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (98 mg, 0,30 mmol) e 5-Aminometil-2-piridin-2-il-fenol (60 mg, 0,30 mmol) em 57% de rendimento: MS (ESI): 498,1 $(M+1)^{+1}$.



Exemplo 510

4-{[(6-Hidróxi-5-propóxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

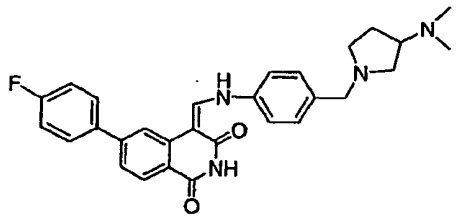
Uma mistura de 6-aminometil-3-propóxi-piridin-2-ol (91 mg, 0,50 mmol), 7 mL de N,N-dimetilformamida é agitada, então a 4-metoximatileno-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona (165 mg, 0,50 mmol) é adicionada e a mistura de reação agitada durante 4 horas. A mistura de reação é evaporada até a secura, triturada com 5% de metanol em clorofórmio, lavada por filtração com 5% de metanol em clorofórmio fresco, lavada com acetonitrila e seca para fornecer um sólido bege, 152 mg, (63%);m.p. 275-81°C dec; MS (ES+): m/z 478,1 (M+H).



Exemplo 511

4-[(3-Hidróxi-4-piridin-4-il-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

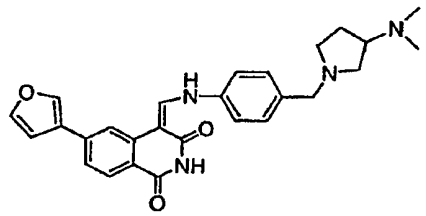
Seguindo o mesmo procedimento para a preparação de 4-{[(2-Hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é preparado partindo de 6-iodo-4-metoximatileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (50 mg, 0,15 mmol) e 5-Aminometil-2-piridin-2-il-fenol (40 mg, 0,20 mmol) em 40% de rendimento: MS (ESI): 498,1 $(M+1)^{+1}$.



Exemplo 512

(4Z)-4-{[(4-{[3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil}fenil) amino]metileno}-6-(4-fluorofenil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de '(4Z)-6-(3-furil)-4-({[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-'il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 65 mg (16% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo partindo de 400 mg (0,85 mmol) de (4Z)-4-{[(4-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil}fenil) amino] metileno}-6-bromoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e do ácido 4-flurofenil borônico 298 mg, (2,13 mmoles); pf 95-96°C. MS (ESI) *m/z* 485,3 $(M+1)^+$

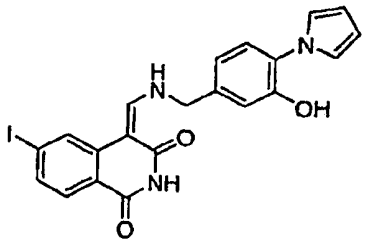


Exemplo 513

(4Z)-4-{[(4-{[3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil}fenil) amino] metileno}-6-(3-furil) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de '(4Z)-6-(3-furil)-4-({[6-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-3-'il]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, 90 mg (19% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido amarelo partindo de 500 mg (1,07 mmol) de (4Z)-4-{[(4-{[3-

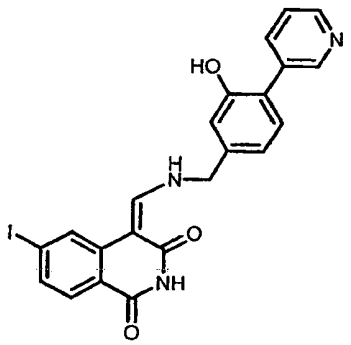
(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil}fenil) amino] metileno}-6-bromoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e do ácido 3-furano borônico 305 mg, (2,9 mmoles). MS (ESI) *m/z* 457,0 $(M+1)^+$



Exemplo 514

(4Z)-4-({[3-Hidróxi-4-(1H-pirrol-1-il)benzil]amino} metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

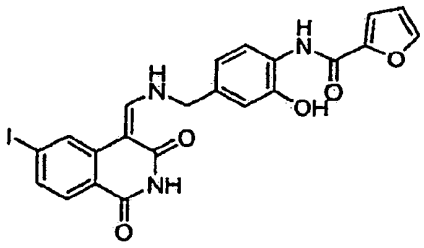
Uma mistura de (4Z)-4-{[(4-amino-3-hidroxibenzil) amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (300 mg, 0,67 mmol), 2,5-dimetoxitetraidrofurano (182,2 mg 1,4 mmol) e cloridrato de 4-cloropiridina (101 mg, 0,67 mmol) foi colocada em um frasco e a *N,N*-dimetilformamida (5 mL) é adicionada. A mistura é então colocada em um banho de óleo pré-aquecido a 80°C durante 2 horas. Após o resfriamento, todo o solvente é evaporado. O sólido marrom é agitado em água e lavado com éter para fornecer o produto na forma de um sólido marrom 85 mg (25% de rendimento); pf 230-231°C. MS (ESI) *m/z* 484,1 (M-1).



Exemplo 515

4-[(3-Hidróxi-4-piridin-3-il-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

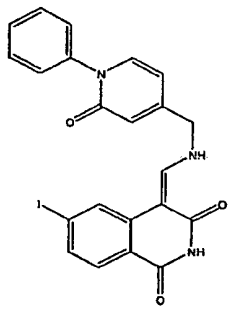
Seguindo o mesmo procedimento para a preparação de 4-{[(2-Hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é preparado partindo de 6-iodo-4-metoximatileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (50 mg, 0,15 mmol) e 5-Aminometil-2-piridin-2-il-fenol (53 mg, 0,27 mmol) em 76% de rendimento: MS (ESI): 498,0 $(M+1)^{+1}$.



Exemplo 516

N-[2-Hidróxi-4-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil) fenil]-2-furamida

Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (exemplo 69), 120 mg (50% de rendimento) do sólido marrom são obtidos partindo de 150 mg (0,46 mmol) de (4Z)-4-{[(4-amino-3-hidroxibenzil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona e cloreto de 2-furoíla 600 mg (4,6 mmoles); pf 229-230°C. MS (ESI) *m/z* 528,1 (M-1).



Exemplo 517

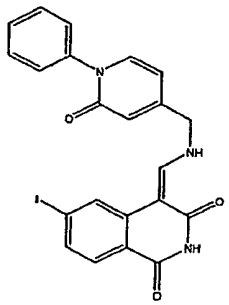
(4*Z*)-6-Iodo-4-({[(2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridin-4-il) metil]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A uma solução de 4-aminometil-1H-piridin-2-ona hidrocloreto em dioxano aquoso a 50% (100 mL) é adicionado o hidróxido de sódio (2,8 g, 69 mmoles), seguido pelo di-*tert*-butildicarbonato (5,0 g, 23 mmoles). Após agitar durante a noite à temperatura ambiente, a mistura é neutralizada com solução de bissulfato de potássio aquosa a 5%. A mistura é extraída quatro vezes com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos em sulfato de magnésio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. Uma amostra do material bruto é purificada por HPLC em fase inversa para fornecer o (2-oxo-1,2-diidro-piridin-4-ilmetil)-carbamato de *tert*-butila na forma de uma espuma com coloração palha. MS (ES^+): 225,3 $(M+H)^+$

A uma solução de (2-oxo-1,2-diidro-piridin-4-ilmetil)-carbamato de *tert*-butila (0,13 g, 0,58 mmol) em diclorometano (5 mL) é adicionado o trimetilfenilstanano (210 µL, 1,2 mmol), seguido sucessivamente pelo acetato de cobre (II) (0,12 g, 0,64 mmol) e fluoreto de tetra-*n*-butilamônio (solução a 1,0 M em tetraidrofurano, 1,2 mL). A mistura de reação é agitada durante 2 dias à temperatura ambiente e então é extingüida através da adição de amônia metanólica (2 M, 4 mL). A mistura de reação é concentrada e então purificada por cromatografia em sílica gel instantânea (metanol/clorofórmio) para fornecer o (2-oxo-1-fenil-1,2-

diidropiridin-4-ilmetil)-carbamato de *tert*-butila (88 mg, 52%). MS (ES^+): 301,3 $(M+H)^+$

O (2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridin-4-ilmetil)-carbamato de *tert*-butila (83 mg, 0,28 mmol) é tratado com cloreto de hidrogênio a 4 N em dioxano com a finalidade de remover o grupo protetor Boc. O sal de cloridrato de 4-aminometil-1-fenil-1H-piridin-2-ona, obtido após a concentração da mistura de reação, é dissolvido em N,N-dimetilformamida (5mL) e é acoplado à (4E)-6-iodo-4-(metoximatileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (92 mg, 0,28 mmol) na presença de trietilamina (200 μL). Após uma hora, a mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em sílica gel instantânea (metanol/clorofórmio) para fornecer a (4*Z*)-6-iodo-4-({[(2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridin-4-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona na forma de um sólido amarelo pálido (8,8 mg, 6,3%). MS (ES^+): 498,2 $(M+H)^+$



Exemplo 518

(4*Z*)-6-Iodo-4-({[(2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridin-4-il) metil]amino} metileno) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

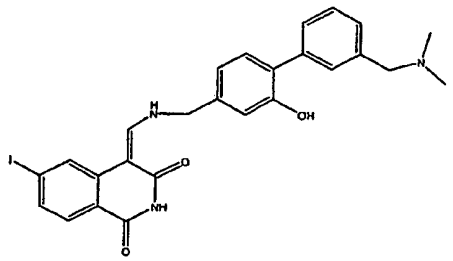
A uma solução de cloridrato de 4-aminometil-1H-piridin-2-ona em dioxano aquoso a 50% (100 mL) é adicionado o hidróxido de sódio (2,8 g, 69 mmoles), seguido pelo di-

tert-butildicarbonato (5,0 g, 23 mmoles). Após agitar durante a noite à temperatura ambiente, a mistura é neutralizada com solução de bissulfato de potássio aquosa a 5%. A mistura é extraída quatro vezes com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos em sulfato de magnésio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. Uma amostra do material bruto é purificada por HPLC em fase inversa para fornecer o (2-oxo-1,2-diidro-piridin-4-ilmetil)-carbamato de *tert*-butila na forma de uma espuma com coloração palha. MS (ES^+): 225,3 $(M+H)^+$

A uma solução de (2-oxo-1,2-diidro-piridin-4-ilmetil)-carbamato de *tert*-butila (0,13 g, 0,58 mmol) em diclorometano (5 mL) é adicionado o trimetilfenilstanano (210 µL, 1,2 mmol), seguido sucessivamente pelo acetato de cobre (II) (0,12 g, 0,64 mmol) e pelo fluoreto de tetra-*n*-butilamônio (solução a 1,0 M em tetraidrofurano, 1,2 mL). A mistura de reação é agitada durante 2 dias à temperatura ambiente e então é extingüida através da adição de amônia metanólica (2 M, 4 mL). A mistura de reação é concentrada e então purificada por cromatografia em sílica gel instantânea (metanol/clorofórmio) para fornecer o (2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridin-4-ilmetil)-carbamato de *tert*-butila (88 mg, 52%). MS (ES^+): 301,3 $(M+H)^+$

O (2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridin-4-ilmetil)-carbamato de *tert*-butila (83 mg, 0,28 mmol) é tratado com cloreto de hidrogênio a 4 N em dioxano com a finalidade de remover o grupo protetor Boc. O sal de cloridrato de 4-aminometil-1-fenil-1H-piridin-2-ona, obtido após a concen-

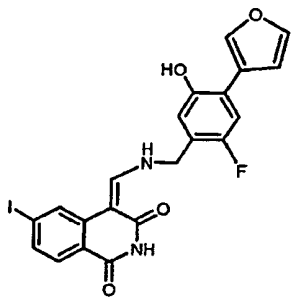
tração da mistura de reação, é dissolvido em N,N-dimetilformamida (5 mL) e é acoplado à (4E)-6-iodo-4-(metoximatileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (92 mg, 0,28 mmol) na presença de trietilamina (200 µL). Após uma hora, a mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em sílica gel instantânea (metanol/clorofórmio) para fornecer a (4*Z*)-6-iodo-4-({[(2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridin-4-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona na forma de um sólido amarelo pálido (8,8 mg, 6,3%). MS (ES^+): 498,2 $(M+H)^+$



Exemplo 519

4-{[(3'-Dimetilaminometil-2-hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

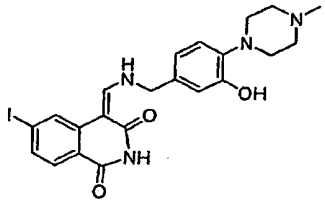
Seguindo o mesmo procedimento para a preparação de 4-{[(2-Hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título (purificado através de cromatografia) é preparado partindo de 6-iodo-4-metoximatileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (50 mg, 0,15 mmol) e 4-aminometil-3'-dimetilaminometil-bifenil-2-ol (50 mg, 0,18 mmol) em 24% de rendimento: MS (ESI): 554,0 $(M+1)^{+1}$.



Exemplo 520

4-[(2-Fluoro-4-furano-3-il-5-hidróxi-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

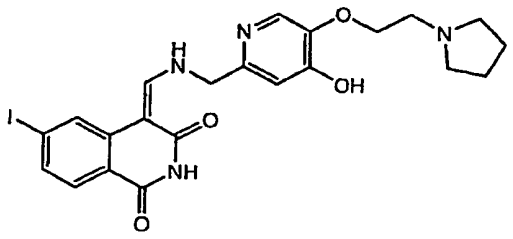
Seguindo o mesmo procedimento para a preparação de 4-{[(2-Hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é preparado partindo de 6-iodo-4-metoximatileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (40 mg, 0,12 mmol) e 4-Aminometil-3'-dimetilaminometil-bifenil-2-ol (26 mg, 0,13 mmol) em 55% de rendimento: MS (ESI): 503,0 $(M-1)^{-1}$.



Exemplo 521

(4Z)-4-({[3-Hidróxi-4-(4-metilpiperazin-1-il) benzil]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

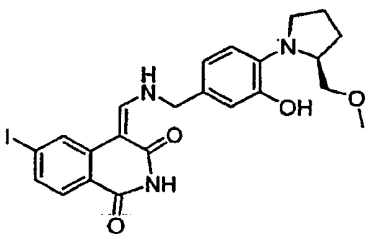
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (exemplo 69), 100 mg (64% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido cor-de-laranja partindo de 100 mg (0,46 mmol) de (4*E*)-6-iodo-4-(metoximatileno) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e [3-hidróxi-4-(4-metilpiperazin-1-il) benzil]amina 221,3 mg (1,0 mmol); pf 180-181°C. MS (ESI) *m/z* 519,1 (M+1).



Exemplo 522

4-({[4-Hidróxi-5-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-piridin-2-ilmetil]-amino}-metileno)-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

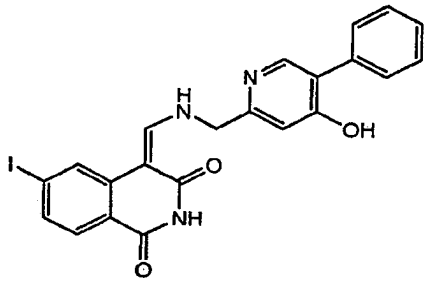
Uma mistura de 2-aminometil-5-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-piridin-4-ol (237 mg, 1,0 mmol), 3 mL de N,N-dimetilformamida é agitada, então a 4-metoximatileno-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona (329 mg, 1,0 mmol) é adicionada e a mistura de reação agitada durante uma hora. A mistura de reação é evaporada até a secura, coletada em metanol e purificada por HPLC (acetonitrila/água sem ácido trifluoroacético); as frações pertencentes ao pico do produto (que é determinado por MS) foram evaporadas e ainda possuíam impurezas. Estas são novamente purificadas por HPLC (acetonitrila água com ácido trifluoroacético a 0,2%). O produto é isolado por evaporação a vácuo para fornecer um sólido amarelo-cor-de-laranja assumido como sendo o sal do ácido bis trifluoroacético, 30 mg, (4%); MS (ES+): m/z 535,1 (M+H).



Exemplo 523

(4Z)-4-[({3-Hidróxi-4-[(2S)-2-(metoximatil) pirrolidin-1-il] benzil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

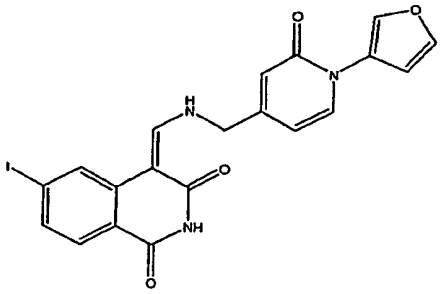
Utilizando o procedimento descrito para a preparação de (exemplo 69), 45 mg (28% de rendimento) são obtidos na forma de um sólido púrpura partindo de 100 mg (0,46 mmol) de (4*E*)-6-iodo-4-(metoximatileno) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona e 3-hidróxi-4-[(2S)-2-(metoximatil) pirrolidin-1-il]benzil}amina (excesso); pf 120-121°C. MS (ESI) *m/z* 534,1 (M+1).



Exemplo 524

(4Z)-{[(4-Hidróxi-5-fenil-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

Uma quantidade de 64 mg (0,33 mmol) de 2-amino-metil-5-fenil-piridin-4-ol, é suspensa em N,N-dimetilformamida (3 mL), seguida pela adição de 110 mg (0,33 mmol) de (4E)-6-iodo-4-(metoximatileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona. Após a mistura ser agitada à temperatura ambiente durante 6 horas, o sólido é filtrado e lavado várias vezes com N,N-dimetilformamida, então éter e seco para fornecer 89 mg do exemplo 524 na forma de um sólido bege claro (53% de rendimento); pf 292-3°C dec, dados de MS ES(+) 498,1 m/e.



Exemplo 525

(4*Z*)-4-[({[1-(3-Furil)-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il]metil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

Uma mistura de 2-hidróxi-4-metilpiridina (0,66 g, 6,0 mmoles), 3-bromofurano (1,7 g, 12 mmoles), iodeto de cobre (I) (0,11 g, 0,60 mmol) e carbonato de potássio (0,84 g, 6,0 mmoles) em N,N-dimetilformamida (12 mL) foi aquecida a 180 °C durante 2 horas em um reator de microondas de 300 W. A mistura de reação completada é diluída com uma solução aquosa de hidróxido de amônio a 10% e extraída 3x com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secos em sulfato de magnésio anidro e concentrados sob pressão reduzida para fornecer a 1-furano-3-il-4-metil-1H-piridin-2-ona (0,65 g, 62%). LC/MS (ES^+): 176,1 $(M+H)^+$

Uma mistura de 1-furano-3-il-4-metil-1H-piridin-2-ona (3,7 g, 21 mmoles), *tert*-butoxibis (dimetilamino)metano (11 g, 63 mmoles) e N,N-dimetilformamida (4 mL) é aquecida em um banho de óleo a 150°C durante 2 ½ horas e então concentrada até a secura sob pressão reduzida. É assumido um rendimento quantitativo de 4-(2-dimetilamino-vinil)-1-furano-3-il-1H-piridin-2-ona e o material é utilizado sem purificação adicional. MS (ES^+): 231,3 $(M+H)^+$

A uma solução de 4-(2-dimetilamino-vinil)-1-furano-3-il-1H-piridin-2-ona (21 mmoles) em tetraidrofurano aquoso a 50% (700 mL) é adicionado o periodato de sódio (13 g, 63 mmoles). Após seis horas de agitação à temperatura ambiente, a mistura de reação é filtrada. O filtrado é lavado 3x com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, seco em sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida para fornecer o 1-furano-3-il-2-oxo-1,2-diidro-piridina-4-carbaldeído na forma de um pó amarelo (2,1 g, 53% ao longo de 2 etapas). MS (ES^+): 190,3 $(M+H)^+$

Uma solução de 1-furano-3-il-2-oxo-1,2-diidro-piridina-4-carbaldeído (1,4 g, 7,4 mmoles) em piridina (40 mL) é tratada com cloridrato de metoxilamina (0,68 g, 8,1 mmoles). Após ser agitada durante a noite à temperatura ambiente, a mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é fracionado entre acetato de etila e água. A fase orgânica é lavada duas vezes com água e uma vez com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, seca e concentrada sob pressão reduzida para fornecer a *O*-metil-oxima do 1-furano-3-il-2-oxo-1,2-diidro-piridina-4-carbaldeído, que é utilizada na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (ES^+): 219,3 $(M+H)^+$

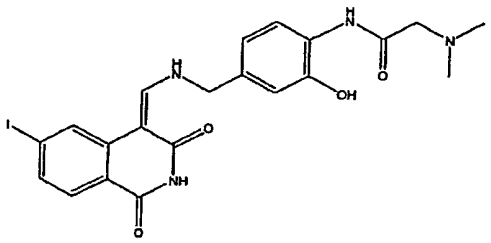
A uma mistura da *O*-metil-oxima do 1-furano-3-il-2-oxo-1,2-diidro-piridina-4-carbaldeído bruta (aproximadamente 7,4 mmoles) e ácido acético glacial (77 mL) é adicionado pó de zinco (3,1 g). A mistura de reação é aquecida durante 45 minutos em um banho de óleo a 100°C e então permitida que resfriasse à temperatura ambiente. Após a filtração da

mistura através de um bloco de terra diatomácea e da concentração, o resíduo é purificado por HPLC em fase inversa para fornecer 4-aminometil-1-furano-3-il-1H-piridin-2-ona•ácido trifluoroacético (contaminados com sais de zinco, 2,3 g). MS (ES^+): 191,3 $(M+H)^+$

A uma solução de 4-aminometil-1-furano-3-il-1H-piridin-2-ona•ácido trifluoroacético (contaminados com sais de zinco, 2,3 g) em dioxano aquoso a 50% (20 mL) é adicionado o hidróxido de sódio (aproximadamente 800 mg), seguido por um volume adicional de dioxano aquoso (20 mL) e então pela adição de di-*tert*-butildicarbonato (600 µL). Quando completada, a mistura de reação é filtrada. O filtrado é neutralizado com solução de bissulfato de potássio aquosa a 5% e extraído 3x com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secos e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o (1-furano-3-il-2-oxo-1,2-diidro-piridin-4-ilmetil)-carbamato de *tert*-butila (0,18 g, 0,62 mmol). MS (ES^+): 291,3 $(M+H)^+$

O (1-furano-3-il-2-oxo-1,2-diidro-piridin-4-ilmetil)-carbamato de *tert*-butila (0,18 g, 0,62 mmol) é tratado com cloreto de hidrogênio a 4 N em dioxano com a finalidade de remover o grupo protetor Boc. O sal de cloridrato de 4-aminometil-1-furano-3-il-1H-piridin-2-ona, obtido após a concentração da mistura de reação, é dissolvido em N,N-dimetilformamida (4 mL) e é acoplado à (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,20 g, 0,62 mmol) na presença de trietilamina (400 µL). Após três horas,

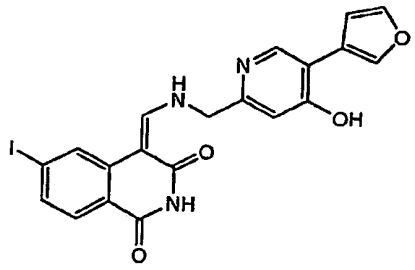
a mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é triturado com acetonitrila para fornecer a (4*Z*)-4-[({[1-(3-furil)-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il] metil} amino) metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona na forma de um pó marrom (0,12 g, 40%). MS (ES^+): 488,1 $(M+H)^+$



Exemplo 526

N^1-[2-Hidróxi-4-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil] amino}metil)fenil]-N^2,N^2-dimetilglicinamida

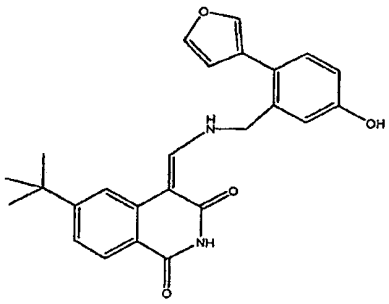
A 4-[(4-amino-3-hidróxi-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona (89 mg, 0,20 mmol) é dissolvida em N,N-dimetilformamida (3,56 mL), seguida pela adição de trietilamina (0,236 mL, 1,69 mmol), ácido dimetilamino-acético (30,58 mg, 0,30 mmol), cloridrato de 1-[3-(dimetilamino) propil]-3-etilcarbodimida (42,6 mg, 0,22 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (13,8 mg, 0,10 mmol). É agitada à temperatura ambiente durante a noite. É então evaporada até a secura e o resíduo é lavado com éter e então acetonitrila para fornecer 21 mg (20%) do composto do título na forma de um sólido. MS (ESI) *m/z* 521 $(M+H)^{+1}$



Exemplo 527

(4Z)-{[(5-Furano-3-il-4-hidróxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona

Uma quantidade de 64 mg (0,33 mmol) de 2-aminometil-5-furano-3-il-piridin-4-ol, é suspensa em N,N-dimetilformamida (3 mL), seguida pela adição de 110 mg (0,33 mmol) de (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona. Após a mistura ser agitada à temperatura ambiente durante 6 horas, o sólido é filtrado e lavado várias vezes com N,N-dimetilformamida, então éter e seco para fornecer 109 mg do composto do título na forma de um sólido bege claro (67% de rendimento); pf 213-228°C dec, dados de MS ES(+) 488,0 m/e.

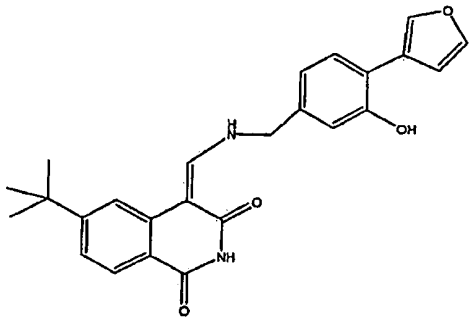


Exemplo 528

6-tert-Butil-4-[(2-furano-3-il-5-hidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Seguindo o mesmo procedimento para a preparação de 4-{[(2-Hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título (purificado

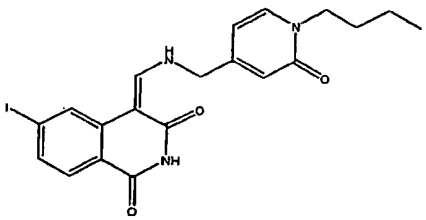
através de cromatografia) é preparado partindo de 6-tert-Butil-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (~15 mg, 0,058 mmol) e 3-Aminometil-4-furano-3-il-fenol (40 mg, 0,21 mmol) em 50% de rendimento: MS (ESI): 415,1 $(M-1)^{-1}$.



Exemplo 528

6-tert-Butil-4-[(4-furano-3-il-3-hidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Seguindo o mesmo procedimento para a preparação de 4-{[(2-Hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título (purificado através de cromatografia) é preparado partindo de 6-tert-Butil-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (~15 mg, 0,058 mmol) e 5-Aminometil-2-furano-3-il-fenol (40 mg, 0,21 mmol) em 50% de rendimento: MS (ESI): 415,1 $(M-1)^{-1}$.

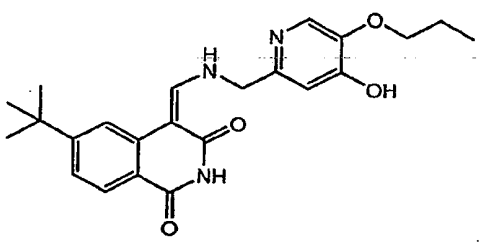


Exemplo 529

(4*Z*)-6-Iodo-4-({[(1-butil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il) metil] amino} metileno) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

O trifluoroacetato de 4-aminometil-1-butil-1H-piridin-2-ona é preparado em duas etapas partindo de 1-butil-2-oxo-1,2-diidropiridina-4-carboxamida de uma maneira análoga à preparação de 4-aminometil-1-metil-1H-piridin-2-ona. A purificação de 4-aminometil-1-butil-1H-piridin-2-ona é realizada através da HPLC semi-preparatória (coluna Prodigy ODS3, 5% de acetonitrila/95% de água/0,01% de ácido trifluoroacético até 100% de acetonitrila a 10 mL/min). MS (ES^+): 181,4 $(M+H)^+$

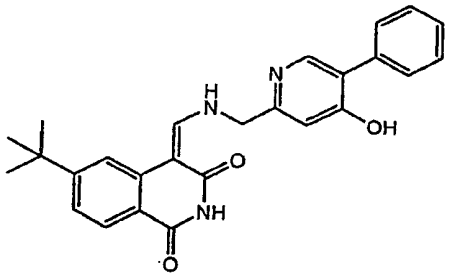
Uma mistura de (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (170 mg, 0,51 mmol) e trifluoroacetato de 4-aminometil-1-butil-1H-piridin-2-ona (150 mg, 0,51 mol) é agitada em dimetilformamida (2,7 mL) à temperatura ambiente na presença de trietilamina (0,33 mL) durante 18 horas. A mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado através da HPLC semi-preparatória (coluna Prodigy ODS3, 5% de acetonitrila/95% de água/0,01% de ácido trifluoroacético até 100% de acetonitrila a 10 mL/min) para fornecer a (4*Z*)-6-iodo-4-({[(1-butil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il) metil] amino} metileno) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona na forma de um sólido com coloração pêssego (25 mg, 10% devido à perda substancial de material durante o mau funcionamento da HPLC). MS (ES^+): 478,0 $(M+H)^+$



Exemplo 530

6-tert-Butil-4-{[(4-hidróxi-5-propóxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Uma quantidade de 50,0 mg (0,193 mmol) de (4E)-6-tert-butil-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona, é dissolvida em N,N-dimetilformamida (3 mL), seguida pela adição de 35 mg (0,193 mmol) de 2-aminometil-5-propóxi-piridin-4-ol. Todos os sólidos são dissolvidos e após a mistura ser agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, a solução é evaporada até a secura a vácuo, tratada com acetonitrila, filtrada e lavada várias vezes com acetonitrila fresca e seca para fornecer 52 mg do composto do título na forma de um sólido cor-de-rosa claro (66% de rendimento); pf 162-178°C dec, dados de MS ES(+) 410,4 m/e.

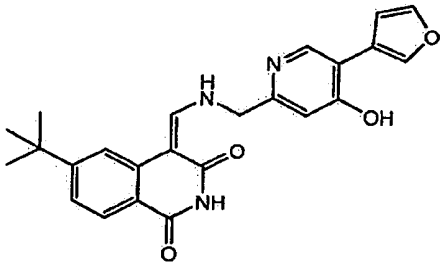


Exemplo 531

6-tert-Butil-4-{[(4-hidróxi-5-fenil-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Uma quantidade de 40,0 mg (0,154 mmol) de (4E)-6-t-butil-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (com base em uma amostra que é 39% pura em peso), é dissolvida em N,N-dimetilformamida (3 mL), seguida pela adição de 31 mg (0,154 mmol) de 2-aminometil-5-fenil-piridin-4-ol. Todos os sólidos são dissolvidos e após a mistura ser agitada à

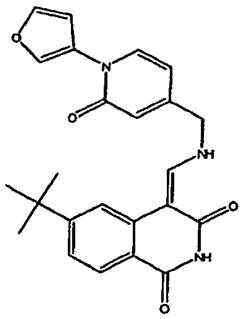
temperatura ambiente durante 2 horas, a solução é evaporada até a secura a vácuo, tratada com acetonitrila, filtrada e lavada várias vezes com acetonitrila fresca e seca para fornecer 44 mg do composto do título na forma de um sólido cor-de-rosa (66% de rendimento); pf 195-218°C dec, dados de MS ES(+) 428,4 m/e.



Exemplo 532

6-tert-Butil-4-{[(5-furano-3-il-4-hidróxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

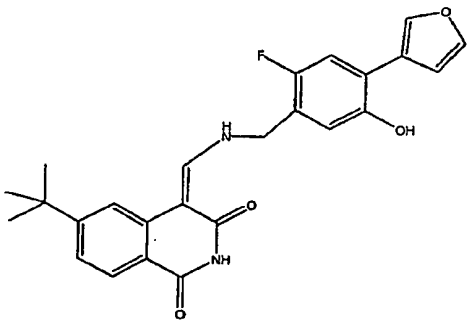
Uma quantidade de 40,0 mg (0,154 mmol) de (4E)-6-tert-butil-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (com base em uma amostra que é 39% pura em peso), é dissolvida em N,N-dimetilformamida (3 mL), seguida pela adição de 29 mg (0,154 mmol) de 2-aminometil-5-furano-3-il-piridin-4-ol. Todos os sólidos são dissolvidos e após a mistura ser agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, a solução é evaporada até a secura a vácuo, tratada com acetonitrila, filtrada e lavada várias vezes com acetonitrila fresca e seca para fornecer 41 mg do composto do título na forma de um sólido cor-de-rosa (64% de rendimento); pf 215-230°C dec, dados de MS ES(+) 418,3 m/e.



Exemplo 533

(4Z)-6-tert-Butil-4-[({[1-(3-furil)-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il] metil} amino) metileno] isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

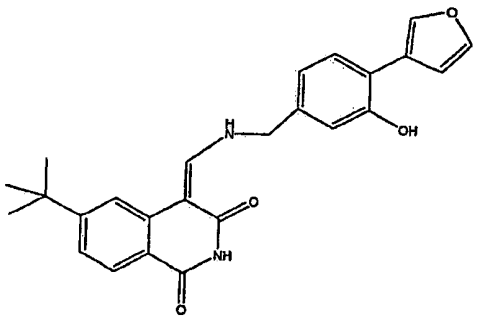
Uma mistura de (4E)-6-tert-butil-4-(metoximetileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (50 mg, 0,19 mmol), cloridrato de 4-aminometil-1-furano-3-il-1H-piridin-2-ona (43 mg, 0,19 mmol) e trietilamina (150 µL, 1,1 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 mL) é agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é triturado com clorofórmio para fornecer a (4Z)-6-tert-butil-4-[({[1-(3-furil)-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il]metil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona na forma de um sólido branco (34 mg, 43%). MS (ES^-): 416,2 $(M-H)^-$



Exemplo 534

6-tert-Butil-4-[(2-fluoro-4-furano-3-il-5-hidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

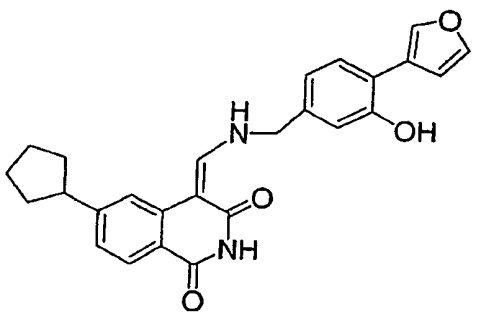
Seguindo o mesmo procedimento para a preparação de 4-{[(2-Hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é preparado partindo de 6-tert-Butil-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (11 mg, 0,042 mmol) e 5-Aminometil-4-fluoro-2-furano-3-il-fenol (12 mg, 0,058 mmol) em 60% de rendimento: MS (ESI): 433,2 $(M-1)^{-1}$.



Exemplo 535

6-tert-Butil-4-[(4-furano-3-il-3-hidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

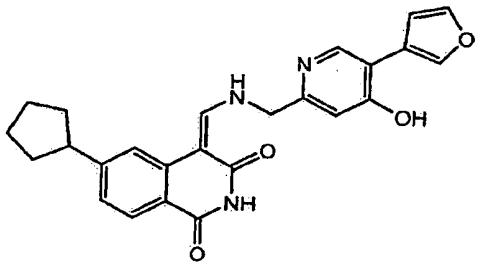
Seguindo o mesmo procedimento para a preparação de 4-{[(2-Hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é preparado partindo de 6-tert-Butil-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (84 mg, 0,32 mmol) e 5-Aminometil-2-furano-3-il-fenol (95 mg, 0,5 mmol) em 56% de rendimento: MS (ESI): 415,4 $(M-1)^{-1}$.



Exemplo 536

6-Ciclopentil-4-[(4-furano-3-il-3-hidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona:

Seguindo o mesmo procedimento para a preparação de 4-{[(2-hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título (purificado através de cromatografia) é preparado partindo de 6-ciclopentil-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (108 mg, 0,398 mmol) e 5-Aminometil-2-furano-3-il-fenol (109 mg, 0,57 mmol) em 78% de rendimento: MS (ESI): 427,1 $(M-1)^{-1}$.

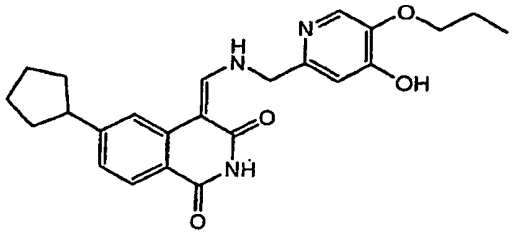


Exemplo 537

6-Ciclopentil-4-{[(5-furano-3-il-4-hidróxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Uma quantidade de 77 mg (0,405 mmol) de 2-aminometil-5-furano-3-il-piridin-4-ol, é suspensa em N,N-dimetilformamida (4 mL), seguida pela adição de 110 mg (0,405 mmol) de 6-ciclopentil-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona. Após a mistura ser agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação é evaporada a vácuo e o resíduo tratado com acetonitrila, o sólido é filtrado e lavado várias vezes com acetonitrila e seco para fornecer 152 mg do composto do título na forma de um sólido

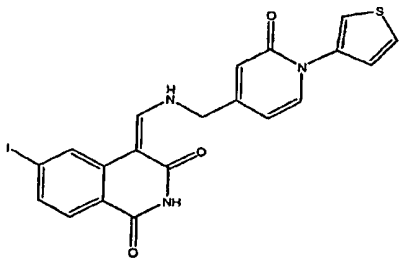
cor-de-rosa (87% de rendimento); pf 279-283°C dec, dados de MS ES(+) 430,1 m/e.



Exemplo 538

6-Ciclopentil-4-{[(4-hidróxi-5-propóxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Uma quantidade de 74 mg (0,405 mmol) de 2-aminometil-5-fenil-3-il-piridin-4-ol, é suspensa em N,N-dimetilformamida (4 mL), seguida pela adição de 110 mg (0,405 mmol) de 6-ciclopentil-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona. Após a mistura ser agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação é filtrada, lavada com N,N-dimetilformamida, então várias vezes com éter e seca para fornecer 162 mg do composto do título na forma de um sólido cor-de-rosa (94% de rendimento); pf 263-6°C dec; MS (ESI): m/z 422,2 (M+H).



Exemplo 539

(4Z)-6-Iodo-4-[({[2-oxo-1-(3-tienil)-1,2-diidropiridin-4-il]metil} amino) metileno] isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Uma mistura de 2-hidróxi-4-metilpiridina (1,5 g, 14 mmoles), 3-bromotiofeno (4,5 g, 28 mmoles), iodeto de cobre (I) (0,27g, 1,4 mmol) e carbonato de potássio (1,9 g, 14 mmoles) em N,N-dimetilformamida (30 mL) é aquecida em um banho de óleo a 150 °C durante 6 horas. Após o resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação é diluída com solução aquosa de hidróxido de amônio a 20% e extraída 3x com éter dietílico. Os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secos em sulfato de sódio anidro e concentrados sob pressão reduzida para fornecer um óleo bruto, que é purificado por cromatografia instantânea (acetato de etila/hexanos) para fornecer 4-metil-1-(3-tienil) piridin-2(1H)-ona (0,79 g, 29%). MS (ES^+): 192,1 $(M+H)^+$

Uma mistura de 4-metil-1-(3-tienil) piridin-2(1H)-ona (0,73 g, 3,8 mmoles), *tert*-butoxibis (dimetilamino) metano (3 mL, 15 mmoles) e N,N-dimetilformamida (4 mL) é aquecida em um banho de óleo a 100 °C durante 3 horas e então concentrada até a secura sob pressão reduzida. Um rendimento quantitativo de 4-(2-dimetilamino-vinil)-1-tiofen-3-il-1H-piridin-2-ona é utilizado sem purificação adicional. MS (ES^+): 247,3 $(M+H)^+$

A uma solução de 4-(2-dimetilamino-vinil)-1-tiofen-3-il-1H-piridin-2-ona (3,8 mmoles) em tetraidrofurano aquoso a 50% (130 mL) é adicionado o periodato de sódio (2,4 g, 11 mmoles). Após 17 horas de agitação à temperatura ambiente, a mistura de reação é filtrada. O filtrado é lavado 3x com solução de bicarbonato de sódio aquosa

saturada, seco em sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida para fornecer 1-tiofen-3-il-2-oxo-1,2-diidro-piridina-4-carbaldeído na forma de um pó amarelo (0,27 g, 34% ao longo de 2 etapas). MS (ES^+): 206,2 $(M+H)^+$

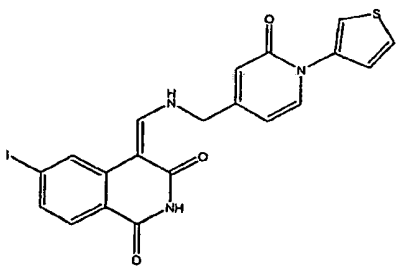
Uma solução de 1-tiofen-3-il-2-oxo-1,2-diidro-piridina-4-carbaldeído (0,27 g, 1,3 mmol) em metanol (20 mL) é resfriada a 0°C em um banho de gelo-água e então tratada com boroidreto de sódio (50 mg, 1,3 mmol). Após agitar a 0°C durante duas horas, a mistura de reação é extingüida através da adição de ácido clorídrico aquoso a 10%. A mistura é extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados uma vez com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secos e concentrados sob pressão reduzida para fornecer a 4-hidroximetil-1-tiofen-3-il-1H-piridin-2-ona (0,18 g, 67%), que é utilizada na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (ES^+): 208,3 $(M+H)^+$

A uma mistura a 0°C da 4-hidroximetil-1-tiofen-3-il-1H-piridin-2-ona bruta (0,18 g, 0,87 mmol) e trietilamina (250 μL) em diclorometano (5 mL) é adicionado o cloreto de metanossulfonila (125 μL). A mistura de reação é agitada a 0°C durante 30 minutos e é então permitida que aqueça à temperatura ambiente, quando é agitada durante uma hora. A mistura é concentrada até a secura sob pressão reduzida e é então coletada em N,N-dimetilformamida. À suspensão resultante é adicionada a azida sódica (150 mg). Após agitar durante duas horas à temperatura ambiente, a mistura é vertida em gelo e então extraída da mistura aquosa com éter dietílico. Os extratos orgânicos foram lavados com solução

de cloreto de sódio aquosa saturada, secos em sulfato de magnésio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer a 4-azidometil-1-tiofen-3-il-1H-piridin-2-ona (assumido 0,87 mmol). MS (ES^+): 233,2 $(M+H)^+$

A uma solução de 4-azidometil-1-tiofen-3-il-1H-piridin-2-ona bruta em tetraidrofurano (2 mL) é adicionado o trifenilfosfino (0,19 g). A mistura é agitada durante 10 minutos antes da adição da água (200 µL). Após agitar durante 16 horas à temperatura ambiente, a mistura é purificada por cromatografia líquida de alto desempenho em fase inversa (5% de acetonitrila/95% de água até 75% de acetonitrila/25% de água ao longo de 45 minutos) para fornecer a 4-aminometil-1-tiofen-3-il-1H-piridin-2-ona (60 mg, 34% ao longo de 2 etapas). MS (ES^+): 207,3 $(M+H)^+$

Uma mistura de (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (97 mg, 0,30 mmol), 4-aminometil-1-tiofen-3-il-1H-piridin-2-ona (61 mg, 0,30 mmol) e trietilamina (77 µL, 0,59 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 mL) é agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é triturado com acetonitrila para fornecer a (4Z)-6-iodo-4-[({[2-oxo-1-(3-tienil)-1,2-diidropiridin-4-il] metil} amino) metileno] isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona na forma de um pó violeta (65 mg, 43%). MS (ES^-): 502,1 $(M-H)^-$



Exemplo 539

(4Z)-6-Iodo-4-[({[2-oxo-1-(3-tienil)-1,2-diidropiridin-4-il] metil} amino) metileno] isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

Uma mistura de 2-hidróxi-4-metilpiridina (1,5 g, 14 mmoles), 3-bromotiofeno (4,5 g, 28 mmoles), iodeto de cobre (I) (0,27g, 1,4 mmoles) e carbonato de potássio (1,9 g, 14 mmoles) em N,N-dimetilformamida (30 mL) é aquecida em um banho de óleo a 150°C durante 6 horas. Após o resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação é diluída com solução aquosa de hidróxido de amônio a 20% e extraída 3x com éter dietílico. Os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secos em sulfato de sódio anidro e concentrados sob pressão reduzida para fornecer um óleo bruto, que é purificado por cromatografia instantânea (acetato de etila/hexanos) para fornecer a 4-metil-1-(3-tienil) piridin-2(1H)-ona (0,79 g, 29%). MS (ES^+): 192,1 $(M+H)^+$

Uma mistura de 4-metil-1-(3-tienil) piridin-2(1H)-ona (0,73 g, 3,8 mmoles), *tert*-butoxibis (dimetilamino) metano (3 mL, 15 mmoles) e N,N-dimetilformamida (4 mL) é aquecida em um banho de óleo a 100°C durante 3 horas e então concentrada até a secura sob pressão reduzida. Um rendimento quantitativo de 4-(2-dimetilamino-vinil)-1-tiofen -3-il-1H-piridin-2-ona é assumido e o material é utilizado sem purificação adicional. MS (ES^+): 247,3 $(M+H)^+$

A uma solução de 4-(2-dimetilamino-vinil)-1-tiofen-3-il-1H-piridin-2-ona (3,8 mmoles) em tetraidrofurano aquoso a 50% (130 mL) é adicionado o periodato de sódio (2,4

g, 11 mmoles). Após 17 horas de agitação à temperatura ambiente, a mistura de reação é filtrada. O filtrado é lavado 3x com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, seco em sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida para fornecer o 1-tiofen-3-il-2-oxo-1,2-diidro-piridina-4-carbaldeído na forma de um pó amarelo (0,27 g, 34% ao longo de 2 etapas). MS (ES^+): 206,2 $(M+H)^+$

Uma solução de 1-tiofen-3-il-2-oxo-1,2-diidro-piridina-4-carbaldeído (0,27 g, 1,3 mmol) em metanol (20 mL) é resfriada a 0 °C em um banho de gelo-água e então tratada com boroidreto de sódio (50 mg, 1,3 mmol). Após ser agitada a tal temperatura durante duas horas, a mistura de reação é extingüida através da adição de ácido clorídrico aquoso a 10%. A mistura é extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados uma vez com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secos e concentrados sob pressão reduzida para fornecer a 4-hidroximetil-1-tiofen-3-il-1H-piridin-2-ona (0,18 g, 67%), que é utilizada na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (ES^+): 208,3 $(M+H)^+$

A uma mistura a 0°C da 4-hidroximetil-1-tiofen-3-il-1H-piridin-2-ona bruta (0,18 g, 0,87 mmol) e trietilamina (250 µL) em diclorometano (5 mL) é adicionado o cloreto de metanossulfonila (125 µL). A mistura de reação é agitada a 0°C durante 30 minutos e então permitida que aqueça à temperatura ambiente, em que é agitada durante uma hora. A mistura é concentrada até a secura sob pressão reduzida e é então coletada em N,N-dimetilformamida. À suspensão resultante é adicionada a azida sódica (150 mg). Após agitar

durante duas horas à temperatura ambiente, a mistura é vertida em gelo e então extraída da mistura aquosa com éter dietílico. Os extratos orgânicos foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secos em sulfato de magnésio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer a 4-azidometil-1-tiofen-3-il-1H-piridin-2-ona (assumido 0,87 mmol). MS (ES^+): 233,2 $(M+H)^+$

A uma solução de 4-azidometil-1-tiofen-3-il-1H-piridin-2-ona bruta em tetraidrofurano (2 mL) é adicionado o trifenilfosfino (0,19 g). A mistura é agitada durante 10 minutos antes da adição da água (200 µL). Após agitar durante 16 horas à temperatura ambiente, a mistura é purificada por cromatografia líquida de alto desempenho em fase inversa (5% de acetonitrila/95% de água até 75% de acetonitrila/25% de água ao longo de 45 minutos) para fornecer a 4-aminometil-1-tiofen-3-il-1H-piridin-2-ona (60 mg, 34% ao longo de 2 etapas). MS (ES^+): 207,3 $(M+H)^+$

Uma mistura de (4E)-6-iodo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (97 mg, 0,30 mmol), 4-aminometil-1-tiofen-3-il-1H-piridin-2-ona (61 mg, 0,30 mmol) e trietilamina (77 µL, 0,59 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 mL) é agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é triturado com acetonitrila para fornecer a (4Z)-6-iodo-4-[({[2-oxo-1-(3-tienil)-1,2-diidropiridin-4-il] metil} amino) metileno] isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona na forma de um pó violeta (65 mg, 43%). MS (ES^-): 502,1 $(M-H)^-$

Exemplo 540

4-{[(1,3-Dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 541

4-[(2-Trifluorometóxi-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 542

Ácido 3-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzóico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 543

N-(2-Dietilamino-etil)-4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 544

4-{[2-(3,4-Diidróxi-fenil)-etilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 545

4-[(4-Amino-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 546

Ácido N-{4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-oxalâmico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 547

4-[(1,3-Dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzamidina

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 548

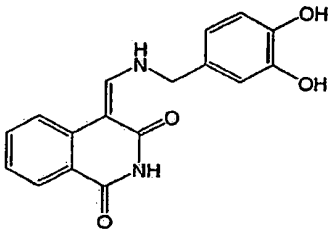
Ácido {4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenilsulfanil}-acético

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 549

4-[(1,3-Dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-N-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.



Exemplo 550

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Etapa 1:

A uma suspensão de 4H-Isoquinolina-1,3-diona (1,5 g, 9,3 mmoles) em 22,5 mL de uma mistura 4:1 de anidreto acético e N,N-dimetilformamida, respectivamente, é adicionado o trimetilortoformato (2,0 mL, 18,6 mmoles). A mistura de reação é agitada em um bloco de aquecimento a 125°C durante 1 hora, em cujo ponto um precipitado bege é formado, produto. Após resfriar à temperatura ambiente, mais produto precipitou. O precipitado é então extraído por filtrado, lavado com quantidades abundantes de éter e seco para fornecer 1,47 g de 4-Metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona.

Etapa 2:

A uma suspensão de 4-Metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (20,3 mg, 0,1 mmol) em N,N-dimetilformamida

(250 µL) é adicionado o bromidrato de 3,4-diidroxibenzilamina (22 mg, 0,1 mmol), seguido por 21 µL de trietilamina. A mistura de reação é agitada a 115°C durante 1,5 hora. A mistura de reação é diluída até 2 mL com N,N-dimetilformamida e purificada por HPLC em fase inversa em C18. O pico do produto é coletado com base na absorção em UV, as frações puras foram combinadas e concentradas para fornecer o Exemplo 550 (28,4 mg).

Exemplo 551

4-{[2-(1H-Benzoimidazol-2-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 552

Ácido 3-[N'-(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-hidrazino]-benzóico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 553

N-(4,5-Dimetil-oxazol-2-il)-4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 554

N-{4-[(1,3-Dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-N-metil-acetamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 555

{4-[(1,3-Dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 556

4-[(1,3-Dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-N-(5-metil-isoxazol-3-il)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 557

Ácido 3-{4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acrílico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 558

Ácido 4-{4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-butírico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 559

4-[(4-Hidróxi-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 560

Ácido 4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-2-hidróxi-benzóico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 561

4-[(3-Hidróxi-4-metóxi-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 562

Ácido 2-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-5-hidróxi-benzóico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 563

Ácido 5-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-2-hidróxi-benzóico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 564

4-{[2-(3,4-Diidróxi-fenil)-2-hidróxi-etilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 565

4-[(2,6-Diidróxi-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 566

Ácido 3-(3,4-diidróxi-fenil)-2-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-propiônico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 567

Ácido 3-(3,4-diidróxi-fenil)-2-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-propiônico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 568

4-[(2,4-Diidróxi-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 569

4-[(8-Hidróxi-quinolin-5-ilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 570

4-[(5-Cloro-2-hidróxi-4-nitro-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 571

4-({4-[4-(2-Morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino}-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 596.

Exemplo 572

4-({4-[4-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino}-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 596.

Exemplo 573

4-[(3-Amino-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 574

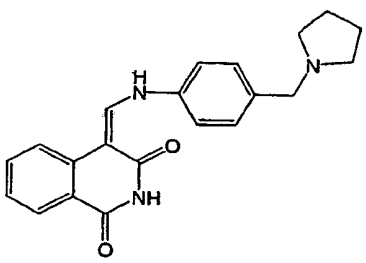
4-[(4-Dietilaminometil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 576.

Exemplo 575

4-({4-[(Ciclopropilmetil-propil-amino)-metil]-fenilamino}-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 576.



Exemplo 576

4-[(4-Pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Etapa 1:

A uma suspensão de 4-Metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (203 mg, 1,0 mmol) em N,N-dimetilformamida (2,5 mL) é adicionado o álcool 4-aminobenzílico (123,2 mg, 1,0 mmol). A mistura de reação é agitada a 115°C durante 1,5 hora. Após o resfriamento à temperatura ambiente, o produto é precipitado da solução. Por produto é recuperado por filtração, lavando com éter dietílico e secando para fornecer 263,3 mg de 4-[(4-Hidroximetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona.

Etapa 2:

A uma suspensão de 4-[(4-Hidroximetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona (294 mg, 1 mmol) em N,N-dimetilformamida (10 mL) é adicionado o cloreto de metanossulfonila (0,77 mL, 10 mmoles) e a trietilamina (2,79 mL, 20 mmoles). A mistura de reação é agitada a 115°C durante 1,5 hora. O produto bruto, éster 4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzílico do ácido metanossulfônico (304 mg), obtido dessa maneira é utilizado como tal para a reação seguinte.

Etapa 3:

A uma suspensão do éster 4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzílico do ácido metanossulfônico bruto (72 mg, 0,23 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 mL) é adicionada a pirrolidina (21 µL, 0,25 mmol).

A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura de reação é diluída até 2 mL com N,N-dimetilformamida e purificada por HPLC em fase inversa em C18. As frações puras foram combinadas e concentradas para fornecer o composto do título (3,0 mg).

Exemplo 577

4-({4-[(Cicloexil-metil-amino)-metil]-fenilamino}-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 576.

Exemplo 578

4-[(3-Aminometil-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 550.

Exemplo 579

(3-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido tiofeno-2-sulfônico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 593.

Exemplo 580

(3-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido propano-2-sulfônico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 593.

Exemplo 581

N-(3-{[(1,3-Dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-metanossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 593.

Exemplo 582

(3-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido 2,2,2-trifluoro-etanossulfônico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 593.

Exemplo 583

(3-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido etanossulfônico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 593.

Exemplo 584

(3-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido propano-1-sulfônico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 593.

Exemplo 585

N-(3-{[(1,3-Dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-acetamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 593.

Exemplo 586

(3-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido ciclopropanocarboxílico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 593.

Exemplo 587

(3-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido ciclobutanecarboxílico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 593.

Exemplo 588

(4-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido tiofeno-2-sulfônico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 593.

Exemplo 589

N-(4[(1,3-Dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-metanossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 593.

Exemplo 590

N-(4{[(1,3-Dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-C-fenil-metanossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 593.

Exemplo 591

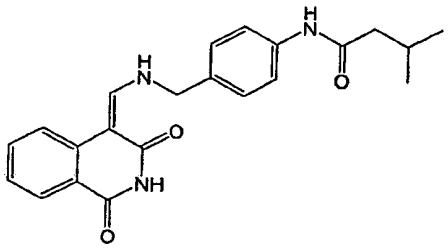
(4{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido 2,2,2-trifluoro-etanossulfônico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 593.

Exemplo 592

(4{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido propano-1-sulfônico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 593.



Exemplo 593

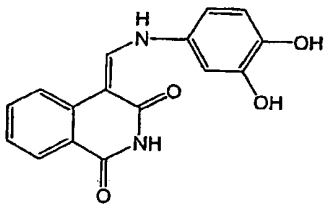
N-(4{[(1,3-Dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-3-metil-butiramida

Etapa 1:

A uma suspensão de 4-Metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (406 mg, 2,0 mmoles) em N,N-dimetilformamida (250 µL) é adicionada a 4-aminobenzilamina (244 mg, 2,0 mmoles). A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante 1,5 hora, então concentrada. O acetato de etila é adicionado ao resíduo sólido que ficou e o sólido é recuperado por filtração, lavando com éter dietílico e secando para fornecer 555,5 mg de 4-[(4-Amino-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona.

Etapa 2:

A uma suspensão de 4-[(4-Amino-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona (29,3 mg, 0,1 mmol) em piridina (250 µL) é adicionado o cloreto de isovalerila (26 µL, 0,2 mmol). A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação é diluída até 2 mL com N,N-dimetilformamida e purificada por HPLC em fase inversa em C18. As frações puras foram combinadas e concentradas para fornecer o composto do título (37,2 mg).



Exemplo 594

4-[(3,4-Diidróxi-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Etapa 1:

A uma solução de 4-nitrocatechol (310 mg, 2,0 mmoles) em metanol (20 mL) é adicionada a hidrazina (200 µL) e uma quantidade catalítica de Níquel de Raney (50 mg). A mistura de reação é deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 16 horas. A solução é então filtrada em celite para remover o Níquel de Raney e o filtrado é evaporado até a secura. A 3,4-diidroxianilina produzida dessa maneira é utilizada como tal para a reação seguinte.

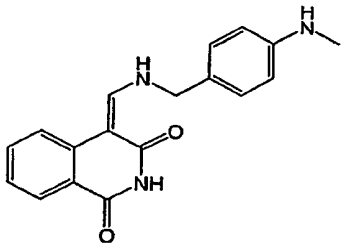
Etapa 2:

A uma suspensão de 4-Metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (40,6 mg, 0,2 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL) é adicionada a 3,4-diidroxianilina (25 mg, 0,2 mmol). A mistura de reação é agitada a 115°C durante 1,5 hora. A mistura de reação é diluída até 2 mL com N,N-dimetilformamida e purificada por HPLC em fase inversa em C18. As frações puras foram combinadas e concentradas para fornecer o composto do título (15,6 mg).

Exemplo 595

4-{[4-(4-Etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 596.



Exemplo 596

(4-{4-[(1,3-Dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-piperazin-1-il)-acetonitrila

Etapa 1:

A uma suspensão de 4-Metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (203 mg, 1,0 mmol) em N,N-dimetilformamida (2,5 mL) é adicionada a 1,4-fenilenodiamina (108 mg, 1,0 mmol). A mistura de reação é agitada a 115°C durante 1,5 hora. Após o resfriamento à temperatura ambiente, o produto é precipitado da solução. O produto é recuperado por filtração, lavando com éter dietílico e secando para fornecer 205,9 mg de 4-[(4-Amino-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona.

Etapa 2:

Uma mistura seca de 4-[(4-Amino-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona (140 mg, 0,5 mmol) e cloridrato de bis (cloroetil) amina (90 mg, 0,5 mmol) é colocada em um forno de microondas a 900 W durante 10 minutos. O produto bruto, cloridrato de 4-[(4-Piperazin-1-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona (192 mg), obtido dessa maneira é utilizado como tal para a reação seguinte.

Etapa 3:

A uma suspensão de cloridrato de 4-[(4-Piperazin-1-il-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona bruto (34,8 mg, 0,1 mmol) em N,N-dimetilformamida (250 µL) é adicionada a bromoacetonitrila (7 µL, 0,1 mmol) e a trietilamina (42 µL). A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura de reação é diluída até 2 mL com N,N-dimetilformamida e purificada por HPLC em fase inversa em C18. As frações puras foram combinadas e concentradas para fornecer o Exemplo 596 (12,0 mg).

Exemplo 597

4-{[4-(4-Alil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 596.

Exemplo 598

4-({4-[4-(2-Hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino}-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 596.

Exemplo 599

4-({4-[4-(2-Dietilamino-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino}-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 596.

Exemplo 600

4-{[4-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 596.

Exemplo 601

4-{[4-(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 596.

Exemplo 602

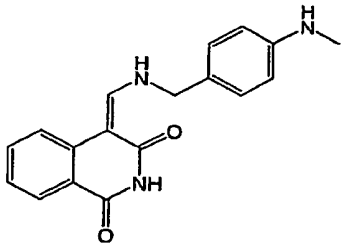
4-{[4-(4-Ciclobutilmetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 596.

Exemplo 603

4-{[3-(2,2,2-Trifluoro-etilamino)-benzilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 604.



Exemplo 604

4-[(4-Metilamino-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Etapa 1:

A uma suspensão de 4-Metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (406 mg, 2,0 mmoles) em N,N-dimetilformamida (250 µL) é adicionada a 4-aminobenzilamina (244 mg, 2,0 mmoles). A mistura de reação é agitada a 115°C durante 1,5 hora, então concentrada. O acetato de etila é adicionado ao resíduo sólido que ficou e o sólido é recuperado por filtração, lavando com éter dietílico e secando para fornecer 555,5 mg de 4-[(4-Amino-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona.

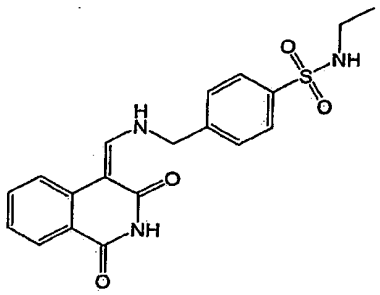
Etapa 2:

A uma suspensão de 4-[(4-Amino-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona (29,3 mg, 0,1 mmol) em N,N-dimetilformamida (400 µL) é adicionada a trietilamina (100 µL) e o iodometano (6,2 µL, 0,2 mmol). A mistura de reação é agitada a 80°C durante 18 horas. A mistura de reação é diluída até 2 mL com N,N-dimetilformamida e purificada por HPLC em fase inversa em C18. As frações puras foram combinadas e concentradas para fornecer o Exemplo 604 (5 mg).

Exemplo 605

4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzilamida do ácido 2,2,2-trifluoro-etanossulfônico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 613.



Exemplo 606

4-{[(1,3-Dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-N-etil-benzenossulfonamida

Etapa 1:

A uma suspensão de 4-Metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (507 mg, 2,5 mmoles) em N,N-dimetilformato (250 µL) é adicionado o cloridrato de 4-aminoetilbenzeno sulfonilamida (556 mg, 2,5 mmoles) e a trietilamina (525 µL). A mistura de reação é agitada a 115°C durante 1,5 hora, então concentrada. O acetato de etila é adicionado ao resíduo sólido que ficou e o sólido é recuperado por filtração, lavando com éter dietílico e secando para fornecer 660,8 mg de 4-{[(1,3-Dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil} benzenossulfonamida.

Etapa 2:

A uma suspensão de 4-{[(1,3-Dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonami-

da (35,7 mg, 0,1 mmol) em ácido trifluoroacético (250 µL) é adicionado o acetaldeído (16,3 µL, 0,3 mmol) e o boroidreto de sódio (11,4 mg, 0,3 mmol). A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura de reação é diluída até 2 mL com N,N-dimetilformamida e purificada por HPLC em fase inversa em C18.

Exemplo 607

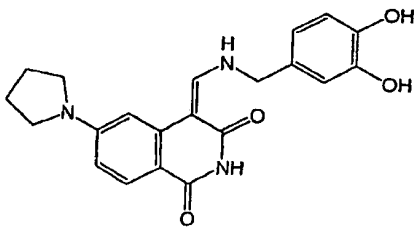
4-{[(1,3-Dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-N-piridin-3-ilmetil-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 606.

Exemplo 608

6-Dietilamino-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 609.



Exemplo 609

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-pirrolidin-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona

Etapa 1:

A uma solução de 6-Amino-4H-isoquinolina-1,3-diona (17,6 mg, 0,1 mmol) em ácido trifluoroacético (250 µL) é

adicionado o 2,5-dimetoxitetraidrofurano (15 µL, 0,11 mmol). A mistura de reação é agitada durante 5 minutos à temperatura ambiente, seguidos pela adição de boroidreto de sódio (9 mg, 0,22 mmol). Após a agitação à temperatura ambiente durante 15 minutos, a evolução de gás cessou e a mistura de reação é extingüida com solução saturada de bicarbonato. Após a extinção, é formado um precipitado. O precipitado é extraído por filtração, lavado com água e seco para fornecer 19,5 mg de 6-Pirrolidin-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona.

Etapa 2:

A uma suspensão de 6-Pirrolidin-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona (19,5 mg, 0,09 mmol) em 250 µL de uma mistura 4:1 de anidreto acético e N,N-dimetilformamida, respectivamente, é adicionado o trimetilortoformato (22 µL, 0,2 mmol). A mistura de reação é agitada em um bloco de aquecimento a 125°C durante 1 hora. A mistura de reação é então seca sob uma corrente de nitrogênio e o produto bruto, 4-Metoximetileno-6-pirrolidin-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona, é utilizado como tal para a reação seguinte.

Etapa 3:

A uma solução de 4-Metoximetileno-6-pirrolidin-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona bruta em N,N-dimetilformamida (250 µL) é adicionado o bromidrato de 3,4-diidroxibenzilamina (22 mg, 0,1 mmol), seguido por 21 µL de trietilamina. A mistura de reação é agitada a 115°C durante 1,5 hora. A mistura de reação é diluída até 2 mL com N,N-dimetilformamida e purificada por HPLC em fase inversa em C18. As

frações puras foram combinadas e concentradas para fornecer o Exemplo 609 (8,8 mg).

Exemplo 610

6-(1,3-Diidro-isoindol-2-il)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 609.

Exemplo 611

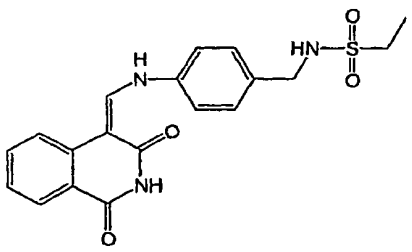
6-[Bis-(3,3,3-trifluoro-propil)-amino]-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 609.

Exemplo 612

N-{4-[(1,3-Dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzil}-metanossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 613.



Exemplo 613

4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzilamida do ácido etanossulfônico

Etapa 1:

A uma solução de 4-nitro-benzilamina (47,2 mg, 0,25 mmol) em THF (250 µL) é adicionada a trietilamina (89 µL) e cloreto de etil sulfonila (24 µL, 0,25 mmol). A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura de reação é então concentrada, o metanol é adicionado seguido pela resina Novabiochem AM para remover a amina não reagida. Esta é então agitada durante duas horas, filtrada, concentrada para fornecer a 4-nitro-benzilamida do ácido etanossulfônico, que é utilizado como tal para a reação subseqüente.

Etapa 2:

Ao resíduo do produto da etapa 1 (0,25 mmol) é adicionado metanol (350 µL), hidrazina (33 µL) e Níquel de Raney (10 mg). A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante 16 horas, então filtrada e a solução concentrada para fornecer a 4-amino-benzilamida do ácido etanossulfônico, que é utilizado como tal para a reação subseqüente.

Etapa 3:

A uma suspensão de 4-Metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (20,3 mg, 0,1 mmol) em N,N-dimetilformamida (250 µL) é adicionada a 4-amino-benzilamida do ácido etanossulfônico (21,4 mg, 0,1 mmol). A mistura de reação é agitada a 115°C durante 1,5 hora. Após o resfriamento à temperatura ambiente, o produto é precipitado da solução. O produto é recuperado por filtração, lavando com éter dietílico e secando para fornecer o Exemplo 613 (15,0 mg).

Exemplo 614

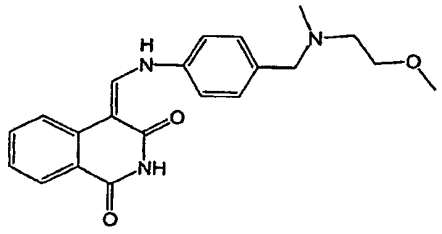
4-[(4-Dipropilaminometil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 616.

Exemplo 615

4-{[4-(3-Hidróxi-piperidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 616.



Exemplo 616

4-[(4-{[(2-Metóxi-etil)-metil-amino]-metil}-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Etapa 1:

A uma solução de 1-bromometil-4-nitro-benzeno (86,4 mg, 0,4 mmol) em tetraidrofurano (800 µL) é adicionada a trietilamina (200 µL) e a 2-(metoxietil) metilamina (43 µL, 0,4 mmol). A mistura de reação é agitada a 50°C durante 5 horas. À mistura de reação são então adicionados 500 µL de cada de tetraidrofurano e metanol seguidos por 350 mg de resina PS-Ph_3P para remover o brometo de alquila não reagido e agitados durante 1 h. A resina é extraída por filtração,

lavada com diclorometano e o filtrado concentrado. Ao resíduo são adicionados 500 µL de cada de tetraidrofurano e metanol seguidos por 350 mg de resina PS-TsOH para remover a amina não reagida. Este é então agitado durante duas horas, filtrado, lavado com diclorometano e concentrado para fornecer a (2-metóxi-etil)-metil-(4-nitro-benzil)-amina, que é utilizada como tal para a reação subseqüente.

Etapa 2:

A uma solução de (2-metóxi-etil)-metil-(4-nitro-benzil)-amina, da etapa 1, (56 mg, 0,25 mmol) é adicionado metanol (1 mL), hidrazina (33 µL) e Níquel de Raney (10 mg). A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante 16 horas, então filtrada e a solução concentrada para fornecer a 4-{[(2-Metóxi-etil)-metil-amino]-metil}-fenilamina, que é utilizada como tal para a reação subseqüente.

Etapa 3:

A uma suspensão de 4-Metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (20,3 mg, 0,1 mmol) em N,N-dimetilformamida (250 µL) é adicionada a 4-{[(2-metóxi-etil)-metil-amino]-metil}-fenilamina (19,4 mg, 0,1 mmol). A mistura de reação é agitada a 115°C durante 1,5 hora. Após o resfriamento à temperatura ambiente, o produto é precipitado da solução. O produto é recuperado por filtração, lavando com éter dietílico e secando para fornecer o Exemplo 616 (11,0 mg).

Exemplo 617

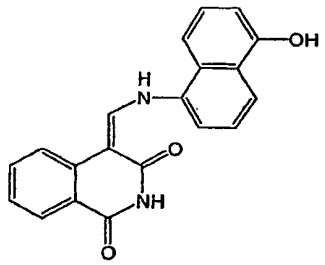
4-{[4-(2-Metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 616.

Exemplo 618

4-(Piridin-4-ilaminometileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 619.



Exemplo 619

4-[(5-Hidróxi-naftalen-1-ilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

A uma suspensão de 4-Metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona (20,3 mg, 0,1 mmol) em N,N-dimetilformamida (250 µL) é adicionado o 5-amino-1-naftol (13,5 mg, 0,1 mmol). A mistura de reação é agitada a 115°C durante 1,5 hora. Após o resfriamento à temperatura ambiente, o produto é precipitado da solução. O produto é recuperado por filtração, lavando com éter dietílico e secando para fornecer o Exemplo 619 (7,0 mg).

Exemplo 620

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-fenil-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 621

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-furano-2-il-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 622

6-(3-Fenil-propenil)-4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 623

{4-[(6-Naftalen-1-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 624

{4-[(6-Naftalen-2-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 625

{4-[(1,3-Dioxo-6-quinolin-8-il-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 626

{4-[(6-Benzofurano-2-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 627

{4-[(6-Benzo[b]tiofen-2-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 628

{4-[(6-Benzo[b]tiofen-3-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 629

(4-{[6-(1H-Indol-5-il)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 630

(4-{[1,3-Dioxo-6-(1H-pirrol-2-il)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 631

(4-{[1,3-Dioxo-6-(1H-pirrol-3-il)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 632

4-{[(6-Naftalen-2-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 633

4-{[(1,3-Dioxo-6-quinolin-8-il-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 634

4-{[(6-Benzofurano-2-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 635

4-{[(6-Benzo[b]tiofen-2-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 636

4-{[(6-Benzo[b]tiofen-3-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 637

4-({[6-(1H-Indol-5-il)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 638

4-({[1,3-Dioxo-6-(1H-pirrol-2-il)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 639

4-({[1,3-Dioxo-6-(1H-pirrol-3-il)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 640

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-naftalen-1-il-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 641

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-naftalen-2-il-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 642

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-quinolin-8-il-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 643

6-Benzofurano-2-il-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 644

6-Benzo[b]tiofen-2-il-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 645

6-Benzo[b]tiofen-3-il-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 646

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(1H-indol-5-il)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 647

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(1H-pirrol-2-il)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 648

(4-{[1,3-Dioxo-6-(2-piridin-2-il-vinil)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 649

(4-{[1,3-Dioxo-6-(2-piridin-4-il-vinil)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 650

{4-[(1,3-Dioxo-6-stiril-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 651

(4-{[6-(2-Imidazol-1-il-vinil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 652

4-({[1,3-Dioxo-6-(2-piridin-2-il-vinil)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Exemplo 653

4-({[1,3-Dioxo-6-(2-piridin-4-il-vinil)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 654

4-{[(1,3-Dioxo-6-stiril-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 655

4-({[1,3-Dioxo-6-(2-pirazin-2-il-vinil)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 656

4-({[6-(2-Cicloexil-vinil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 657

4-({[6-(3-Imidazol-1-il-propenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 658

4-({[6-(2-Imidazol-1-il-vinil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 659

4-[({6-[2-(4-Metil-tiazol-5-il)-vinil]-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil}-amino)-metil]-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 660

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3-fenil-propenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 661

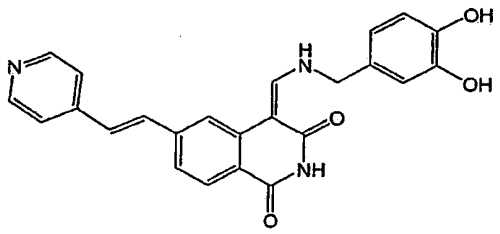
4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-naftalen-2-il-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 662

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-piridin-2-il-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.



Exemplo 663

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-piridin-4-il-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Etapa 1:

A uma suspensão de 6-Bromo-4H-isoquinolina-1,3-diona (4,8 g, 20 mmoles) em 50 mL de uma mistura 4:1 de anidreto acético e N,N-dimetilformamida, respectivamente, é adicionado o trimetilortoformato (4,4 mL, 40 mmoles). A mistura de reação é agitada em um bloco de aquecimento a 125°C durante 1 hora. Após resfriar à temperatura ambiente, o produto foi precipitado. O precipitado é então extraído por filtração, lavado com quantidades abundantes de éter e seco para fornecer 4,8 g de 6-Bromo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona.

Etapa 2:

A uma suspensão de 6-Bromo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona bruta (846 mg, 3 mmoles) em N,N-dimetilformamida (7,5 mL) é adicionado o bromidrato de 3,4-diidróxi benzilamina (660 mg, 3 mmoles) e a trietilamina (630 µL, 4,5 mmoles). A mistura de reação é agitada a 115°C durante 1,5 hora. Após resfriar à temperatura ambiente, o produto foi precipitado. O precipitado é então extraído por filtração, lavado com quantidades abundantes de éter e seco para fornecer 1,38 g de bromidrato de 6-Bromo-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona.

Etapa 3:

A uma mistura de carbonato de césio (39 mg, 0,12 mmol), brometo de tetrabutil amônio (32,2 mg, 0,1 mmol), tri-o-tolilfosfino (30,4 mg, 0,1 mmol) e acetato de paládio (9 mg, 0,04 mmol) em N,N-dimetilformamida (1,2 mL) é adicionado o bromidrato de 6-Bromo-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona (47 mg, 0,1 mmol) e a 4-vinilpiridina (16,2 µL, 0,15 mmol). A mistura de reação é submetida ao aquecimento com microondas a 200°C durante 120 segundos. A mistura de reação é então diluída até 2 mL com N,N-dimetilformamida e purificada por HPLC em fase inversa em C18. As frações puras foram combinadas e concentradas para fornecer o Exemplo 663 (9,4 mg).

Exemplo 664

6-(2-Cicloexil-vinil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 665

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3-imidazol-1-il-propenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 666

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3-piperazin-1-il-propenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 667

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-imidazol-1-il-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 668

4-{[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-naftalen-2-il-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 669

6-Benzofurano-2-il-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 670

6-Benzo[b]tiofen-2-il-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 671

6-(1H-Indol-5-il)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 672

4-{[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-(1H-pirrol-2-il)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 673

4-{[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-(1H-pirrol-3-il)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 674

4-{[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-(2-naftalen-2-il-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 675

4-{[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-(2-piridin-2-il-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 676

4-{[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-(2-piridin-4-il-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 677

4-{[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-stiril-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 678

4-{[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-(2-pirazin-2-il-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 679

6-(3-Imidazol-1-il-propenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 680

6-(2-Imidazol-1-il-vinil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 681

4-{[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-vinil]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 682

6-(4-Metóxi-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 683

6-(2-Metóxi-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 684

6-(2-Fluoro-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 685

Ácido 4-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-benzóico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 686

Ácido 3-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-benzóico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 687

4-{[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-(4-trifluorometil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 688

6-(4-Acetil-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 689

6-(4-Cloro-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 690

6-(3-Cloro-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 691

6-(2-Cloro-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 692

4-{[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-p-tolil-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 693

4-{[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-m-tolil-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 694

4-{[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-o-tolil-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 695

3-(4-{[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-benzonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 696

6-Bifenil-4-il-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 697

6-Bifenil-3-il-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 698

Ácido 3-[4-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-fenil]-acrílico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 699

Ácido 3-[3-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-fenil]-acrílico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 700

4-{[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-(4-metilsulfanil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 701

(4-{[6-(4-Metóxi-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 702

(4-{[6-(3-Metóxi-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 703

(4-{[6-(2-Metóxi-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 704

(4-{[6-(4-Fluoro-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 705

(4-{[6-(3-Fluoro-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 706

(4-{[6-(2-Fluoro-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 707

Ácido 4-{4-[(4-cianometil-fenilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzóico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 708

Ácido 3-{4-[(4-cianometil-fenilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzóico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 709

(4-{[1,3-Dioxo-6-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 710

(4-{[6-(4-Acetil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 711

(4-{[6-(2-Acetil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 712

(4-{[6-(4-Cloro-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 713

(4-{[6-(3-Cloro-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 714

(4-{[6-(2-Cloro-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 715

{4-[(1,3-Dioxo-6-p-tolil-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 716

{4-[(1,3-Dioxo-6-m-tolil-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 717

{4-[(1,3-Dioxo-6-o-tolil-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 718

4-{4-[(4-Cianometil-fenilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 719

3-{4-[(4-Cianometil-fenilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 720

{4-[(6-Bifenil-4-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 721

{4-[(6-Bifenil-3-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 722

(4-{[6-(4-Isopropil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 723

(4-{[6-(4-Metilsulfanil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 724

6-(3-Hidróxi-propenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 725

6-[2-(4-Amino-fenil)-vinil]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 726

6-[2-(4-Cloro-fenil)-vinil]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 727

Ácido 4-[2-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-vinil]-benzóico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 728

4-[2-(4-{[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-vinil]-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 729

4-{[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 730

6-(3,4-Diidróxi-but-1-enil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 731

6-[2-(4-Fluoro-fenil)-vinil]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 732

6-[2-(4-Metóxi-fenil)-vinil]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 733

4-[(3-Hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-imidazol-1-il-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 734

4-[(3-Hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-imidazol-1-il-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Exemplo 735

4-[(3-Hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-piridin-2-il-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 736

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-[2-(4-dimetilaminometil-fenil)-vinil]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 737

4-({[6-(3-Metóxi-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 738

4-({[6-(4-Fluoro-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 739

4-({[6-(3-Fluoro-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 740

4-({[6-(2-Fluoro-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 741

Ácido 4-{1,3-dioxo-4-[(4-sulfamoil-benzilamino)-metileno]-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzóico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 742

Ácido 3-{1,3-dioxo-4-[(4-sulfamoil-benzilamino)-metileno]-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzóico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 743

4-({[1,3-Dioxo-6-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 744

4-({[1,3-Dioxo-6-(3-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 745

4-({[1,3-Dioxo-6-(2-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 746

4-({[6-(4-Acetil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 747

4-({[6-(3-Acetil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 748

4-({[6-(2-Acetil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 749

4-({[6-(4-Cloro-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 750

4-({[6-(3-Cloro-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 751

4-({[6-(2-Cloro-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 752

4-{[(1,3-Dioxo-6-p-tolil-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 753

4-{[(1,3-Dioxo-6-m-tolil-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 754

4-{[(1,3-Dioxo-6-o-tolil-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 755

4-({[6-(4-Ciano-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 756

4-({[6-(3-Ciano-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 757

4-{[(6-Bifenil-4-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 758

4-{[(6-Bifenil-3-il-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 759

Ácido 3-(4-{1,3-dioxo-4-[(4-sulfamoil-benzilamino)-metileno]-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-fenil)-acrílico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 760

Ácido 3-(3-{1,3-dioxo-4-[(4-sulfamoil-benzilamino)-metileno]-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-fenil)-acrílico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 761

4-({[6-(4-Isopropil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 762

4-({[6-(3-Isopropil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 763

4-({[6-(4-Metilsulfanil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 764

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-metóxi-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 765

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3-metóxi-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 766

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-metóxi-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 767

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-fluoro-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 768

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3-fluoro-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 769

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-fluoro-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 770

Ácido 4-{4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzóico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 771

Ácido 3-{4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzóico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 772

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-trifluorometil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 773

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3-trifluorometil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 774

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-trifluorometil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 775

6-(4-Acetil-fenil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 776

6-(3-Acetil-fenil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 777

6-(2-Acetil-fenil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 778

6-(4-Cloro-fenil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 779

6-(3-Cloro-fenil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 780

6-(2-Cloro-fenil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 781

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-p-tolil-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 782

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-m-tolil-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 783

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-o-tolil-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 784

4-{4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 785

3-{4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 786

6-Bifenil-4-il-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 787

6-Bifenil-3-il-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 788

Ácido 3-(4-{4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-fenil)-acrílico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 789

Ácido 3-(3-{4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-fenil)-acrílico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 790

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-isopropil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 791

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3-isopropil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 792

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-metilsulfanil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 793

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-metilsulfanil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 794

6-[2-(2-Dietilamino-etóxi)-vinil]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 795

Ácido 5-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-pent-4-enóico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 796

6-(4-Hidróxi-but-1-enil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 797

6-(5-Hidróxi-pent-1-enil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 798

6-(6-Hidróxi-hex-1-enil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 799

6-[3-(2-Hidróxi-etóxi)-propenil]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 800

6-[3-(2,4-Dioxo-imidazolidin-1-il)-propenil]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 801

6-[3-(2-Hidróxi-fenil)-propenil]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 802

2-Metil-3-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-but-2-enonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 803

{4-[2-(4-{[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-vinil]-fenil}-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 804

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-[3-(2-hidróxi-3-metóxi-fenil)-propenil]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 805

[4-(2-{4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-vinil)-fenil]-acetonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 806

6-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 807

6-(4-Dimetilamino-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 808

6-(4-Hidroximetil-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 809

Ácido 3-[4-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-fenil]-propiônico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 810

6-(3-Amino-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 811

6-(2,4-Dicloro-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 812

6-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 813

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3,4-dimetóxi-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 814

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2,4-dimetóxi-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 815

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3,4,5-trimetóxi-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 816

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-dimetilamino-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 817

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-hidroximetil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 818

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-trifluorometóxi-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 819

Ácido 3-(4-{4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-fenil)-propiônico

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 820

4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3-nitro-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 821

6-(3-Amino-fenil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 822

N-(3-{4-[(3,4-Diidróxi-benzilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-fenil)-acetamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 823

6-(2,4-Dicloro-fenil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 824

4-[(3-Hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-piridin-4-il-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 825

4-[(3-Hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-stiril-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 826

6-[3-(2,4-Dioxo-imidazolidin-1-il)-propenil]-4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 827

4-[(3-Hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-[3-(2-hidróxi-3-metóxi-fenil)-propenil]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 828

6-Ciclopentilidenometil-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 829

4-{[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-[2-(4-nitro-fenil)-vinil]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 663.

Exemplo 830

6-Furano-2-il-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 831

4-{[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-fenil-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 832

4-[(3-Hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-fenil-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 833

4-[(3-Hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-metóxi-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 834

4-[(3-Hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-naftalen-2-il-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 835

4-[(3-Hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-(1H-indol-5-il)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 836

4-[(3-Hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-(1H-pirrol-2-il)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 837

6-Furano-2-il-4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 838

4-[(4-Pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-6-(1H-pirrol-2-il)-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 839

4-{1,3-Dioxo-4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzonitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 840

6-(4-Hidroximetil-fenil)-4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 841

7-Bromo-4-[(4-metóxi-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

Etapa 1:

Uma mistura de 4-bromo-fenilacetonitrila (0,196 mg, 1 mmol), paraformaldeído (33 mg, 1,1 mmol) e ácido pirofosfórico (2 g) é tratada em um microondas a 160°C durante 10 min. A mistura de reação é vertida em gelo-água, neutralizada com K_2CO_3 e então extraída com acetato de etila. O extrato é lavado com K_2CO_3 a 10% e água, seco em $MgSO_4$, filtrado e evaporado para fornecer a 7-Bromo-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona (167,8 mg).

Etapa 2:

A uma suspensão de 7-bromo-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona (450 mg, 2 mmoles) em 1 mL de N,N-dimetilformamida é adicionado dimetilacetal de N,N-dimetilformamida

(954 mg, 8 mmoles). A mistura de reação é aquecida em um microondas a 100°C durante 10 min. A mistura de reação é então filtrada e lavada com N,N-dimetilformamida para fornecer 356 mg de 7-bromo-4-dimetilaminometileno-1,4-diidro -2H-isoquinolin-3-ona.

Etapa 3:

A uma suspensão de 7-bromo-4-dimetilaminometileno-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona bruta (56 mg, 0,2 mmol) em N,N-dimetilformamida (250 mL) é adicionada a N,N-dimetil-1,4-fenilenodiamina (41,8 mg, 0,2 mmol). A mistura de reação é agitada a 115°C durante 3 horas, então purificada por HPLC Prep.. As frações puras foram combinadas e concentradas para fornecer o Exemplo 841 (10,2 mg).

Exemplo 842

7-Bromo-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 841.

Exemplo 843

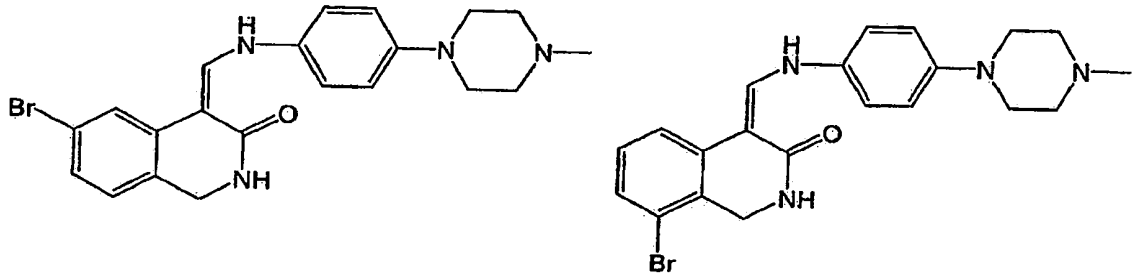
6-[1-(2-Metóxi-etil)-1H-pirrol-3-il]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 853.

Exemplo 844

6-Bromo-4-[(4-metóxi-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona & 8-Bromo-4-[(4-metóxi-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 845.



Exemplo 845

6-Bromo-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona & 8-Bromo-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

Etapa 1:

Uma mistura de 3-bromo-fenilacetonitrila (2 mmoles, 0,392 g), paraformaldeído (2,2 mmoles, 0,066 g) e ácido pirofosfórico (4 g) é aquecida em um microondas a 160°C durante 10 min. A mistura de reação é vertida em gelo-água, neutralizada com K_2CO_3 e então extraída com acetato de etila. O extrato é lavado com K_2CO_3 a 10% e água, seco em $MgSO_4$, filtrado e evaporado para fornecer uma mistura de 6(e 8)-bromo-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona (0,47 g).

Etapa 2:

A uma suspensão de 6(e 8)-bromo-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona (0,204 g, 0,8 mmol) em 0,5 mL de N,N-dimetilformamida é adicionado o dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (0,4 g, 3,4 mmoles). A mistura de reação é aquecida em um microondas a 100°C durante 10 min, então evaporada até a secura. O resíduo é aplicado em uma coluna C18 e eluído com ACN a 25% (30 ml) e ACN a 40% (100 mL). As frações que continham o produto foram combinadas e evaporadas para fornecer 0,321 g de 6(e 8)-bromo-4-dimetilamino-metileno-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona.

Etapa 3:

A uma suspensão de 6(e 8)-bromo-4-dimetilaminometileno-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona bruta (28 mg, 0,1 mmol) em N,N-dimetilformamida (250 ml) é adicionada a 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (19 mg, 0,1 mmol). A mistura de reação é agitada a 115°C durante 1,5 hora, então purificada por HPLC Prep.. As frações puras foram combinadas e concentradas para fornecer o Exemplo 845 (17,4 mg).

Exemplo 846

6-Bromo-4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona & 8-Bromo-4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 845.

Exemplo 847

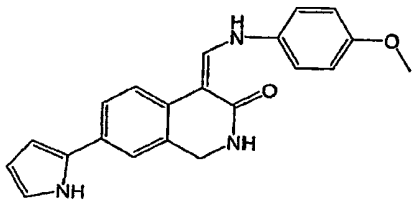
7-Bromo-4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 841.

Exemplo 848

4-{[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-7-tiofen-2-il-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 849.



Exemplo 849

4-[(4-Metóxi-fenilamino)-metileno]-7-(1H-pirrol-2-il)-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

Etapa 1:

Uma mistura de 4-bromo-fenilacetonitrila (0,196 mg, 1 mmol), paraformaldeído (33 mg, 1,1 mmol) e ácido pirofosfórico (2 g) é aquecida em um microondas a 160°C durante 10 min. A mistura de reação é vertida em gelo-água, neutralizada com K_2CO_3 e então extraída com acetato de etila. O extrato é lavado com K_2CO_3 a 10% e água, seco em $MgSO_4$, filtrado e evaporado para fornecer a 7-bromo-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona (167,8 mg).

Etapa 2:

A uma suspensão de 7-bromo-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona (450 mg, 2 mmoles) em 1 mL de N,N-dimetilformamida é adicionado o dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (954 mg, 8 mmoles). A mistura de reação é aquecida em um microondas a 100°C durante 10 min. A mistura de reação é então filtrada e lavada com N,N-dimetilformamida para fornecer 356 mg de 7-bromo-4-dimetilaminometileno-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona.

Etapa 3:

A uma suspensão de 7-bromo-4-dimetilaminometileno-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona bruta (400 mg, 1,43 mmol) em N,N-dimetilformamida (250 mL) é adicionada a 4-anisidina (193 mg, 1,57 mmol). A mistura de reação é agitada a 115°C durante 1,5 hora. A mistura de reação é filtrada e o filtrado é purificado por HPLC Prep.. As frações puras foram combinadas e concentradas para fornecer 114 mg de 7-Bromo-4-[(4-metóxi-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona.

Etapa 4:

A uma suspensão de 7-bromo-4-[(4-metóxi-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona (36 mg, 0,1 mmol) em N,N-dimetilformamida (1 mL) é adicionado o ácido 1-(t-butoxicarbonil) pirrol-2-boróico (25,3 mg, 0,12 mmol), solução aquosa a 2 M de carbonato de césio (300 µL) e tetrakis(trifenilfosfino)-paládio (0) (30 mg). A mistura de reação é aquecida em um microondas a 180°C durante 5 min. A mistura de reação é então filtrada e o filtrado é purificado

por HPLC Prep.. As frações puras foram combinadas e concentradas para fornecer o composto do título (12,8 mg).

Exemplo 850

4-[(4-Metóxi-fenilamino)-metileno]-7-(1H-pirrol-3-il)-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 845.

Exemplo 851

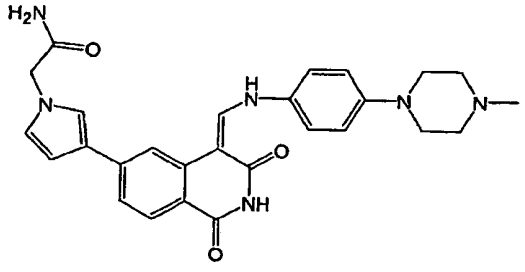
2-[5-(4-{[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-indol-1-il]-acetamida

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 169.

Exemplo 852

6-[1-(2-Dietilamino-etil)-1H-indol-5-il]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 853.



Exemplo 853

2-[3-(4-{[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-pirrol-1-il]-acetamida

Etapa 1:

A uma suspensão de 6-bromo-4H-isoquinolina-1,3-diona (2,4 g, 10 mmoles) em 25 mL de uma mistura 4:1 de anidreto acético e N,N-dimetilformamida, respectivamente, é adicionado o trimetilortoformato (2,2 mL, 20 mmoles). A mistura de reação é agitada em um bloco de aquecimento a 125°C durante 1 hora. Após resfriar à temperatura ambiente, o produto foi precipitado. O precipitado é então extraído por filtração, lavado com quantidades abundantes de éter e seco para fornecer 2,4 g de 6-bromo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona.

Etapa 2:

A uma suspensão de 6-bromo-4-metoximetileno-4H-isoquinolina-1,3-diona bruta (846 mg, 3 mmoles) em N,N-dimetilformamida (7,5 L) é adicionada a 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (573 mg, 3 mmoles). A mistura de reação é agitada a 115°C durante 1,5 hora, então evaporada até a secura e triturada com éter. O precipitado é então extraído por filtração, lavado com quantidades abundantes de éter e seco para fornecer 1,23 g de 6-bromo-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona.

Etapa 3:

A uma suspensão de 6-bromo-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona (0,2 g, 0,45 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 mL) é adicionado o ácido N-triisopropilsilil-3-pirrol borônico (0,16 g, 0,54 mmol), seguido por 300 µL de carbonato de césio aquoso a 2 M e tetrakis trifenilfosfino paládio (30 mg, 0,025 mmol). A mistura de reação é submetida ao aquecimento com microondas a 180°C durante 300 segundos. A mistura de reação é então dividida em 3 frações e purificada por HPLC em fase inversa em C18. As frações puras foram combinadas e concentradas para fornecer 60 mg de 4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-(1H-pirrol-3-il)-4H-isoquinolina-1,3-diona.

Etapa 4:

A uma solução de 4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-6-(1H-pirrol-3-il)-4H-isoquinolina-1,3-diona (42 mg, 0,1 mmol) em acetona (3 mL) e N,N-dimetilformamida (1 mL) é adicionado o carbonato de potássio (27 mg, 0,2 mmol) e agitado à temperatura ambiente durante 2 horas. Este é seguido pela adição de iodeto de sódio (30 mg, 0,2 mmol) e 2-bromoacetamida (17 mg, 0,12 mmol) e pela agitação adicional à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação é então dividida em 2 frações e purificada por HPLC em fase inversa em C18. As frações puras foram combinadas e concentradas para fornecer o composto do título (8,4 mg).

Exemplo 854

6-[1-(2-Dietilamino-etil)-1H-pirrol-3-il]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 853.

Exemplo 855

4-[3-(4-{[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il)-pirrol-1-il]-butironitrila

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 853.

Exemplo 856

7-Cloro-4-[(3-hidróxi-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 841.

Exemplo 857

4-[(7-Cloro-3-oxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzamidina

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 841.

Exemplo 858

7-Metil-4-[(4-morfolin-4-il-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 841.

Exemplo 859

4-[(3-Hidróxi-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 841.

Exemplo 860

4-[(4-Piperidin-1-il-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 841.

Exemplo 861

4-[(7-Bromo-3-oxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzamidina

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 841.

Exemplo 862

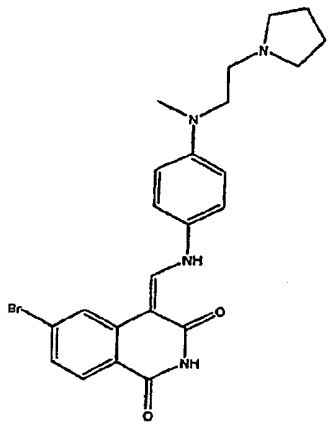
7-Bromo-4-[(3-hidróxi-4-metóxi-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 841.

Exemplo 863

7-Bromo-4-{[4-(2-hidróxi-etil)-fenilamino]-metileno}-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

Este composto é preparado utilizando os materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento do Exemplo 841.



Exemplo 864

(4*Z*)-6-Bromo-4-[({4-[metil(2-pirrolidin-1-iletil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A uma solução de 2-(metil-4-nitroanilino) etanol (2,9 g, 15 mmoles) em piridina (75 mL) é adicionado o cloreto de p-toluenossulfonila (3,1 g, 1,6 mmol) e a 4-(dimetilamino) piridina (1,8 g, 15 mmoles). Após agitar durante três dias à temperatura ambiente, a reação é extingüida através da adição da solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então extraída 3x com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos em sulfato de magnésio anidro e concentrados sob pressão reduzida para fornecer um óleo

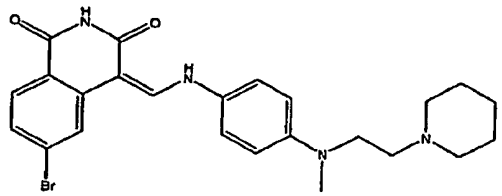
marrom viscoso, que é purificado por cromatografia líquida de alto desempenho em fase inversa para fornecer o éster 2-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico na forma de um sal do ácido trifluoroacético (0,52 g, 9,8%). LC/MS (ES^+): 351,0 $(M+H)^+$

A uma solução do sal do TFA do éster 2-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico (74 mg, 0,21 mmol) em tolueno (1 mL) é adicionada a trietilamina (50 µL) e a pirrolidina (53 µL, 0,63 mmol). A mistura é agitada em um agitador em bloco a 70 °C durante a noite. A mistura de reação é concentrada e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho em fase inversa para fornecer a metil-(4-nitro-fenil)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina na forma de um sal de di-TFA (85 mg).

Uma solução de metil-(4-nitro-fenil)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina•2 TFA (85 mg) em etanol/tetraidrofurano (1:1, 5 mL) é hidrogenada à pressão atmosférica em 10% de paládio sobre carbono. A mistura de reação é filtrada através de um bloco de terra diatomácea e concentrada para fornecer a N-metil-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzeno-1,4-diamina na forma de um sal de di-TFA.

A (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (59 mg, 0,21 mmol) e N-metil-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzeno-1,4-diamina•2 TFA (máximo de 0,21 mmol) foram agitados em dimetilformamida (1 mL) e trietilamina (50 µL) a 60-70°C durante 12 horas. A mistura de reação é purificada por cromatografia líquida de alto desempenho em fase inversa para fornecer a (4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[metil (2-

pirrolidin-1-iletil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona. MS (ES^+): 469,2, 471,2 $(M+H)^+$



Exemplo 865

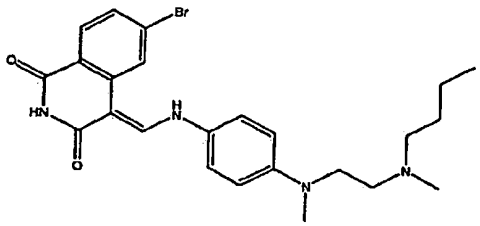
(4*Z*)-B-bromo-4-[({4-[metil (2-piperidin-1-iletil) amino] fenil} amino) metileno] isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A uma solução do sal de TFA do éster 2-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico (74 mg, 0,21 mmol) em tolueno (1 mL) é adicionada a trietilamina (50 μL) e a piperidina (62 μL, 0,63 mmol). A mistura é agitada em um agitador em bloco a 70°C durante a noite. A mistura de reação é concentrada e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho em fase inversa para fornecer a metil-(4-nitro-fenil)-(2-piperadin-1-il-etil)-amina na forma de um sal de di-TFA (74 mg). MS (ES^+): 264,3 $(M+H)^+$

Uma solução de metil-(4-nitro-fenil)-(2-piperidin-1-il-etil)-amina•2 TFA (74 mg) em etanol/tetraidrofurano (1:1, 5 mL) é hidrogenada à pressão atmosférica em 10% de paládio sobre carbono. A mistura de reação é filtrada através de um bloco de terra diatomácea e concentrada para fornecer a N-metil-N-(2-piperidin-1-il-etil)-benzeno-1,4-diamina na forma de um sal de di-TFA.

A (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (59 mg, 0,21 mmol) e N-metil-N-(2-piperidin

-1-il-etil)-benzeno-1,4-diamina•2 TFA (máximo de 0,21 mmol) foram agitados em dimetilformamida (1 mL) e trietilamina (50 μL) a 60-70°C durante 12 horas. A mistura de reação é purificada por cromatografia líquida de alto desempenho em fase inversa para fornecer a (4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[metil (2-piperidin-1-iletil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona. MS (ES^+): 483,2 $(M+H)^+$



Exemplo 866

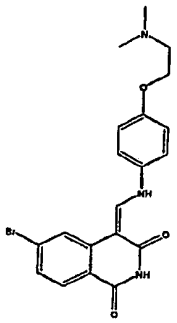
(4*Z*)-6-Bromo-4-[({4-[{2-[butil (metil) amino] etil} (metil) amino] fenil} amino) metileno] isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A uma solução do sal de TFA do éster 2-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico (74 mg, 0,21 mmol) em tolueno (1 mL) é adicionada a trietilamina (50 μL) e a N-metilbutilamina (75 μL, 0,63 mmol). A mistura é agitada em um agitador em bloco a 70°C durante a noite. A mistura de reação é concentrada e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho em fase inversa para fornecer a N-butil-N,N'-dimetil-N'-(4-nitro-fenil)-etano-1,2-diamina na forma de um sal de di-TFA (71 mg, 68%).

Uma solução de N-butil-N,N'-dimetil-N'-(4-nitro-fenil)-etano-1,2-diamina•2 TFA (71 mg) em etanol/tetraidrofurano (1:1, 5 mL) é hidrogenada à pressão atmosférica em 10% de paládio sobre carbono. A mistura de reação é filtrada através de um bloco de terra diatomácea e concentrada para

fornecer a N-[2-(butil-metil-amino)-etil]-N-metil-benzeno-1,4-diamina na forma de um sal de di-TFA.

A (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (59 mg, 0,21 mmol) e N-[2-(butil-metil-amino)-etil]-N-metil-benzeno-1,4-diamina•2 TFA (máximo de 0,21 mmol) foram agitados em dimetilformamida (1 mL) e trietilamina (50 µL) a 60-70°C durante 12 horas. A mistura de reação é purificada por cromatografia líquida de alto desempenho em fase inversa para fornecer a (4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[{2-[butil (metil) amino] etil} (metil) amino] fenil} amino) metileno] isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona. MS (ES^+): 487,3 $(M+H)^+$



Exemplo 867

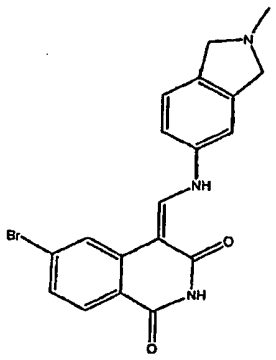
(4*Z*)-6-Bromo-4-[({4-[2-(dimetilamino) etóxi] fenil} amino) metileno] isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A dimetil-[2-(4-nitro-fenóxi)-etil]-amina é preparada de acordo com Hunter, D.H.; Ponce, Y.Z.; Brown, G.W.; Chamberlain, M.J.; Driedger, A.A.; Morrissey, G. Can J Chem. 62, 2015-2019, 1984. MS (ES^+): 211,3 $(M+H)^+$

Uma solução de cloridrato de dimetil-[2-(4-nitro-fenóxi)-etil]-amina (0,29 g, 1,2 mmol) em etanol (20 mL) é hidrogenada à pressão atmosférica em 10% de paládio sobre carbono. A mistura de reação é filtrada através de um bloco

de terra diatomácea e concentrada para fornecer o cloridrato de 4-(2-dimetilamino-etóxi)-fenilamina (0,24 g, 96%). MS (ES^+): 181,3 $(M+H)^+$

A (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (70 mg, 0,25 mmol) e o cloridrato de 4-(2-dimetilamino-etóxi)-fenilamina (50 mg, 0,23 mmol) foram agitados em dimetilformamida (1 mL) e trietilamina (50 µL) a 70 °C. A mistura de reação é extingüida através da adição de água. O material sólido é então coletado, lavado com éter dietílico, água e metanol e então seco a vácuo para fornecer a (4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[2-(dimetilamino) etóxi] fenil} amino) metileno] isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona (81 mg, 82%). MS (ES^+): 430,0, 432,0 $(M+H)^+$



Exemplo 868

(4*Z*)-6-Bromo-4-{[(2-metil-2,3-diidro-1*H*-isoindol-5-il) amino] metileno} isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A metilação de 4-nitroftalimida para fornecer a 2-metil-5-nitro-isoindol-1,3-diona (0,93 g, 43%) é realizada através do procedimento de Billman, J.H. e Cash, V. J Am Chem Soc. 75(10), 1953, 2499-2501.

Uma solução da 2-metil-5-nitro-isoindol-1,3-diona fornecida (1,1 g, 5,3 mmoles) em etanol/tetraidrofurano

(1:1, 50 mL) é hidrogenada a 0,31 MPa (45 psi) em catalisador de níquel de Raney. A mistura de reação é filtrada através de um bloco de terra diatomácea e concentrada para fornecer a 5-amino-2-metil-isoindol-1,3-diona na forma de um sólido macio amarelo (0,85 g, 91%).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) d ppm 2,94 (s, 3 H), 6,44 (s, 2 H), 6,77 (dd, *J*=8,2 Hz, 1H), 6,91 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,2 Hz, 1H).

A uma suspensão de hidreto de lítio e alumínio (0,55 g, 14 mmol) em tetraidrofurano (7 mL) é adicionada a 5-amino-2-metil-isoindol-1,3-diona sólida (0,85 g, 4,8 mmoles. A suspensão resultante é aquecida em refluxo durante 15 minutos e é então resfriada a 0°C. Nesta temperatura, a reação é extingüida através da adição de etanol e então água. A suspensão resultante é filtrada através de um bloco de terra diatomácea e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida para fornecer um sólido marrom. O sólido bruto é dissolvido em etanol absoluto e acidificado com ácido clorídrico etanólico concentrado. Com a adição do éter dietílico, um sólido marrom precipitou e é coletado por filtração para fornecer a 2-metil-2,3-diidro-1H-isoindol-5-ilamina na forma de um sal de dicloridrato (0,61 g, 55%). MS (ES^+): 149,3 $(M+H)^+$

A (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (0,20 g, 0,71 mmol) e 2-metil-2,3-diidro-1H-isoindol-5-ilamina•2 HCl (0,52 mg, 2,3 mmoles) foram agitados em dimetilformamida (5 mL) e trietilamina (0,83 mL) a 70 °C. A mistura de reação é extingüida através da adição

de água. O material sólido é então coletado, lavado com éter dietílico, água e metanol e então seco a vácuo para fornecer um sólido bruto, que é então purificado por cromatografia líquida de alto desempenho em fase inversa para fornecer (4*Z*)-6-bromo-4-{[(2-metil-2,3-diidro-1*H*-isoindol-5-il)amino] metileno}isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona•ácido trifluoroacético (80 mg, 22%). MS (ES^-): 396,1, 398,2 $(M-H)^-$

Exemplo 869

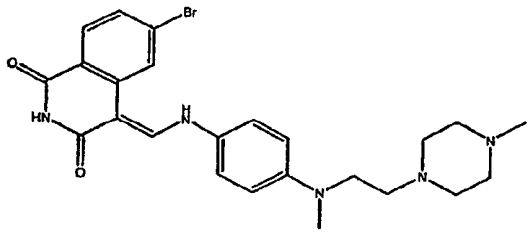
(4*Z*)-6-Bromo-4-({[4-(1*H*-imidazol-1-il) fenil] amino} metileno) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

Em um frasco de 20 mL foram combinados 4-fluoronitrobenzeno (1,1 mL, 10 mmoles), imidazol (0,68 g, 10 mmoles) e carbonato de sódio (1,1 g, 11 mmoles) em dimetilformamida (5 mL). A mistura é agitada a 100 °C durante 24 horas e então permitida que resfriasse à temperatura ambiente e então diluída com água. O ácido clorídrico concentrado é adicionado para levar o pH até 1 e então a mistura é extraída três vezes com clorofórmio (10 mL). A fase aquosa ácida é então tratada com solução de hidróxido de sódio a 2,5 M para fornecer um pH de 10. Um sólido amarelo claro é coletado e lavado com água para fornecer o 1-(4-nitrofenil)-1H-imidazol. MS (ES^+): 190,2 $(M+H)^+$

Uma solução de 1-(4-nitrofenil)-1H-imidazol (0,38 g, 2,0 mmoles) em etanol (20 mL), água (3 mL) e ácido clorídrico concentrado (5 gotas) é hidrogenada durante a noite à pressão atmosférica em 10% de Pd/C. A mistura é filtrada através de um bloco de terra diatomácea e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o tricloridrato de

4-(1H-imidazol-1-il)-benzenamina na forma de um pó cinzento. MS (ES^+): 160,2 $(M+H)^+$

A (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3 (2H,4H)-diona (70 mg, 0,25 mmol) e 4-(1H-imidazol-1-il)-benzenamina•3 HCl (70 mg, 0,25 mmol) foram agitados em dimetilformamida (1,5 mL) e trietilamina (0,15 mL) a 75°C. A mistura de reação é extingüida através da adição de água. O material sólido é então coletado, lavado com éter dietílico, água e metanol e então seco a vácuo para fornecer a (4*Z*)-6-bromo-4-({[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]amino}metileno) isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona (95 mg, 93%). MS (ES^+): 409,0, 411,0 $(M+H)^+$



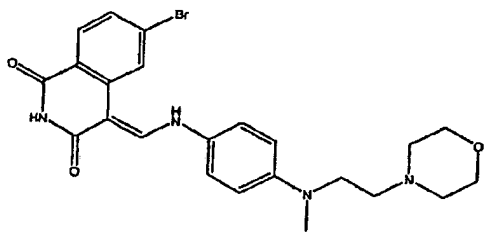
Exemplo 870

(4*Z*)-6-Bromo-4-{[(4-{metil [2-(4-metilpiperazin-1-il) etil] amino} fenil) amino] metileno} isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A uma solução do sal de TFA do éster 2-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico (74 mg, 0,21 mmol) em tolueno (1 mL) é adicionada a trietilamina (50 μL) e a N-metilpiperazina (70 μL, 0,63 mmol). A mistura é agitada em um agitador em bloco a 70 °C durante a noite. A mistura de reação é concentrada e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho em fase inversa para fornecer a metil-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-(4-nitro-fenil)-amina na forma de um sal de tri-TFA (98 mg, 98%).

Uma solução de metil-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-(4-nitro-fenil)-amina •3 TFA (98 mg) em etanol/tetraidrofurano (1:1, 5 mL) é hidrogenada à pressão atmosférica em 10% de paládio sobre carbono. A mistura de reação é filtrada através de um bloco de terra diatomácea e concentrada para fornecer a N-metil-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-benzeno-1,4-diamina na forma de um sal de tri-TFA.

A (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3 2H,4H)-diona (59 mg, 0,21 mmol) e N-Metil-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-benzeno-1,4-diamina •3 TFA (máximo de 0,21 mmol) foram agitados em dimetilformamida (1 mL) e trietilamina (50 µL) a 60-70°C durante 12 horas. A mistura de reação é purificada por cromatografia líquida de alto desempenho em fase inversa para fornecer a (4*Z*)-6-bromo-4-{[(4-{metil [2-(4-metilpiperazin-1-il) etil] amino} fenil) amino] metileno} isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona na forma de um sal de tri-TFA. MS (ES^+): 500,2 $(M+H)^+$



Exemplo 871

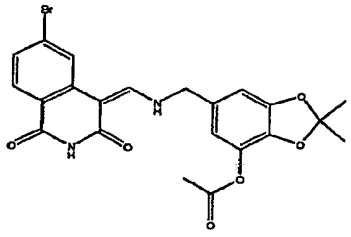
(4*Z*)-6-Bromo-4-[({4-[metil (2-morfolin-4-iletil) amino] fenil} amino) metileno] isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A uma solução do sal de TFA do éster 2-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico (74 mg, 0,21 mmol) em tolueno (1 mL) é adicionada a trietilamina

(50 μL) e o morfolino (55 μL, 0,63 mmol). A mistura é agitada em um agitador em bloco a 70 °C durante a noite. A mistura de reação é concentrada e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho em fase inversa para fornecer a metil-(2-morfolin-4-il-etil)-(4-nitro-fenil)-amina na forma de um sal de di-TFA (80 mg, 77%). MS (ES^+): 266,3 $(M+H)^+$

Uma solução de metil-(2-morfolin-4-il-etil)-(4-nitro-fenil)-amina•2 TFA (80 mg) em etanol/tetraidrofurano (1:1, 5 mL) é hidrogenada à pressão atmosférica em 10% de paládio sobre carbono. A mistura de reação é filtrada através de um bloco de terra diatomácea e concentrada para fornecer a N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzeno-1,4-diamina na forma de um sal de di-TFA.

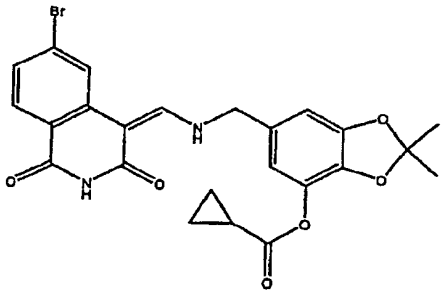
A (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (59 mg, 0,21 mmol) e N-Metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzeno-1,4-diamina•2 TFA (máximo de 0,21 mmol) foram agitados em dimetilformamida (1 mL) e trietilamina (50 μL) a 60-70°C durante 12 horas. A mistura de reação é purificada por cromatografia líquida de alto desempenho em fase inversa para fornecer a (4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[metil (2-morfolin-4-iletil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona. MS (ES^+): 587,2 $(M+H)^+$



Exemplo 872

Acetato de 6-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno) metil] amino} metil)-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-ila

A uma solução de (4Z)-6-bromo-4-({[(7-hidróxi-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (30 mg, 67 μmoles) em dimetilformamida (0,5 mL) é adicionada a piridina (12 μL, 0,17 mmol) e o cloreto de acetila (10 μL). A mistura de reação é agitada durante a noite à temperatura ambiente e então purificada por cromatografia líquida de alto desempenho em fase inversa para fornecer o acetato de 6-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno) metil] amino} metil)-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-ila.

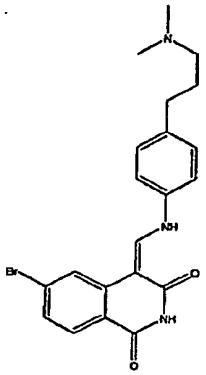


Exemplo 873

Ciclopropanocarboxilato de 6-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno)metil]amino}metil)-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-ila

A uma solução de (4Z)-6-bromo-4-({[(7-hidróxi-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (30 mg, 67 μmoles) em dimetilformamida (0,5 mL) é adicionada a piridina (12 μL, 0,17 mmol) e o cloreto de ciclopropanocarbonila (10 μL). A mistura de

reação é agitada durante a noite à temperatura ambiente e então purificada por cromatografia líquida de alto desempenho em fase inversa para fornecer o ciclopropanocarboxilato de 6-({[(*Z*)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1*H*)-ilideno) metil] amino} metil)-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-ila.



Exemplo 874

(4*Z*)-6-Bromo-4-[({4-[3-(dimetilamino) propil] fenil} amino) metileno] isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

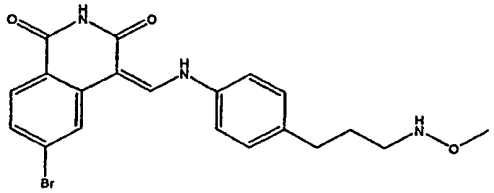
A N-[4-(3-oxo-propil)-fenil]-acetamida é preparada de acordo com Björnestedt, R.; Zhong, G.; Lerner, R.A.; Barbas, C.F. J Am Chem Soc. 118, 1996, 11720-11724.

A uma suspensão de N-[4-(3-Oxo-propil)-fenil]-acetamida (96 mg, 0,50 mmol), cloridrato de dimetilamina (82 mg, 1,0 mmol) e acetato de sódio (66 mg, 0,80 mmol) em metanol (0,5 mL) é adicionado o cianoboroidreto de sódio (47 mg, 0,75 mmol). Após completar a reação, o solvente é evaporado sob pressão reduzida e o resíduo é fracionado entre acetato de etila e água. A fase aquosa é extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram concentrados

para fornecer a N-[4-(3-dimetilamino-propil)-fenil]-acetamida (0,14 g, > 100%). MS (ES^+): 221,3 $(M+H)^+$

A uma solução de N-[4-(3-dimetilamino-propil)-fenil]-acetamida (máximo de 0,50 mmol) em metanol (8 mL) é adicionada a solução aquosa de ácido clorídrico a 20%. Após 3 ½ horas de agitação a 56°C, 2 gotas adicionadas de ácido clorídrico concentrado são adicionadas e a agitação é mantida durante 3 dias. A mistura é concentrada para fornecer o cloridrato de 4-(3-dimetilamino-propil)-fenilamina, que é utilizado sem purificação adicional na etapa seguinte. MS (ES^+): 179,3 $(M+H)^+$

A (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (50 mg, 0,18 mmol) e o cloridrato de 4-(3-dimetilamino-propil)-fenilamina (0,40 mmol) foram agitados em dimetilformamida (1 mL) e trietilamina (140 µL) a 78 °C. A mistura de reação é extingüida através da adição de água. O material sólido é então coletado, lavado com água e então seco a vácuo para fornecer a (4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[3-(dimetilamino)propil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona (58 mg, 75%) na forma de um sólido dourado. MS (ES^+): 428, 430 $(M+H)^+$



Exemplo 875

(Metoxiamino)propil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

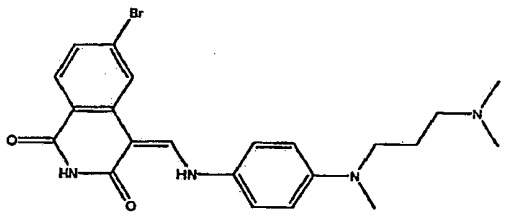
O 3-(4'-Acetamidofenil) propanal é preparada de acordo com Bjornestedt, R.; Zhong, G.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. JACS (1996), 118(47), 11720-11724. LC/MS(ES^+): 192,7 $(M+H)^+$

Uma mistura de 3-(4-acetamidofenil) propanal (96 mg, 0,50 mmol), cloridrato de metoxilamina (92 mg, 1,1 mmol) e piridina (110 μL) em metanol (0,7 mL) é aquecida em um banho de óleo a 70°C durante 18 horas e então permitida que resfriasse à temperatura ambiente. O metanol (1 mL) é adicionado e a mistura é resfriada a 0 °C em um banho de gelo-água. O complexo de borano•piridina (0,11 mL, 1,1 mmol) é adicionado, seguido pela adição em gotas de ácido clorídrico aquoso a 10%. É permitido que a mistura aqueça à temperatura ambiente e então é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por HPLC em fase inversa para fornecer a *N*-[4-(3-metoxiamino-propil)-fenil]-acetamida. MS(ES^+): 223,3 $(M+H)^+$

Uma mistura de *N*-[4-(3-metoxiamino-propil)-fenil]-acetamida (0,50 mmol) e ácido clorídrico aquoso a 20% (2 mL) em metanol (8 mL) é aquecida durante 18 horas a 60°C e então concentrada sob pressão reduzida para fornecer o dicloridrato de *N*-[3-(4-amino-fenil)-propil]-*O*-metil-hidro-xilamina (62 mg, 0,24 mmol) e é utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS(ES^+): 181,3 $(M+H)^+$

A (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (69 mg, 0,24 mmol) e o dicloridrato de *N*-[3-(4-amino-fenil)-propil]-*O*-metil-hidroxilamina (62 mg, 0,24 mmol) foram acoplados em dimetilformamida (1,4 mL) com

trietilamina (0,15 mL). A mistura é aquecida a 75 °C durante uma hora e então resfriada a 0°C em um banho de gelo-água. A água é adicionada e o sólido resultante é coletado e então purificado por HPLC em fase inversa para fornecer a (4*Z*)-6-bromo-4-[({4-[3-(metoxiamino)propil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona na forma de seu sal de trifluoroacetato (30 mg, 23%). LC/MS (ES^-): 428,4, 430,4 $(M-H)^-$



Exemplo 876

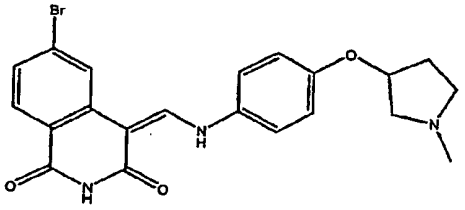
(4*Z*)-6-Bromo-4-[({4-[[3-(dimetilamino) propil](metil) amino] fenil} amino) metileno] isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A uma suspensão de hidróxido de potássio (1,4 g, 25 mmoles) em dimetilsulfóxido (13 mL) é adicionada a N,N,N'-trimetil-1,3-propanodiamina (1,8 mL, 12 mmoles). Durante agitação vigorosa e durante aquecimento a 65 °C, o 4-fluoronitrobenzeno (1,1 mL, 10 mmoles) é adicionado em gotas. Após agitar a esta temperatura durante 6 horas, é permitido que a mistura resfrie à temperatura ambiente. A água é adicionada e a mistura é acidificada até pH 1 com ácido clorídrico concentrado e então extraída três vezes com clorofórmio (3 x 30 mL). A fase ácida é então basificada até pH 11 com solução de hidróxido de sódio a 2,5 M. A fase básica é extraída três vezes com clorofórmio (3 x 30 mL), seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo cor-de-laranja-vermelho, que

é purificado por cromatografia líquida de alto desempenho em fase inversa para fornecer a N,N,N'-trimetil-N'-(4-nitrofenil) propano-1,3-diamina na forma de seu sal de ditrifluoroacetato. MS (ES^+): 238,1 $(M+H)^+$

Uma solução de N,N,N'-trimetil-N'-(4-nitrofenil) propano-1,3-diamina•2 TFA fornecido (0,57 g, 1,2 mmol) em etanol/tetraidrofurano (1:1, 20 mL) é hidrogenada à pressão atmosférica em 10% de paládio sobre carbono. A mistura de reação é filtrada através de um bloco de terra diatomácea e concentrada para fornecer N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-benzeno-1,4-diamina•2 TFA na forma de um óleo escuro. MS (ES^+): 208,4 $(M+H)^+$

A (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (52 mg, 0,18 mmol) e N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-benzeno-1,4-diamina•2 TFA (80 mg, 0,18 mmol) foram agitados em dimetilformamida (1 mL) e trietilamina (100 µL) a 75°C. A mistura de reação é extingüida através da adição de água. O material sólido é então coletado, lavado com éter dietílico, água e metanol e então seco a vácuo para fornecer (4Z)-6-bromo-4-[({4-[[3-(dimetilamino)propil](metil) amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona•2 TFA (43 mg, 35%). MS (ES^+): 457,1, 459,1 $(M+H)^+$



Exemplo 877

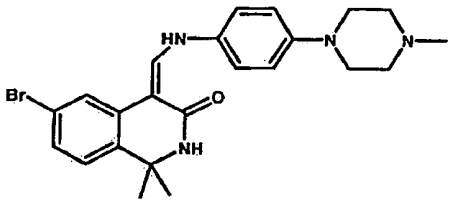
(4*Z*)-6-Bromo-4-[({4-[(1-metilpirrolidin-3-il) óxi] fenil} amino) metileno] isoquinolina-1,3(2*H*,4*H*)-diona

A uma suspensão de hidreto de sódio (dispersão em óleo mineral a 60%, 0,65 g, 16 mmoles) em tetraidrofurano (50 mL) é adicionado o 1-metil-3-pirrolidinol (0,50 g, 4,9 mmoles) na forma de uma solução em tetraidrofurano (100 mL). Após 2 ½ horas de agitação à temperatura ambiente, uma solução de 4-fluoronitrobenzeno (0,73 mL, 6,9 mmoles) em tetraidrofurano (30 mL) é adicionada à mistura. Após agitar durante a noite, a mistura é extingüida com água e extraída 3X com éter dietílico. Os extratos combinados foram lavados com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secos em sulfato de magnésio anidro e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto é purificado por cromatografia líquida de alto desempenho em fase inversa para fornecer 1-metil-3-(4-nitro-fenóxi)-pirrolidina•TFA na forma de um óleo incolor que solidificou após o repouso. MS (ES^+): 223,3 $(M+H)^+$

Uma solução de 1-metil-3-(4-nitro-fenóxi)-pirrolidina•TFA (0,34 g, 1,0 mmol) em etanol (10 mL) é hidrogenada durante uma hora à pressão atmosférica em 10% Pd/C. A mistura é filtrada através de um bloco de terra diatomácea e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 4-(1-metil-pirrolidin-3-ilóxi)-fenilamina•TFA na forma de um sólido negro.

A (4E)-6-bromo-4-(metoximetileno) isoquinolina-1,3 (2H,4H)-diona (52 mg, 0,18 mmol) e 4-(1-metil-pirrolidin-3-

ilóxi)-fenilamina•TFA (55 mg, 0,18 mmol) foram agitados em N,N-dimetilformamida (1 mL) e trietilamina (100 μL) a 75 °C. A mistura de reação é purificada por cromatografia líquida de alto desempenho em fase inversa para fornecer a (4Z)-6-bromo-4-[({4-[(1-metilpirrolidin-3-il) óxi] fenil} amino) metileno] isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona na forma de seu sal de TFA. MS (ES^+): 442,2, 444,2 $(M+H)^+$



Exemplo 878

6-Bromo-1,1-dimetil-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

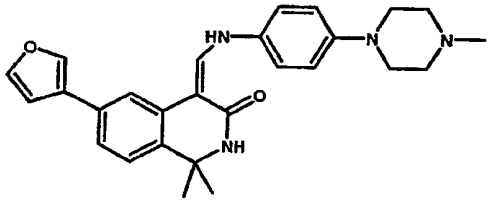
A 6-bromo-1,1-dimetil-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona (210 mg, 0,83 mmol) e a dimetoximetil-dimetil-amina (250 mg, 2,1 mmoles) em DMF (4 mL) são aquecidas a 100 °C durante 1 hora. Depois disso o DMF é evaporado e o tolueno (6 mL) é adicionado. Esta solução é então misturada com uma solução de 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamina (450 mg, 2,4 mmoles) em tolueno (4 mL) e a mistura é aquecida em refluxo durante 6 horas. É então permitido que a mistura resfrie à temperatura ambiente, após o resfriamento, é formado um precipitado. O precipitado é coletado e adicionalmente purificado através de cromatografia para fornecer o composto do título (120 mg, 31%). MS (ESI): 455,1, 457,1 $(M+1)^{+1}$.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) □ ppm 1,53 (s, 6 H) 2,35-2,44 (m, 3 H) 2,63 (d, J=4,53 Hz, 4 H) 3,07-3,32 (m,

4 H) 6,90-6,97 (m, 2 H) 6,99-7,03 (m, 1 H) 7,03-7,09 (m, 2 H) 7,19 (dd, J=8,31, 1,76 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=12,34 Hz, 1 H) 11,26 (d, J=12,34 Hz, 1 H); Anal. ($C_{23}H_{27}BrN_4O \cdot 0,7H_2O$) C, H, N.

Calculado: C, 59,13; H, 6,13; N, 12,00

Encontrado: C, 59,40; H, 5,90; N, 11,91.

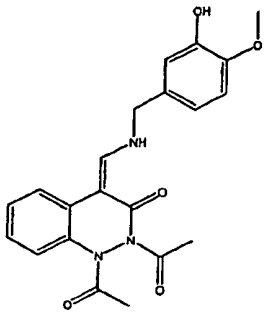


Exemplo 879

6-Furano-3-il-1,1-dimetil-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

Utilizando o procedimento descrito para a preparação da 4-{[4-(2-Hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-tiofen-3-il-4H-isoquinolina-1,3-diona, o composto do título é obtido partindo de 6-Bromo-4-{[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona (100 mg, 0,22 mmol), ácido 3-furil borônico (50 mg, 0,39 mmol) em 21% de rendimento na forma de um sólido amarelo: MS (ESI): 443,2 $(M+1)^{+1}$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) □ ppm 0,97-1,25 (m, 6 H) 1,40 (s, 4 H) 1,62-1,90 (m, 3 H) 2,29 (s, 1 H) 3,37-3,63 (m, 2 H) 4,59-4,96 (m, 1 H) 7,22 (d, J=7,55 Hz, 2 H) 7,55 (d, J=6,30 Hz, 2 H) 7,60 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,93 (



Exemplo 880

(4Z)-1,2-Diacetil-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil) amino] metileno}-1,4-diidrocinolin-3(2H)-ona

A uma solução de (Z)-1,1'-(4-(metoximetileno)-3-oxo-3,4-diidrocinolina-1,2-diil) dietanona (0,18 g, 0,66 mmol) em tetraidrofurano (5 mL) é adicionado o cloridrato de 3-hidróxi-4-metoxibenzilamina (0,13 g, 0,66 mmol). A suspensão é tratada com trietilamina (0,21 mL) e dimetilformamida (1 mL). A mistura é agitada à temperatura ambiente até a análise de LC/MS revelar o consumo dos materiais de partida. Após a concentração sob pressão reduzida, a mistura bruta é purificada por HPLC em fase inversa semi-preparatória, empregando uma eluição em gradiente de 40% de acetonitrila em água com 0,1% de ácido trifluoroacético até 70% de acetonitrila em água ao longo de 60 minutos. As frações desejadas foram concentradas sob pressão reduzida para fornecer 0,14 g da (4Z)-1,2-diacetil-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil) amino] metileno}-1,4-diidrocinolin-3(2H)-ona.

Calculado $[M+H]^+$ = 396,15540

HRMS(ES^+): 396,15482 observado

Tabela I:

Dados de LCMS: Íon molecular e tempo de retenção

Exemplo	LC @ 254 nm	M + H
168	1,783 min	424,1
169	1,757 min	414,0
540	1,638 min	358,0
541	2,700 min	349,0
542	1,973 min	309,0
543	1,427 min	407,1
544	1,748 min	325,0
545	1,617 min*	280,1
546	1,735 min*	350,0(M-H)
547	0,214 min	307,1
548	2,175 min	355,0
549	2,256 min*	440,1(M-H)
550	1,940 min	311,0
551	2,503 min	381,1
553	2,247 min	439,0
554	2,126 min*	336,1
555	2,447 min	304,0
556	2,600 min	425,0
557	2,414 min*	333,1 (M-H)
558	2,402 min	351,1
559	2,048 min	281,0
560	1,970 min*	323,1 (M-H)
561	2,159 min*	311,1
562	1,980 min*	323,1 (M-H)
563	1,959 min*	325,1
564	1,551 min*	341,1
565	1,933 min*	297,0
566	1,692 min*	369,1
567	1,864 min*	369,1

Tabela I:

Dados de LCMS: Íon molecular e tempo de retenção (continuação)

Exemplo	LC @ 254 nm	M + H
568	2,021 min*	295,1 (M-H)
569	2,040 min*	332,1
570	2,630 min*	358,1 (M-H)
571	1,469 min	462,1
572	1,348 min	446,2
574	1,402 min	350,1
575	1,780 min	390,2
576	1,297 min	348,1
577	1,790 min	390,2
579	2,253 min*	440,0
580	2,128 min*	400,1
581	1,911 min*	372,0
582	2,249 min*	440,0
583	2,010 min*	386,0
584	2,165 min*	400,1
585	1,831 min*	336,1
586	2,089 min*	362,1
587	2,240 min*	376,1
588	2,263 min*	440,0
589	1,864 min*	372,0
590	2,357 min*	448,1
591	2,241 min*	440,0
592	2,145 min*	400,1
593	2,283 min*	378,1
594	1,716 min	297,1
595	1,467 min*	377,2
596	2,222 min*	388,1

Tabela I:

Dados de LCMS: Íon molecular e tempo de retenção (continuação)

Exemplo	LC @ 254 nm	M + H
597	1,517 min*	389,1
598	1,170 min*	393,1
599	1,514 min*	448,2
600	1,568 min*	391,2
601	1,670 min*	417,2
602	1,912 min*	417,1
603	1,470 min	377,1
604	1,647 min	308,2
605	2,311 min	440,0
606	2,007 min	368,1
607	1,583 min	449,0
608	2,082 min	382,1
609	2,102 min	380,1
610	2,406 min	428,1
611	2,521 min	518,0
612	2,034 min*	370,1(M-H)
613	2,029 min	386,0
614	1,614 min	378,1
615	0,893 min	378,1
616	2,558 min*	364,1(M-H)
617	2,819 min	362,1
618	0,206 min*	266,1
619	2,30 min*	329 (M-H)
620	2,423 min	387,0
621	2,160 min	377,0
622	2,118 min	464
623	3,048 min	428,0 (M-H)

Tabela I:

Dados de LCMS: Íon molecular e tempo de retenção (continuação)

Exemplo	LC @ 254 nm	M + H
624	3,057 min	427,7 (M-H)
625	2,525 min	430,6
626	2,975 min	417,7 (M-H)
627	3,072 min	433,6 (M-H)
628	3,057 min	434,0 (M-H)
629	2,586 min	417,0 (M-H)
630	2,460 min	367,1 (M-H)
631	2,286 min	367,1 (M-H)
632	2,722 min	482,0 (M-H)
633	2,160 min	484,9
634	2,629 min	472,0 (M-H)
635	2,716 min	487,9 (M-H)
636	2,667 min	487,9 (M-H)
637	2,240 min	471,0 (M-H)
638	2,089 min	421,0 (M-H)
639	1,932 min	421,0 (M-H)
640	2,694 min	437,0
641	2,729 min	437,0
642	2,166 min	438,0
643	2,633 min	423,0 (M-H)
644	2,723 min	442,9
645	2,669 min	442,9
646	2,240 min	426,0
647	2,159 min	376,1
648	2,224 min	407
649	1,816 min	405 (M-H)
650	2,941 min	404 (M-H)

Tabela I:

Dados de LCMS: Íon molecular e tempo de retenção (continuação)

Exemplo	LC @ 254 nm	M + H
651	1,642 min	396
652	1,789min	459 (M-H)
653	1,365 min	461
654	2,598 min	460
655	1,960 min	462
656	2,848 min	464 (M-H)
657	0,286 min	464
658	0,447 min	450
659	2,125 min	481
660	2,673 min	425 (M-H)
661	3,003 min	463
662	1,796 min	414
663	1,475 min	414
664	2,951 min	417 (M-H)
665	0,357 min	417
666	1,821 min	433 (M-H)
667	0,500 min	403
668	2,111 min	489,0
669	2,107 min	479,0
670	2,115 min	495,0
671	1,798 min	478,0
672	1,663 min	428,0
673	1,485 min	428,1
674	2,279 min	515
675	1,569 min	466
676	0,423 min	466
677	2,134 min	465

Tabela I:

Dados de LCMS: Íon molecular e tempo de retenção (continuação)

Exemplo	LC @ 254 nm	M + H
678	1,669 min	467
679	0,217 min	469
680	0,312 min	455
681	2,088 min	486
682	1,832 min	469,0
683	1,869 min	469,0
684	1,943 min	457,0
685	1,757 min	483,0
686	1,778 min	483,0
687	2,108 min	507,0
688	1,792 min	481,0
689	2,018 min	473,0
690	1,999 min	473,0
691	1,931min	473,0
692	2,047 min	453,0
693	1,960 min	453,1
694	1,934 min	453,0
695	1,856 min	464,0
696	2,231 min	515,0
697	2,232 min	515,0
698	1,795 min	509,0
699	1,837 min	509,0
700	1,985 min	485,0
701	2,761 min	408,0 (M-H)
702	2,793 min	408,0 (M-H)
703	2,770 min	408,0 (M-H)
704	2,825 min	396,0 (M-H)

Tabela I:

Dados de LCMS: Íon molecular e tempo de retenção (continuação)

Exemplo	LC @ 254 nm	M + H
705	2,834 min	396,0 (M-H)
706	2,781 min	396,0 (M-H)
707	2,429 min	422,1 (M-H)
708	2,415 min	421,0 (M-H)
709	3,079 min	446,0 (M-H)
710	2,698 min	420,0 (M-H)
711	2,561 min	422,0
712	3,003 min	412,0 (M-H)
713	2,982 min	412,0 (M-H)
714	2,878 min	412,0 (M-H)
715	2,946 min	394,0
716	2,942 min	392,1 (M-H)
717	2,912 min	394,0
718	2,530 min	403,0 (M-H)
719	2,665 min	403,0 (M-H)
720	3,237 min	454,0 (M-H)
721	3,217 min	454,0 (M-H)
722	3,232 min	420,1 (M-H)
723	2,951 min	424,0 (M-H)
724	1,211 min	419
725	1,673 min	480
726	2,257 min	499
727	1,907 min	509
728	1,779 min	544
729	2,362 min	533
730	0,438 min	449
731	2,107 min	495

Tabela I:

Dados de LCMS: Íon molecular e tempo de retenção (continuação)

Exemplo	LC @ 254 nm	M + H
732	2,107 min	495
733 &734	1,388 min	417
735	2,005 min	428
736	1,625 min	470
737	2,401 min	463,7
738	2,433 min	449,7 (M-H)
739	2,447 min	451,7
740	2,407 min	451,9
741	1,970 min	475,8 (M-H)
742	2,047 min	475,7 (M-H)
743	2,711 min	499,9 (M-H)
744	2,723 min	501,9
745	2,568 min	501,9
746	2,237 min	474,0 (M-H)
747	2,257 min	474,0 (M-H)
748	2,216 min	474,0 (M-H)
749	2,626 min	466,0 (M-H)
750	2,631 min	465,9 (M-H)
751	2,508 min	467,9
752	2,576 min	448,0
753	2,574 min	448,0
754	2,536 min	448,0
755	2,286 min	457,0 (M-H)
756	2,315 min	475,0 (M-H)
757	2,879 min	508,0 (M-H)
758	2,848 min	507,7 (M-H)
759	2,107 min	501,8 (M-H)

Tabela I:

Dados de LCMS: Íon molecular e tempo de retenção (continuação)

Exemplo	LC @ 254 nm	M + H
760	2,208 min	502,0 (M-H)
761	2,828 min	475,8
762	2,816 min	475,7
763	2,557 min	477,8 (M-H)
764	2,372 min	416,8
765	2,400 min	416,8
766	2,367 min	416,8
767	2,433 min	402,8 (M-H)
768	2,447 min	402,9 (M-H)
769	2,384 min	404,8
770	2,003 min	429,0 (M-H)
771	2,036 min	428,8 (M-H)
772	2,711 min	452,8 (M-H)
773	2,676 min	452,7 (M-H)
774	2,538 min	454,7
775	2,162 min	429,0
776	2,266 min	429,0
777	2,216 min	429,0
778	2,641 min	420,9
779	2,628 min	420,9
780	2,510 min	421,0
781	2,578 min	401,0
782	2,576 min	401,0
783	2,533 min	401,0
784	2,291 min	412,0
785	2,319 min	412,0
786	2,894 min	463,0

Tabela I:

Dados de LCMS: Íon molecular e tempo de retenção (continuação)

Exemplo	LC @ 254 nm	M + H
787	2,883 min	463,0
788	2,576 min	412,8 (MH^+-CO_2)
789	2,208 min	455,0 (M-H)
790	2,875 min	429,0
791	2,848 min	429,0
792	2,557 min	432,7
793	2,489 min	433,0
794	0,418 min	504
795	1,629 min	461
796	1,579 min	433
797	1,691 min	447
798	1,828 min	461
799	1,532 min	463
800	1,451 min	501
801	1,884 min	495
802	1,649 min	442
803	2,041 min	504
804	2,457 min	471 (M-H)
805	2,401 min	452
806	1,851 min	483,0
807	1,859 min	482,0
808	1,686 min	469,0
809	1,783 min	511,0
810	1,529 min	454,0
811	2,163 min	508,9
812	2,364 min	429,0 (M-H)
813	2,243 min	447,0

Tabela I:

Dados de LCMS: Íon molecular e tempo de retenção (continuação)

Exemplo	LC @ 254 nm	M + H
814	2,406 min	447,0
815	2,288 min	476,9
816	2,354 min	430,0
817	1,954 min	415,0 (M-H)
818	2,801 min	467,9 (M-H)
819	2,146 min	459,9
820	2,421 min	429,9 (M-H)
821	1,830 min	402,0
822	2,008 min	442,0 (M-H)
823	2,760 min	454,9 (M-H)
824	1,613 min	428
825	2,781 min	427
826	1,978 min	463
827	2,62 min	487
828	1,696 min	441 (M-H)
829	2,132 min	510
830	1,874 min	429,1
831	1,918 min	439,1
832	2,620 min	401,0
833	2,594 min	431,0
834	2,920 min	451,0
835	2,425 min	440,0
836	2,294 min	390,0
837	2,432 min	391,0
838	1,802 min	413,8
839	1,984 min	447,8 (M-H)
840	1,755 min	454,8

Tabela I:

Dados de LCMS: Íon molecular e tempo de retenção (continuação)

Exemplo	LC @ 254 nm	M + H
843	1,823 min	486,1
844	2,824 min	360
845	1,968 min	428
846	1,954 min	413
848	2,036 min	431
849	2,659 min	346
850	2,530 min	346
851	1,904 min	535,2
852	1,766 min	577,3
853	1,625 min	485,2
854	1,317 min	527,3
855	1,758 min	495,2
841	2,822 min	359
842	1,780 min	428
847	1,993 min	413
856	2,509 min	301
857	1,640 min	327
858	2,567 min	350
859	2,245 min	267
860	1,792 min	334
861	1,365 min	372
862	2,529 min	377
863	2,487 min	374

Procedimentos de Testes Farmacológicos Padronizados

A avaliação dos compostos representativos desta invenção em vários procedimentos de testes farmacológicos

padronizados indicou que os compostos desta invenção possuem atividade antiproliferativa significativa. Com base na atividade, que inclui a atividade de proteína quinase, mostrada nos procedimentos de testes farmacológicos padronizados, os compostos desta invenção são, portanto, úteis como agentes antineoplásicos. Os compostos desta invenção são úteis no tratamento de câncer em mamíferos. Em particular, estes compostos são úteis no tratamento, na inibição do crescimento ou na erradicação de neoplasmas tais como aqueles da mama, dos rins, da bexiga, da boca, da laringe, do esôfago, do estômago, do cólon, dos ovários, dos pulmões, do pâncreas, do fígado, da próstata e da pele.

Os procedimentos de testes farmacológicos padronizados e os resultados obtidos para os exemplos representativos da invenção são mostrados nas tabelas a seguir.

DADOS BIOLÓGICOS

CDK1, CDK2, CDK4 e CDK6

MATERIAIS E MÉTODOS:

1. Placas para microtitulação de ELISA de alta ligação (Costar) foram revestidas com 40 µL do substrato da quinase (fusão de GST do fragmento C-terminal do produto gênico de susceptibilidade a retinoblastoma) diluído até 10 µg/mL em solução salina tamponada com tris (TBS), durante a noite a 4°C.

2. Os sítios de ligação inespecíficos foram bloqueados durante 1 hora a 4°C com Superblock em TBS (Pierce) e as placas foram lavadas com água.

3. Para a seleção, 1,5 µL do composto de teste (estoque a 200 µg/mL em 20% de DMSO / 20 mM de HEPES, pH 7,5) foi adicionado em cada poço. A dose final do composto de teste no ensaio era de 10 µg/mL. Para a análise de IC_{50}, os compostos foram testados em 5 doses (incrementos de 10 vezes).

4. A reação da quinase (30 µL) foi distribuída dentro de cada poço. As reações continham 200 µM de ATP, 0,5 mg/mL de albumina de soro bovino (BSA; Sigma) e 0,5 µL da enzima ciclina D1/cdk 4 parcialmente purificada*. O complexo enzimático é expresso em células de insetos (Sf9) infectadas com baculovírus recombinante e parcialmente purificado utilizando o fracionamento com sulfato de amônio. Os volumes de reação foram ajustados em 30 µL com tampão de ensaio da quinase (50 mM de HEPES, pH 7,5, 10 mM de $MgCl_2$, 5% de glicerol, 10 mM de 2-mercaptoetanol).

*: Para o ensaio com CDK2, foi utilizado 1,0 µL de enzima ciclina E/CDK2 (diluída 1:1000 em tampão de ensaio da quinase). A enzima é isolada das células de insetos (Sf9) infectadas com baculovírus recombinante e parcialmente purificada utilizando o fracionamento com sulfato de amônio. Para o ensaio de CDK1, foi utilizado 0,08 µL de enzima ciclina B/CDK1 [New England BioLabs; a enzima é isolada de células de insetos (Sf9) infectadas com baculovírus recombinante carregando cdc 2 humana e ciclina B humana].

Referência:

Hunter, T. e Pines, J. Ciclins and Cancer II: Ciclin D and CDK come of age. Célula 79, 573-582 (1994).

Rao, R.N. Targets for cancer therapy in the célula cicle pathway. Curr. Opinion in Oncol. 8, 516-524 (1996).

5. As placas foram incubadas a 30°C durante 1 hora.

6. A mistura de reação foi removida por aspiração e substituída por 250 µL de TBS contendo 0,1% de Tween-20 e 5% de leite em pó desnatado (tampão de bloqueio). As placas foram incubadas a 4° C durante 1 hora.

7. O tampão de bloqueio foi removido e substituído por 50 µL do anticorpo primário [anti-phospho-Rb ser 795 (New England BioLabs) diluído 1:1000 em tampão de bloqueio]. A incubação era a 4° C durante 16-20 horas.

8. Os poços eram lavados 3 vezes com 250 µL de TBS contendo 0,1% de Tween-20 seguidos pela adição de 50 µL de anticorpo secundário [IgG anticoelho conjugada com peroxidase de raiz forte (Amersham Life Science) diluída 1:1000 em tampão de bloqueio].

9. Após uma incubação de 1 hora à temperatura ambiente, os poços foram lavados 3 vezes com 250 µL de TBS/0,1% Tween 20.

10. A solução de substrato de TMB (dicloridrato de 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina) (100 µL; Pierce) foi adicionada em cada poço e foi permitido que a reação de desenvolvimento de cor ocorresse 5-10 minutos à temperatura ambiente com agitação. A reação foi interrompida através da adição de ácido sulfúrico a 2 N (100 µL) e os valores de absorbância foram lidos em 450 nm em uma leitora de microplacas (Molecular Devices).

ANÁLISE DOS RESULTADOS:

1. A porcentagem do valor de absorbância nos poços contendo o composto de teste em relação aos poços de controle (sem agente de teste) foi determinada.

2. Os valores de IC_{50} dos compostos selecionados foram determinados partindo de curvas de inibição, após a subtração dos valores de fundo (sem substrato).

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro*

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
1	38	>36	18,9
2	12,1	>29	>29
3	42	>32	13
4	4,1	>28	>28
5	10,2	>28	>28
6	>50	>29	>29
7	9,5	>33	5,6
8	>50	>32	>32
9	>50	>32	>32
10	>50	>34	>34
11	>50	>37	>37
12	>50	>32	>32
13	7,9	>28	23
19	10,7	>27	21,6
20	6,7	>26	26
23	5,15	>26	26
24	1,1	>50	>50
25	6,6	>29	22,7
26	4,3	>27	>27

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
27	1,4	>50	>50
29	15	>23	>23
30	>50	>50	1,4
31	>50	>50	2,4
33	11	7,2	>50
37	14,8	>50	>50
38	1,1	>50	>50
39	1,1	>50	>50
40	0,04	>50	>50
42	15,1	>50	>50
45	12,1	>50	47
46	0,033	>50	>50
47	1,1	>50	18,1
48	3,5	>50	8,1
50	0,03	>50	>50
52	24,3	>50	4,5
54	0,16	>50	>50
55	2,5	>50	>50
56	0,48	16,2	1,3
58	12,4	31,8	19,4
59	0,23	>50	25,2
60	0,14	>50	>50
61	>50	37,2	17,3
62	31,1	>50	4,5
63	0,78	>50	16,9
64	0,015	16,5	0,62
65	41	>50	47
66	21,2	>50	39,8
67	0,23	>50	>50

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
68	0,17	>50	6,6
69	0,12	>50	44,5
70	9,4	16,9	>50
71	0,004	9,7	3,1
72	0,19	>50	>50
73	0,83	43,5	7,7
74	0,14	>50	>50
75	0,29	>50	7,2
76	0,39	40,7	>50
77	0,38	>50	>50
78	0,007	>50	>50
79	0,026	42,6	2,2
80	0,01	6	0,87
81	0,48	>50	>50
82	0,3	>50	20,4
84	0,94	8,1	3,1
85	0,001	>50	>50
86	0,002	>50	>50
87	0,0008	1,2	8,1
88	0,002	23,3	18,3
89	0,002	>50	3,3
90	0,031	22,3	2,9
91	2	>50	>50
92	<0,005	2,5	1,1
93	0,037	>50	>50
94	9,4	>50	>50
95	0,32	>50	>50
96	0,027	>50	>50
97	1	>50	6,7

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
98	0,21	>50	7,1
99	1,4	>50	>50
100	0,34	>50	>50
102	0,13	>50	>50
103	0,041	>50	>50
104	0,05	>50	>50
105	24,3	>50	>50
106	31,5	>50	>50
107	0,08	>50	>50
108	0,12	>50	>50
110	15,8	15,8	26,5
111	19,4	>50	>50
112	2,9	3,8	>50
113	0,02	47,6	37,2
114	7,4	>50	>50
115	0,13	8,2	7,7
116	0,13	>50	>50
117	27,8	>50	>50
118	1,0	>50	>50
119	1,62	>50	>50
120	0,92	>50	>50
122	0,04	16,1	1,6
123	34,7	>50	>50
124	0,36	50,0	>50
125	44,4	>50	>50
126	0,66	>50	10,0
127	0,37	>50	>50
128	1,8	>50	>50
130	0,35	42,5	34,5

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
134	0,04	>50	13,2
136	0,005	4,0	0,43
137	0,69	>50	33,9
138	0,14	>50	>50
139	0,04	>50	50,0
141	0,19	>50	>50
142	0,02	>50	50,0
143	0,06	13,6	1,1
144	1,90	>50	>50
145	0,004	26,3	6,1
146	0,10	>50	8,6
147	4,6	>50	27,7
148	0,44	>50	31,7
149	0,33	>50	29
150	7,2	>50	>50
151	0,03	36,4	1,8
152	0,06	36,3	>50
153	0,8	4,3	4,3
154	3,3	>50	>50
156	0,04	>50	>50
157	0,03	>50	13,6
158	0,04	>50	>50
160	20,4	>50	31
162	18,6	>50	>50
163	>50	>50	44,4
164	43,4	>50	11
165	0,2	>50	18,9
166	0,03	>50	45,5
168	1,9	>50	>50

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
169	0,2	>50	>50
170	46,5	>50	>50
171	2,3	33,2	>50
172	23,6	23,6	>50
173	0,11	>50	4,7
175	4,5	3,1	18,5
176	1,3	>50	>50
177	1,1	>50	>50
178	0,02	>50 (13,9)	2,6
180	0,07	>50	>50
182	2,3	2,3	>50
183	0,11	>50	>50
184	6,0	>50	41,5
186	11,0	13,8	>50
187	2,3	1,7	3,3
188	33,2	24,2	39,7
189	0,37	>50	>50
192	0,04	>50	>50
193	1,4	>50	>50
194	15,8	>50	>50
195	2,0	>50	>50
196	1,1	>50	40,6
197	12,3	>50	>50
198	3,1	12,0	22,1
199	<0,005	>50	50,0
200	0,009	>50	26,5
201	4,1	>50	>50
202	33,2	>50	>50
203	14,7	>50	>50

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
204	0,22	>50	7,0
205	0,44	31,0	48,6
206	0,16	41,9	>50
207	0,20	>50	>50
208	0,009	>50	30,3
209	0,01	>50	9,2
210	0,008	18,9	2,1
211	2,5	38,0	20,2
212	0,77	>50	>50
213	0,19	>50	>50
214	17,6	>50	6,3
216	1,0	>50	>50
217	13,9	31,7	>50
218	0,15	>50	>50
219	0,27	>50	>50
220	3,3	>50	>50
221	0,32	>50	>50
222	31,7	>50	6,1
224	0,17	45,5	4,0
225	0,56	>50	2,7
226	0,4	>50	2,4
227	0,08	>50	6,7
228	~1,5	>50	>50
229	0,24	>50	>50
230	27,7	>50	38
231	3,6	29,6	>50
232	2,7	>50	>50
233	3,0	>50	>50
234	2,8	>50	>50

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
235	17,3	25,3	23,1
236	0,22	>50	>50
237	0,44	32,4	22,6
238	4,8	>50	>50
239	0,31	>50	4,2
240	17,3	>50	>50
241	0,45	>50	>50
243	1,2	12,3	1,9
244	45,5	>50	>50
245	2,0	>50	>50
246	28,3	>50	>50
248	2,7	>50	>50
249	0,11	>50	>50
250	2,8	>50	>50
251	0,31	>50	>50
253	2,9	>50	>50
254	7,4	>50	>50
255	2,5	>50	>50
256	4,3	>50	>50
258	0,48	>50	>50
259	1,2	20,7	2,5
260	22,6	>50	14,7
261	2,6	>50	>50
263	0,50	>50	>50
264	1,0	>50	>50
265	0,3	>50	>50
266	1,9	>50	>50
267	0,008	16,5	1,7
268	34,7	1,2	23,6

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
269	>50	1,9	24,7
270	3,0	>50	38,8
272	50,0	>50	39,7
273	24,7	>50	12,3
274	1,9	15,1	2,8
275	14,4	>50	>50
276	42,5	>50	>50
277	35,5	>50	39,7
278	0,03	>50	>50
279	0,19	>50	>50
280	29,0	>50	4,5
282	27,7	>50	>50
283	10,0	>50	>50
285	0,76	>50	>50
286	3,0	>50	>50
287	1,6	>50	>50
288	2,9	>50	>50
289	0,31	>50	>50
290	0,32	>50	>50
291	0,19	>50	>50
292	~1,5	~19,7	~33,9
293	13,8	>50	>50
295	1,5	>50	>50
296	2,1	>50	>50
297	0,08	>50	>50
298	29,0	40,6	>50
299	0,19	>50	>50
301	0,09	>50	8,4
303	0,39	33,9	3,7

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
304	1,5	>50	36,3
305	1,7	>50	39,7
306	6,7	>50	>50
307	9,8	>50	38,0
308	2,6	>50	>50
309	14,7	>50	>50
310	9,4	>50	>50
311	8,6	>50	>50
312	0,27	>50	21,6
314	1,5	>50	37,1
315	0,19	43,4	31,0
316	1,3	>50	16,9
317	0,04	>50	>50
319	1,4	>50	>50
320	0,12	6,8	4,0
321	>50	>50	3,6
322	>50	>50	7,8
323	1,9	>50	42,5
324	0,17	>50	>50
325	0,14	39,7	>50
326	9,2	31,4	>50
327	0,06	>50	>50
328	0,77	>50	>50
330	0,2	>50	>50
331	0,17	>50	>50
332	0,12	21,3	2,2
333	<0,005	12,6	2,4
334	0,07	>50	7,8
335	0,02	>50	1,4

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
336	0,04	>50	5,8
337	0,02	3,1	1,0
338	0,1	13,8	2,8
339	0,07	0,82	0,37
340	0,07	6,1	1,6
341	0,02	3,1	0,59
342	0,01	2,9	0,86
343	7,8	>50	22,6
344	0,46	>50	>50
345	15,4	28,3	43,4
346	0,18	>50	>50
347	0,005	6,7	1,5
349	37,1	>50	36,3
350	3,1	>50	>50
351	0,13	>50	>50
352	1,9	22,6	12
353	>50	>50	31,7
354	0,23	>50	5,0
355	0,36	>50	>50
356	0,39	>50	>50
357	31,0	>50	>50
358	0,31	35,5	43,4
359	0,02	1,5	0,26
360	0,46	>50	>50
361	0,22	45,5	17,9
362	0,01	14,7	0,5
363	0,006	>50	14,7
364	0,03	25,3	1,6
365	0,07	>50	1,9

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
366	0,12	31,7	1,9
367	12,6	>50	43,4
368	0,51	>50	30,3
369	0,46	>50	>50
370	21,1	42,5	>50
371	0,10	>50	>50
372	>50	>50	20,2
373	0,01	>50	>50
374	1,30	>50	37,1
375	0,39	>50	>50
376	0,43	>50	>50
378	0,65	20,4	15,4
379	0,69	>50	>50
380	0,10	42,5	>50
381	13,2	>50	3,1
382	0,29	>50	>50
383	0,45	14,4	25,9
384	>50	38,8	>50
385	14,7	11,5	20,7
386	0,60	>50	>50
387	0,90	>50	>50
388	2,0	>50	>50
389	1,66	>50	>50
390	0,88	1,45	19,3
391	0,50	>50	>50
392	0,69	>50	33,2
393	0,47	>50	>50
394	0,21	>50	>50
395	0,14	>50	>50

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
396	0,02	>50	>50
397	0,19	>50	>50
398	0,18	21,6	>50
399	0,34	>50	>50
400	0,34	>50	>50
401	0,47	23,1	>50
402	2,9	>50	>50
404	0,10	25,3	14,4
405	1,8	>50	>50
406	0,09	31,7	49,7
407	1,6	>50	>50
408	0,12	>50	>50
410	2,1	25,3	17,6
411	0,7	>50	>50
412	3,3	>50	>50
413	0,19	>50	>50
414	0,50	>50	>50
415	1,5	>50	>50
416	0,13	>50	>50
417	0,03	>50	>50
418	0,02	>50	>50
419	0,77	>50	31,0
420	0,11	>50	>50
421	0,05	>50	>50
422	0,29	>50	>50
423	1,4	>50	>50
424	0,06	6,3	1,5
425	0,36	44,4	37,1
426	10,0	>50	31,0

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
427	2,1	>50	>50
428	0,13	6,4	0,7
429	3,0	>50	>50
430	2,3	19,3	15,4
431	1,3	8,6	4,1
432	6,5	>50	>50
433	1,2	50,0	>50
434	>50	40,6	>50
435	4,6	>50	38,8
436	0,26	>50	>50
437	0,75	>50	36,3
438	0,04	>50	>50
439	0,86	>50	>50
440	0,35	27,7	19,3
441	0,14	>50	>50
442	3,3	15,8	25,3
443	0,13	>50	>50
445	0,32	>50	>50
446	0,28	>50	>50
447	7,5	12,9	17,6
448	0,04	10,0	>50
449	3,6	>50	>50
450	0,18	>50	>50
451	0,06	>50	>50
453	0,06	12,6	1,0
454	0,36	>50	>50
455	5,0	>50	>50
456	0,47	>50	>50
457	0,19	24,2	19,4

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
459	3,7	>50	>50
460	18,3	>50	>50
462	0,42	>50	>50
463	0,06	>50	>50
464	0,14	>50	>50
465	0,18	>50	22,0
466	0,13	>50	>50
467	0,21	>50	>50
468	0,17	>50	>50
469	2,2	2,7	17,6
470	0,05	2,5	0,19
471	0,007	>50	28,7
472	0,60	>50	>50
473	0,05	>50	>50
474	4,2	>50	>50
475	0,70	>50	>50
476	0,82	24,7	>50
477	13,8	24,2	40,6
478	17,6	>50	>50
479	0,44	>50	>50
480	0,21	>50	26,5
481	0,19	>50	>50
482	0,12	>50	>50
483	16,1	>50	>50
484	0,25	31,0	>50
485	0,06	>50	>50
487	0,44	>50	>50
488	0,43	>50	>50
489	1,3	>50	>50

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
490	0,13	47,8	15,1
491	0,05	>50	>50
492	0,24	>50	>50
494	0,03	42,5	18,4
495	0,30	>50	>50
496	2,7	>50	>50
497	0,37	>50	>50
498	0,21	19,3	32,4
499	5,4	>50	41,5
500	0,14	43,4	15,1
501	0,03	>50	29,3
502	<0,005	20,2	2,8
503	0,02	>50	34,7
504	0,008	>50	>50
505	0,10	>50	8,4
506	0,06	24,4	4,7
507	13,7	3	16
508	1,3	2,2	>50
510	0,02	10,1	0,7
511	0,008	>50	>50
512	0,20	>50	>50
513	0,17	>50	13,2
514	0,06	>50	15,8
515	0,01	>50	3,6
516	0,22	>50	>50
517	0,27	29,6	>50 (41,5)
518	0,11	>50	>50 (4,4)
519	0,01	17,3	6,5
520	0,01	32	12,1

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
521	0,02	2,6	0,56
522	0,11	32,4	4,5
523	0,2	>50	31,1
524	0,04	27,9	2,2
525	0,06	11,6	2,6
526	0,02	2,1	0,5
527	0,03	13,5	2,3
528	0,64	30,6	13,1
529	0,1	22,4	5
530	0,02	6,2	0,96
531	0,03	16,3	2,6
532	0,02	9,5	1,9
533	0,03	6,4	3,5
534	0,09	>50	>50
535	0,02	13,1	4
536	0,02	>50	3,1
537	<0,005	3,1	1,3
538	<0,005	3,1	1,2
539	0,29	>50	41,5
540	19,68		
541	37,10		
542	34,77		
543	42,71		
544	16,20		
545	17,90	>50	2,5
546	20		
547	13,20	>50	6,6
548	35,3		
549	40,2		

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
550	1,20	36,6	12,5
551	14,9		
552	32,2		
553	23,7		
554	36		
555	14,70	45,0	21,3
556	48,4		
557	19,4		
558	27,4		
559	19,3		
560	17,3		
561	45,2		
562	15,9		
563	8,20	18,5	15,1
564	12,80	16,9	13,8
565	38		
566	29,7		
567	11,90	17,7	16,2
568	16,9		
569	11,20	34,8	6,2
570	22		
571	33,8		
572	37		
573	30,6		
574	5,50	18,5	30,4
575	9,20	11,8	>50
576	7,50	13,8	39,8
577	34,00	17,7	>50
578	23,7		

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
579	20,4		
580	48,7		
581	23,6		
582	9,60		
583	17,9		
584	19,4		
585	42,5		
586	31,3		
587	43,5		
588	37,3		
589	36,4		
590	38,5		
591	23,20	20,3	25,4
592	29,9		
593	>50	44,5	>50
594	7,80		
595	27,4		
596	27,7		
597	39,2		
598	33,1		
599	39,7		
600	23,1		
601	12,0		
602	21,5		
603	48,3		
604	23,5		
605	22,1		
606	21,2		
607	45,5		

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
608	0,20	18,9	6,7
609	0,02	11,8	12,1
610	0,38	3,5	2,5
611	12,90	18,1	18,1
612	48,9		
613	33,1		
614	25,3		
615	25,7		
616	14,8		
617	16,50	>50	21,3
618	40,1		
619	14,3		
620	0,05	32,5	5,8
621	0,01	8,1	4,1
622	37,2		
623	25,08		
624	13,02		
625	14,78		
626	3,70		
627	10,40		
628	33,62		
629	5,50		
630	0,20	31,0	17,3
631	4,20		
632	3,10		
633	32,26		
634	9,90		
635	1,20	16,9	19,7
636	3,40		

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
637	0,81	18,0	13,5
638	0,05	17,3	6,0
639	9,20	>50	19,7
640	21,86		
641	1,90	>50	>50
642	1,00	>50	28,3
643	3,50	>50	>50
644	2,00	>50	>50
645	2,20		
646	0,04	13,5	2,9
647	<0,005	8,6	2,6
648	18,63		
649	19,98		
650	16,56		
651	3,00		
652	2,40		
653	0,21	>50	45,5
654	2,00		
655	0,57	23,6	11,0
656	4,80		
657	2,20		
658	0,19	>50	23,1
659	0,44	>50	18,0
660	2,48	>50	33,9
661	5,50		
662	0,17	>50	>50
663	0,01	>50	6,3
664	0,22	>50	31,7
665	0,16	42,5	8,2

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
666	2,50		
667	0,01	>50	4,0
668	21,91		
669	9,60		
670	39,82		
671	2,00	11,8	38,0
672	0,64	>50	>50
673	1,00	>50	>50
674	11,67		
675	1,77	>50	>50
676	0,92	15,1	15,8
677	14,27		
678	1,16	14,4	>50
679	4,90		
680	0,23	>50	>50
681	17,69		
682	3,40		
683	32,85		
684	12,39		
685	1,51	>50	>50
686	6,40		
687	20,91		
688	0,26	21,1	>50
689	4,70		
690	20,66		
691	8,30		
692	30,69		
693	25,69		
694	32,28		

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
695	14,32		
696	27,29		
697	48,58		
698	0,28	>50	>50
699	2,90		
700	45,00		
701	6,60		
702	20,92		
703	18,51		
704	7,00		
705	12,61		
706	7,30		
707	3,80		
708	10,00		
709	38,58		
710	27,99		
711	9,80		
712	7,90		
713	12,77		
714	5,50		
715	9,30		
716	9,30		
717	13,32		
718	8,20		
719	27,46		
720	21,65		
721	25,88		
722	25,27		
723	12,20		

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
724	3,60		
725	2,90		
726	16,93		
727	20,44		
728	0,07	1,0	1,3
729	10,90		
730	2,50		
731	45,24		
732	25,84		
733	0,010		
734	<0,005	20,2	5,0
735	0,14	>50	>50
736	0,84	>50	21,1
737	6,00		
738	0,45	32,4	32,4
739	1,77	30,3	>50
740	1,81	13,5	3,7
741	2,30		
742	13,79		
743	11,26		
744	48,55		
745	19,87		
746	0,50		
747	14,46		
748	46,18		
749	1,48	38,8	8,0
750	2,50		
751	2,50		
752	1,30		

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
753	3,40		
754	11,03		
755	0,57	12,3	7,7
756	20,17		
757	31,14		
758	25,67		
759	1,70		
760	2,20		
761	18,38		
762	33,63		
763	49,61		
764	0,06	16,5	7,3
765	0,27	21,1	11,5
766	1,29	43,4	14,4
767	0,17	15,4	9,0
768	0,55	20,6	9,6
769	0,03	14,7	3,9
770	0,09	18,5	13,8
771	0,82	26,5	10,0
772	0,51	40,6	10,7
773	1,18	>50	16,5
774	1,40		
775	0,20	>50	14,1
776	0,24	>50	13,8
777	3,78		
778	0,12	27,7	5,6
779	0,74	>50	31,1
780	0,67	23,1	3,8
781	0,74	>50	27,7

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
782	2,12	>50	50,0
783	1,23		
784	0,06	27,7	7,3
785	1,20	>50	38,0
786	9,74		
787	2,27		
788	0,20	17,6	17,6
789	0,40	>50	27,7
790	1,45		
791	4,99		
792	0,47	>50	22,6
793	1,96		
794	41,69		
795	24,18		
796	2,27		
797	0,90	>50	>50
798	2,50		
799	6,37		
800	5,04		
801	15,51		
802	15,00		
803	4,97		
804	1,00	37,1	18,0
805	0,29	50,0	23,1
806	2,10		
807	14,49		
808	0,38	>50	>50
809	13,84		
810	2,76		

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
811	22,27		
812	0,13	>50	28,3
813	0,31	>50	33,1
814	2,75		
815	2,50		
816	0,31	>50	24,2
817	0,04	7,0	7,0
818	0,79	36,3	30,3
819	0,81	27,1	27,1
820	2,10	>50	27,1
821	0,14	24,2	20,7
822	0,15	46,5	18,9
823	0,22	9,4	2,4
824	0,01	>50	34,7
825	0,02	>50	36,3
826	0,11	50,0	12,9
827	0,12	>50	45,5
828	4,4		
829	26,5		
830	0,17	>50	>50
831	0,19	>50	>50
832	0,01	34,7	25,9
833	0,01	>50	15,1
834	0,29	>50	50,0
835	0,04	35,5	40,6
836	0,01	28,3	15,4
837	0,02	>50	24,2
838	0,15	45,5	23,6
839	3,30	>50	38,8

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
840	3,00	>50	31,0
841	50,00	>50	25,3
842	2,30	>50	>50
843	0,18	>50	>50
844	34,70	>50	>50
845	2,30	>50	>50
846	2,50	>50	>50
847	5,00	>50	>50
848	>50	44,4	>50
849	>50	>50	40,6
850	>50	>50	19,7
851	0,79	2,7	10,3
852	0,31	>50	>50
853	0,12	>50	>50
854	0,61	>50	>50
855	0,31	>50	>50
857	18,50		
861	14,30	>50	3,6
862	31		
863	20,10	37,1	18,0
864	2,50	>50	>50
865	4,30	>50	>50
867	0,48	>50	>50
868	1,20	20,7	2,5
869	22,60	>50	14,7
870	2,60	>50	>50
872	34,70	1,2	23,6
873	>50	1,9	24,7
874	3,00	>50	38,8

Tabela II: Ensaios da Atividade Enzimática de CDK1, CDK2, CDK3 *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)		
EXEMPLO	CDK4	CDK1	CDK2
875	1,90	15,1	2,8
876	14,40	>50	>50
877	42,50	>50	>50

ENSAIO CELULAR

MÉTODOS - ESTUDOS DE IC_{50} SOBRE OS INIBIDORES DE CDK 4

Linhagens de Células:

BT474, HCT-116, LoVo e MCF-7 foram mantidas sob 7% de CO_2 em meio RPMI 1640 suplementado com 10% de soro fetal bovino e 50 μg/mL de gentamicina.

Ensaio de Citotoxicidade:

As células foram plaqueadas em placas para microtitulação de 96 poços (12000 células/poço para BT474, 4000 células/poço para HCT-116, 6000 células/poço para LoVo e 6000 células/poço para MCF-7) em meio RPMI 1640 contendo 5% de soro fetal bovino e 50 μg/mL de gentamicina. Foi permitido que as células fossem incubadas durante a noite a 37°C, 7% de CO_2. As diluições de compostos foram preparadas utilizando o mesmo meio. As células HCT-116, LoVo e MCF-7 foram cultivadas durante três dias e as células BT474 foram cultivadas durante 6 dias, na presença de cada diluição de composto. As células não tratadas foram incluídas como controles. A porcentagem de células sobreviventes foi determinada utilizando um ensaio de corante de ligação à

proteína (sulforodaminaB, SRB). A proteína celular foi precipitada em cada poço através da adição de 0,05 mL de ácido tricloroacético (TCA) gelado a 50%. Após 1 hora, as placas foram lavadas extensivamente em dH2O e secas. A solução do corante sulforodaminaB (0,08 mL de SRB a 0,4% em ácido acético a 1%) foi adicionada em cada poço, mantida à temperatura ambiente durante dez minutos, então lavada em ácido acético a 1% e seca. O corante foi dissolvido em 10 mM de Tris-HCl (150 µL) e a absorbância foi lida em 540 nm. Foi determinada a concentração de composto que causava uma inibição de 50% do crescimento (IC_{50}).

Tabela III: Atividade Celular *In Vitro*

	IC_{50} (µM)					
EXEMPLO	HCT116	LOVO	BT474	MCF-7	SK-Br-3	SK-UT-1B
1	29	30	43	19		>36
2	7,4	7,8	21,5	6,7		4,3
3	7,8	12	20	11		4,4
4	9,1	13	18	5,5		12,7
5	10,8			8		10,2
6	>50	>50	>50	>50		18,3
7	6,57			11,2		4,3
8	>50	>50	>50	>50		8,9
9	2,5	6,8	48	9,7		15,1
10	2,3	5,9	>50	12,5		23,6
11	2,3	6,8	>50	18		>36
12	2,1	5,4	>50	14,5		>32
13	8,6	15	27	7,3		11,3
14	8,7	>50	38	>50		18,4
15	10,3	50	>50	28		11,6
16	14	14	45	19		18,5

Tabela III: Atividade Celular *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)					
EXEMPLO	HCT116	LOVO	BT474	MCF-7	SK-Br-3	SK-UT-1B
17	14	19	30	20		16
18	15	23	31	15		15,8
19	20			15,9		21,4
20	10			14		18,5
21	>50	>50	>50	>50		19,7
22	11	19	21	10		5,4
23	10,5			8,7		16,3
24	5	6	4,8	3,1		7,8
25	11,5			5,6		16,2
26	7,3			8		6,1
27	3,1	3,8	3,1	3		3,6
28	28	>50	39	>50		33
29	21	19	21	12		17
30	9,2	14	31	15		4,9
31	31	>50	41	>50		>50
33	3,3	3,2	5,2	11		3,3
34	14	>50	25	38		15
38	7,3	7,9	2,8	3,7		11
39	7,5	9,4	7,9	6,3		10
41	39	49	25	13		11
42	3	5,9	4	7,6		
43	26	>50	41	>50		
44	3,6	4	4,6	6,6		3,5
45	5	33	19	18,8		31
46	23	23	>50	>50		
47	21	22	20	20		
49	5,5	11,5	6,85	13		
52	40	>50	41	>50		
53	32	>50	37	>50		
54	6,4	5,9	6,5	9,2		

Tabela III: Atividade Celular *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)					
EXEMPLO	HCT116	LOVO	BT474	MCF-7	SK-Br-3	SK-UT-1B
55	5,7	7,7	11	7		
56	28	30	23	27		
57	9,6	5,2	3,7	>50		
59	4,7	6,1	6,3	4,13		
60	1,5	2	2	2,3		
61	27,6	>50	>50	>50		
63	>50	>50	49	>50		
64	>50	>50	28	>50		
66	3,4	4,2	3,1	4,3		
68	15	19	14	>50		
69	6,5	5,2	5,6	8,2		
70	2,55	5,18	3,23	4,06		
71	4,7	3	3,8	7,8		
72	3,4	3,4	4,1	2,6		
73	10	13	18	9,3		
74	2,7	2,4	3,3	2,1		
75	5,8	6	9,7	4,3		
76	5	5,9	5,5	9,1		
77	4,8	8,4	7,7	14,4		
78	>50	>50	42	32,5		
79	>50	49,5	37,7	>50		
80	2	1,5	1,7	3,7		
81	2,8	5,1	2,8	2,5		
82	2,7	3,1	0,6	1		
83	4,5	2,6	3,2	29,9		
84	3,1	4,6	2,1	6,7		
85	3,7	2,7	3,5	8,4		
86	4,5	3,7	3,2	5,1		
87	4,2	4,2	1,3	4,1		
88	3,4	2,4	6	9,1		

Tabela III: Atividade Celular *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)					
EXEMPLO	HCT116	LOVO	BT474	MCF-7	SK-Br-3	SK-UT-1B
89	3,7	7,8	5,9	20		
90	9,8	24	6,9	12		
91	27	37	40	16		
92	2,5	3,2	2	3,8		
93	1,9	1,8	1	1,1		
94	3,4	6,4	2,0	2,3		
95	2,4	3,7	3,0	2,9		
96	1,3	1,8	3,4	2,0		
97	1,5	1,9	3,1	2,8		
98	17,9	19,3	16,8	24,1		
100	13,6	27,8	8,8	11,0		
101	1,2	4,3	2,9	3,2		
102	11,5	43,3	>50	>50		
103	1,6	2,3	3,7	3,0		
104	1,0	1,3	3,0	3,4		
105	42,6	42,9	36,9	>50		
106	>50	>50	44,6	>50		
107	1,4	2,3	2,5	2,3		
108	1,5	2,2	2,6	2,5		
109	16,8	>50	34,8	>50		
110	1,6	2,5	3,5	5,8		
111	1,2	1,2	2,8	2,1		
112	0,98	1,9	2,3	3,3		
113	5,8	2,9	11	6,2		
114	1,9	6,5	5	6,3		
115	1,6	6,5	6,7	4,7		
116	1,3	2,8	2,8	3,2		
117	1,4	2,4	3	2,7		
118	2,7	3,2	4	4,4		
119	3,3	7,3	7,5	6,2		

Tabela III: Atividade Celular *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)					
EXEMPLO	HCT116	LOVO	BT474	MCF-7	SK-Br-3	SK-UT-1B
120	4,3	7,7	8	21		
121	5,5	3,8	7,7	4,6		
122	7,5	9,9	5,2	17		
123	3,4	4,4	9,4	7,2		
124	2,6	5	9,1	7,9		
125	1,2	1,1	3,9	1,8		
126	3,4	5,1	0,9	2,3		
127	1,3	2,9	1,4	1,4		
128	1,50	2,1	3,1	2,3		
129	26	>50	30	39		
130	0,73	0,94	0,65	4,0		
131	>50	>50	39	>50		
133	43	>50	>50	>50		
134	13	11	11	12		
135	31	>50	>50	>50		
136	25	36	16	48		
137	4,4	5,8	3,3	17		
138	3,7	4,9	0,41	1,2		
139	>50	26	15	>50		
140	>50	>50	30	>50		
141	0,84	1,3	0,56	16		
142	1,2	2	0,66	31,1		
143	3	8,8	5,7	4,3		
144	1,5	3,2	3,2	3,2		
145	32,5	16	>50	>50		
146	0,66	0,86	0,49	2,7		
147	38	40	>50	36		
148	18	22	16	25		
149	18	27	12	>50		
150	49	>50	>50	46		

Tabela III: Atividade Celular *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)					
EXEMPLO	HCT116	LOVO	BT474	MCF-7	SK-Br-3	SK-UT-1B
151	1,3	1,9	0,9	6,6		
152	2,8	6,6	3,4	6,2		
153	1,1	3,7	3,4	3,4		
154	2,2	3,2	3	2,7		
155	17	19	22	26		
156	2,5	6,4	2,6	1,5		
157	6,7	22	19	8,2		
158	32	30	28	>50		
159	16	18	25	>50		
160	>50	43	>50	30		
161	2,2	6,4	3,4	4		
162	4,4	9,2	23	3,9		
163	38	34	38	38		
165	23	>50	>50	>50		
166	1,3	2,2	1,4	19		
167	11	12	9,6	13		
168	3,2	8,3	7,8	3,6		
169	2,6	5,2	1,8	2,5		
170	6,2	21	27	11		
171	1,2	9,7	5,1	3,0		
172	8,7	>50	17	>50		
173	11	17	8,3	12		
174	19	35	30	50		
175	28	>50	>50	>50		
176	3,4	4,5	7,2	3,8		
177	3,1	3,9	3,9	4,1		
178	0,65	0,74	0,62	1,8		
179	34	20	17	30		
180	5,9	6,2	5,1	15		
181	16	>50	>50	>50		

Tabela III: Atividade Celular *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)					
EXEMPLO	HCT116	LOVO	BT474	MCF-7	SK-Br-3	SK-UT-1B
182	>50	>50	17	>50		
183	8,4	12	13	8,8		
184	13	20	8,5	50		
185	2,8	2,7	0,87	>50		
186	6,6	13	17	11		
187	1,1	8,5	2,9	3,0		
188	2,2	11	3,3	12		
189	7,2	6,4	5,8	9,9		
190	9,4	13	1,4	>50		
191	35	>50	5,7	>50		
192	6,8	40	16	2,4		
193	16	>50	>50	4,4		
194	>50	>50	>50	9,1		
195	6,9	37	17	14		
196	35	37	37	38		
198	1,8	3,7	4,3	4,3		
199	6,4	4,1	1,3	1,9		
200	5,4	4,7	9,3	7,2		
201	1,1	1,4	1,4	1,7		
202	>50	>50	18	>50		
203	3,9	9,8	8,0	9,0		
205	1,1	3,1	2,4	1,5		
206	1,6	7,4	2,9	3,7		
207	1,1	2,2	0,79	0,69		
208	5,7	15	8,2	3,4		
209	7,0	15	9,4	5,4		
210	10	10	13	6,6		
211	27	48	29	24		
212	25	30	47	37		
213	>50	48	>50	>50		

Tabela III: Atividade Celular *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)					
EXEMPLO	HCT116	LOVO	BT474	MCF-7	SK-Br-3	SK-UT-1B
214	39	>50	6,8	14		
215	4,5	6,4	7,4	7,1		
216	0,76	1,3	1,1	1,6		
217	2,6	4,8	3,3	7,4		
218	3,3	4,5	2,6	19		
219	2,8	6,9	1,9	32		
220	3,2	3,8	3,3	2,4		
221	1,9	3,2	3,2	2,6		
222	14	19	13	13		
223	4,1	2,8	8,7	3,2		
224	6,4	7,9	9,6	7,4		
225	>50	>50	19,5	>50		
226	2,4	4,4	3,3	5,2		
227	44,0	37,0		>50		
228	~2,1	~2,5	~1,2	~8,6		
229	3,6	8,5	4	4,6		
230	2,1	3,8	6,4	3,1		
231	4,1	10	8,3	2,4		
232	1,4	3,7	3,3	2,1		
233	5,0	4,4	6,9	1,0		
234	2,1	3,4	2,5	1,3		
235	1,4	3,5	3	3,3		
236	1,2	2,2	1	1,1		
237	2,6	7,4	3,2	4		
238	6,7	4,3	7,4	1,0		
239	2,5	7,7	7,9	4		
240	2,7	3,7	3,1	2,0		
241	1,9	3,8	1,2	1,3		
242	2,1	4,5	3,2	5,2		
243	5	12	13	5		

Tabela III: Atividade Celular *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)					
EXEMPLO	HCT116	LOVO	BT474	MCF-7	SK-Br-3	SK-UT-1B
244	4,9	15	9,4	19		
245	3,4	6,6	8,4	3		
246	22	37	2	>50		
247	18	>50	35	>50		
248	2	2,8	3	1,9		
249	2,1	2,4	2	1,7		
250	6,2	7,1	7,6	1,6		
251	1,0	1,7	1,1	0,55		
252	14	21	15	33		
253	1,1	2,6	2,8	2		
254	2	4,8	2,1	2,4		
255	3,1	3,8	7,9	3,6		
256	3,1	3,6	7,5	5,3		
257	2,5	4,7	6,5	3,6		
258	3,5	5,3	8,3	6,7		
259	2,5	3,9	6,8	5,5		
260	5,4	>50	>50	>50		
261	3	10	10	9,2		
262	14	47	>50	29		
263	1,3	2,9	2,9	3,1		
264	4,4	8,8	2,2	2		
265	2	2,8	1,7	1,4		
266	6,2	8,4	9,1	4		
267	3,7	3,7	3,5	4,8		
268	29	47	>50	35		
269	25	41	43	29		
270	13	24	27	7,2		
271	46	>50	32	39		
272	4,2	8,9	7,2	3,1		
273	3,0	7,9	7,5	13		

Tabela III: Atividade Celular *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)					
EXEMPLO	HCT116	LOVO	BT474	MCF-7	SK-Br-3	SK-UT-1B
274	9,5	12,5	12	10,3		
275	4,2	8,6	10	5,3		
276	3,9	6,2	8,3	4,4		
278	2,9	4,7	5	6,3		
279	10	11	6	5,3		
280	21	32	28,0	17		
281	20	12	44,3	19		
282	1,1	2,7	3	1,1		
283	17	17	16	9,8		
284	20	25	>50	12		
285	3,6	3,6	0,37	0,79		
286	5,8	11	16,0	5,5		
287	4,2	5,4	1,3	1,7		
288	1,7	2,0	1,8	1,5		
289	2,2	7,4	1,3	0,90		
290	1,8	5,4	2,5	2,3		
291	2,3	1,9	1,0	0,59		
292	~1,2	~1,2	~0,9	~6,5		
293	0,78	0,9	0,69	2,2		
294	9,0	>50	49	24		
295	3,1	3,7	3,1	1,8		
296	4,0	5,0	6,2	2,6		
297	2,2	2	1,2	0,95		
298	2,1	9,8	6,30	2,8		
299	3,0	7,7	2	0,80		
300	3,1	26	17,0	8,7		
301	0,17	0,17	0,14	0,20		
302	0,55	0,59	0,56	1,2		
303	5,3	4,6	3,1	10		
304	13	6,7	16	7,1		

Tabela III: Atividade Celular *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)					
EXEMPLO	HCT116	LOVO	BT474	MCF-7	SK-Br-3	SK-UT-1B
305	21	14	23	18		
306	26	13	37	25		
307	23	28	46	25		
308	21	16	23	23		
309	26	15	26	20		
310	21	17	27	11		
311	29	19	38	13		
312	>50	>50	39	>50		
313	27	41	43	22		
316	8,9	5,7	4,9	9		
317	12	4,7	5,2	8,4		
318	1,3	1,5	1,9	2,5		
319	1,5	2,1	3,1	2,6		
320	2,1	4,5	2	4,9		
321	1,2	4,4	0,84	10		
322	0,25	0,24	0,11	0,24		
323	22	>50	18,3	10		
324	0,96	3,3	0,74	0,83		
325	0,72	2,4	1,2	1		
326	1	3,7	0,98	1,8		
327	1,5	2,9	2,5	2,2		
328	2,4	8,7	1,6	1,9		
329	4,7	30	18,5	14		
330	2,1	2,3	1	0,69		
331	1,5	3	3,3	1,7		
332	3,5	1,3	0,54	3,2		
333	10	5,7	1,5	7,0		
334	7,1	5,9	7,2	7,9		
335	5,0	4,5	5,1	5,9		
336	12	14	19	6,1		

Tabela III: Atividade Celular *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)					
EXEMPLO	HCT116	LOVO	BT474	MCF-7	SK-Br-3	SK-UT-1B
337	0,67	0,91	0,73	1,1		
338	0,95	0,87	2,0	0,94		
339	10	12	5,1	16		
340	1,2	1,4	1,4	1,4		
341	1,0	0,95	0,93	2,5		
342	0,12	0,09	0,07	0,15		
343	12	9,8	7,7	14		
344	2,6	2,8	4,2	1,6		
345	0,94	1,2	0,91	1,4		
346	1,9	2,1	0,96	1,4		
347	3,1	2,7	2,4	2,2		
348	2,6	1,8	6,1	5,1		
350	3,5	6,5	5,6	5,6		
351	3,0	2,7	1,1	2,1		
353	6,1	1,0	0,67	>50		
354	4,8	3,5	8,6	0,94		
355	1,2	2,0	1,7	1,4		
356	1,6	2,8	3,0	2,7		
357	1,1	2,8	2,5	1,6		
358	1,4	3,0	2,6	2,5		
359	0,23	0,34	0,12	0,40		
360	9,6	9,6	16	8,9		
361	3,8	5,9	0,86	2,6		
362	1,3	0,7	0,2	1,0		
363	3,2	2,3	1,5	2,4		
364	0,73	0,52	0,34	0,88		
365	1,3	1,0	0,76	1,2		
366	3,3	2,8	3,8	6,9		
367	13	26	15	13		
368	3,2	3,7	0,5	1,8		

Tabela III: Atividade Celular *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)					
EXEMPLO	HCT116	LOVO	BT474	MCF-7	SK-Br-3	SK-UT-1B
369	4,3	5	1,2	1,7		
370	4,2	6,4	6,3	6,7		
371	1,1	2,8	3,1	4,1		
372	1,2	1,4	2,9	3,2		
373	0,75	1,9	3,5	2,1		
374	3,2	3,8	0,46	1,00		
375	3,9	3,2	0,52	0,71		
376	3,6	2,6	0,37	0,55		
377	11	>50	>50	>50		
378	1,5	2,6	2,9	1,1		
379	2,1	2,6	1,4	14		
380	0,5	8,2	9,1	3,4		
381	2	3,4	3	4,3		
382	1,2	3,7	2,7	2,7		
383	0,84	2,6	1,3	2,1		
384	12	19	26	24		
385	1,4	3,5	0,39	1,6		
386	2,6	6,5	7	2,2		
387	7,7	33	25	24		
388	2,7	5,5	3,9	3,1		
389	23	>50	>50	29		
390	17	>50	>50	22		
391	2,4	7,3	3	2,6		
392	2,5	4,8	3,8	4,2		
393	2,8	6,8	5,9	2,7		
394	3,7	3,7	4,03	2,6		
395	2,3	2,8	1,49	1,4		
396	1,4	3,1	2,8	3,8		
397	2,8	4,3	6,18	3,6		
398	2,3	6,3	6,19	4,4		

Tabela III: Atividade Celular *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)					
EXEMPLO	HCT116	LOVO	BT474	MCF-7	SK-Br-3	SK-UT-1B
399	3,0	7,0	7,57	5,4		
400	2,9	8,6	9,33	8,7		
401	2,6	6,7	4,45	5,1		
402	4,0	6,0	7,1	7,6		
403	41,5	>50	40,0	>50		
404	1,6	3,1	3,1	7,3		
405	1,7	2,0	3,1	5,6		
406	2,6	2,7	3,9	3,4		
407	3,8	8,5	10,2	9,7		
408	2,5	2,6	2,4	5,1		
409	25,6	6,4	41,6	36,6		
410	2,8	6,8	2,3	5,1		
411	3,8	3,5	0,45	1,6		
412	1,8	3,2	5,6	4,3		
413	1,9	3,3	5,0	5,8		
414	2,4	6,2	6,2	6,0		
415	1,2	2,0	2,9	3,6		
416	2,7	3,1	2,5	6,2		
417	1,3	3,1	2,8	3,2		
418	1,4	2,4	2,7	3,2		
419	7,0	12,0	12,9	7,6		
420	4,0	16,2	7,7	36,8		
421	2,6	2,7	2,9	3,8		
422	2,0	3,8	3,7	5,6		
423	3,8	4,5	5,4	4,3		
424	>50	>50	12,7	>50		
425	0,6	1,2	1,5	2,6		
426	1,6	2,2	4,5	2,8		
427	17,8	22,7	23,2	22,4		
428	0,77	0,65	0,07	1,67		

Tabela III: Atividade Celular *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)					
EXEMPLO	HCT116	LOVO	BT474	MCF-7	SK-Br-3	SK-UT-1B
429	21,0	21,1	11,7	>50		
430	5,6	14,9	13,8	11,7		
431	6,1	5,8	6,4	8,8		
432	11,1	8,5	9,3	24,2		
433	2,0	2,8	4,5	3,1		
434	4,5	8,2	8,1	31,5		
435	3,2	5,2	8,5	26,0		
436	2,5	2,3	0,4	1,5		
437	3,7	3,6	2,9	3,1		
438	1,6	1,6	2,2	1,8		
439	3,5	2,5	0,38	0,75		
440	3,2	4	1,6	1,6		
441	1,1	2,9	3,2	2,3		
442	1,1	4,1	3,7	2,4		
443	0,76	0,85	0,65	1,6		
444	3,2	5,0	5,2	8,9		
445	1,8	2,7	2,8	3,2		
446	1,7	2,9	3,4	3,0		
447	2,0	3,5	3,0	3,6		
448	2,4	4,1	6,6	5,0		
449	2,6	2,2	8,1	3,5		
450	2,5	2,8	1,9	2,5		
451	2,8	2,5	1,0	1,0		
452	3,1	1,5	9,3	3,3		
453	3,7	3,3	4,0	4,3		
454	7,4	10,5	10,5	11,5		
455	2,4	3,3	3,1	3,1		
456	2,7	8,3	9,2	11,0		
457	0,96	1,00	1,60	2,1		
458	2,7	1,2	3,5	4,2		

Tabela III: Atividade Celular *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)					
EXEMPLO	HCT116	LOVO	BT474	MCF-7	SK-Br-3	SK-UT-1B
459	13,0	9,5	17,3	10,7		
460	8,3	9,4	10,0	10,3		
461	22,8	24,1	7,7	23,3		
462	2,6	3,6	4,8	3,5		
463	2,3	2,0	1,7	0,9		
464	3,2	4,6	6,6	2,4		
465	2,9	5,0	3,8	1,3		
466	2,1	2,1	1,4	1,2		
467	2,3	2,4	3,6	1,9		
468	1,1	1,6	2,1	1,5		
469	0,8	1,2	2,2	2,9		
470	20,9	19,1	2	37,8		
471	>50	>50	21,9	>50		
472	5	8,9	9,1	14,2		
473	2,4	2,3	1,5	2		
474	3,5	3,8	7,4	4,0		
475	3,2	7,7	8,1	2,2		
476	1,9	3,1	2,6	4,5		
477	1,6	3,9	4,1	2,3		
478	24,2	46,8	>50	44,8		
479	>50	>50	43	>50		
480	3,3	4,5	1,0	1,6		
481	0,88	0,96	0,6	1,1		
482	2,5	2,7	1,3	0,84		
483	13,06	>50	>50	>50		
484	1,13	1,24	2,49	3,23		
485	1,36	0,94	1,07	1,42		
486	7,49	7,56	3,61	10,04		
487	5,72	9,19	11,07	8,91		
488	3,16	2,41	0,96	2,27		

Tabela III: Atividade Celular *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)					
EXEMPLO	HCT116	LOVO	BT474	MCF-7	SK-Br-3	SK-UT-1B
489	4,04	4,59	6,25	3,43		
490	0,42	0,34	0,26	0,88		
491	3,5	2,7	1,2	1		
492	1	3	3,3	4,1		
493	4,7	9,4	10,9	10,2		
494	0,58	0,52	0,53	1,0		
495	4,9	6,3	4,5	3,3		
496	2,6	3,1	7,4	5,4		
497	2,6	3,2	2,7	1,4		
498	1,1	1,6	1	3,5		
499	4,8	8,4	9,8	9,1		
500	1,9	1,8	2,3	3,8		
501	2,6	2,9	3,5	1,4		
502	1,4	0,96	0,69	1,2		
503	5,2	5,1	1,6	1,0		
504	3,9	4,3	1,0	1,5		
505	0,38	0,27	0,26	0,70		
506	0,48	0,41	0,29	1,13		
507	3,1	18	9,5	11		
508	0,95	1,1	3,0	1,3		
509	0,25	0,19	0,13	0,54		
510	0,67	0,42	0,16	1,40		
511	2,30	2,50	2,50	1,50		
512	1,19	3,05	2,36	2,70		
513	1,54	3,45	1,84	2,53		
514	1,04	0,74	0,59	2,25		
515	0,44	0,38	0,34	1,10		
516	3,83	21,4	18,2	24,1		
517	0,25	0,17	0,09	0,79		
518	0,23	0,15	0,08	0,64		

Tabela III: Atividade Celular *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)					
EXEMPLO	HCT116	LOVO	BT474	MCF-7	SK-Br-3	SK-UT-1B
519	0,82	1,4	2,2	1,0		
520	1,2	0,9	0,66	2,2		
521	2,57	5,44	7,55	2,6		
522	1,42	1,19	2,13	0,99		
523	6,4	6,2	5,7	7,3		
524	0,11	0,12	0,03	0,89		
525	0,71	0,45	0,14	0,71		
526	2,4	5,6	7,2	3,3		
527	0,55	0,49	0,09	2,7		
528	16	26	18,3	14,3		
529	1,7	1,5	1,2	2,4		
530	0,43	0,28	0,24	0,7		
531	0,15	0,1	0,04	0,7		
532	0,48	0,27	0,1	1,4		
533	1,5	0,73	0,49	1,5		
534	1,6	1,2	0,73	2,6		
535	0,86	0,63	0,51	2		
536	1,1	0,51	0,43	2,1		
537	0,81	0,3	0,13	0,83		
538	0,15	0,07	0,06	0,3		
539	0,34	0,16	0,33	0,24		
545	40,1	>50	>50	>50	>50	38,9
550	26,6	46,5	36,5	39,1	32,4	17,3
569	7,1	>50	14,1	7,2	8,9	2,2
574	10,3	29,8	10,6	14,0		
575	16,6	21,8	28,1	20,3		
576	6,3	19,1	7,4	7,6		
577	9,6	14,4	24,5	20,1		
591	41,5	>50	36,4	40,0		
593	13,8	35,8	26,6	25,9		

Tabela III: Atividade Celular *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)					
EXEMPLO	HCT116	LOVO	BT474	MCF-7	SK-Br-3	SK-UT-1B
608	11,4	10,4	11,6	10,7		
609	30,6	19,1	18,3	13,6		
610	9,9	11,1	27,0	12,2		
611	14,1	16,1	23,6	13,2		
617	7,6	14,0	18,5	11,2		
620	11,7	11,5	15,5	11,0		
621	9,7	8,7	3,5	6,8		
626	>50	>50	>50	34,1		
627	>50	>50	4,3	7,3		
629	>50	>50	>50	50,0		
630	26,0	45,8	45,3	20,0		
632	>50	44,6	>50	17,3		
634	19,1	8,5	47,8	>50		
635	23,6	>50	37,2	11,4		
636	31,2	15,8	39,7	18,4		
637	>50	>50	29,2	22,7		
638	>50	>50	35,9	>50		
639	>50	>50	18,7	25,8		
641	10,5	9,4	19,7	9,6		
642	20,5	12,1	14,2	12,7		
643	14,9	11,7	13,4	9,2		
644	14,1	19,1	17,9	6,3		
645	9,0	7,2	15,5	8,8		
646	8,4	10,7	11,9	7,7		
647	15,3	9,5	18,3	19,5		
651	>50	>50	>50	37,1		
652	>50	>50	28,5	27,0		
654	2,4	13,1	3,1	10,7		
655	1,2	7,6	2,0	7,7		
656	12,6	11,7	13,4	12,2		

Tabela III: Atividade Celular *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)					
EXEMPLO	HCT116	LOVO	BT474	MCF-7	SK-Br-3	SK-UT-1B
659	26,0	>50	23,1	40,9		
660	7,0	7,6	10,4	6,1		
661	>50	>50	36,9	37,5		
662	>50	>50	35,8	30,6		
664	6,7	6,0	9,3	4,8		
665	46,8	>50	28,9	13,0		
667	>50	29,4	>50	12,4		
669	2,9	20,6	2,0	2,9		
671	2,3	4,1	2,8	4,4		
672	3,4	2,9	7,9	3,2		
673	3,0	5,0	8,5	5,8		
675	2,3	6,8	7,7	7,2		
676	2,5	4,6	7,7	7,3		
678	3,5	6,1	9,1	10,5		
679	6,4	6,9	15,5	9,2		
680	5,9	4,7	15,2	6,9		
682	1,5	5,2	2,5	4,4		
685	18,4	25,0	36,9	22,1		
688	2,0	4,6	3,3	5,0		
689	3,0	6,7	3,4	3,8		
691	1,3	2,2	3,0	2,8		
698	46,3	>50	48,1	>50		
699	22,9	>50	>50	>50		
701	>50	>50	39,6	34,4		
704	>50	>50	26,4	28,6		
706	>50	>50	>50	40,4		
711	>50	>50	46,7	>50		
714	>50	>50	>50	31,2		
715	19,6	26,0	33,4	24,8		
716	>50	>50	>50	27,2		

Tabela III: Atividade Celular *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)					
EXEMPLO	HCT116	LOVO	BT474	MCF-7	SK-Br-3	SK-UT-1B
724	5,8	10,4	16,9	14,8		
725	8,0	29,9	19,5	29,3		
728	29,1	>50	>50	>50		
729	1,4	17,9	4,7	2,1		
730	17,1	28,8	20,2	40,9		
734	11,9	2,5	9,9	6,7		
735	18,2	11,4	20,1	21,9		
736	20,5	11,5	39,9	>50		
737	17,7	15,3	>50	12,7		
738	18,8	39,1	47,1	15,8		
739	26,4	>50	32,8	17,1		
740	7,7	10,0	9,7	8,3		
749	20,9	47,2	>50	14,1		
750	29,1	27,8	>50	39,0		
751	6,3	10,1	7,1	8,2		
752	14,8	33,4	33,3	18,5		
753	14,4	23,4	28,9	13,3		
764	9,3	8,6	23,1	10,3		
765	15,8	18,3	33,4	14,4		
766	21,6	32,3	33,9	22,1		
767	25,9	21,4	44,0	25,2		
768	27,4	25,7	29,1	28,4		
769	13,4	15,5	17,9	17,9		
771	39,5	48,0	33,3	>50		
772	15,6	15,4	28,1	12,2		
773	13,7	14,4	20,9	12,6		
776	15,2	10,3	17,2	11,2		
778	11,9	9,6	27,3	10,3		
779	15,0	14,1	20,3	12,7		
780	14,4	18,2	17,7	18,9		

Tabela III: Atividade Celular *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)					
EXEMPLO	HCT116	LOVO	BT474	MCF-7	SK-Br-3	SK-UT-1B
781	14,4	14,0	23,3	12,7		
782	15,8	15,8	20,3	14,3		
784	8,7	35,1	>50	13,8		
785	>50	>50	>50	46,2		
792	14,7	15,6	41,0	13,1		
797	6,5	6,3	19,3	6,7		
804	6,1	12,4	9,7	9,8		
805	13,8	36,3	21,9	33,9		
808	1,6	5,4	8,0	8,6		
812	44,7	>50	>50	49,8		
813	19,8	12,7	35,8	29,7		
816	11,6	10,2	4,0	10,1		
817	46,9	34,9	16,2	24,9		
818	11,7	7,4	22,9	10,5		
820	41,5	47,9	>50	>50		
821	35,9	50,1	25,1	27,2		
822	27,2	47,9	11,0	16,8		
823	11,9	12,3	21,4	14,8		
824	27,5	>50	>50	33,2		
825	11,9	22,1	24,7	12,3		
826	36,9	>50	>50	>50		
827	10,8	18,1	26,5	17,5		
830	2,7	3,6	1,2	3,3		
831	2,8	2,8	3,2	7,3		
832	9,9	8,5	14,9	11,8		
833	16,9	19,2	25,1	26,5		
834	29,6	23,1	13,2	18,6		
835	10,0	11,3	11,7	12,6		
836	12,7	6,8	12,8	17,7		
837	10,6	8,5	1,5	3,6		

Tabela III: Atividade Celular *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)					
EXEMPLO	HCT116	LOVO	BT474	MCF-7	SK-Br-3	SK-UT-1B
838	7,2	17,2	23,5	8,2		
839	14,1	>50	27,2	21,6		
840	19,0	>50	>50	40,0		
841	36,0	34,0	47,8			
842	4,5	5,7	7,2			
843	54,3	>50	>50	47,1		
844	28,0	26,7	27,1	26,1		
845	4,2	2,5	7,5	4,5		
846	2,6	4,8	10,7	4,9		
847	4,3	4,9	8,1	6,0		
848	7,1	13,3	13,8	10,9		
849	12,8	15,9	6,8	4,3		
850	16,0	24,2	46,5	>50		
852	>50	>50	>50	46,3		
855	>50	>50	43,3	42,6		
856	12,2	13,5	5,6	3,8		
857	43,1	>50	24,0	>50		
858	37,7	39,0	34,3	34,7		
859	40,4	40,0	31,2	20,6		
860	33,0	36,1	35,2	40,0		
861	>50	>50	45,4	>50		
863	11,2	10,2	31,1	16,3		
864	3,1	3,8	7,9	3,6		
865	3,1	3,6	7,5	5,3		
866	2,5	4,7	6,5	3,6		
867	3,5	5,3	8,3	6,7		
868	2,5	3,9	6,8	5,5		
869	5,4	>50	>50	>50		
870	3,0	10,5	10,2	9,2		
871	13,9	46,6	>50	29,1		

Tabela III: Atividade Celular *In Vitro* (continuação)

	IC_{50} (μM)					
EXEMPLO	HCT116	LOVO	BT474	MCF-7	SK-Br-3	SK-UT-1B
872	28,6	47,1	>50	34,8		
873	24,5	41,1	42,7	29,2		
874	12,6	23,7	27,4	7,2		
875	9,5	12,5		10,3		
876	4,2	8,6		5,3		
877	3,9	6,2		4,4		

ELISA DE CICLINA D1/CDK6

A ciclina D1/CDK6 foi expressa em células de insetos (Sf9) infectadas com baculovírus recombinante e parcialmente purificada utilizando fracionamento com sulfato de amônio. Os compostos de teste foram diluídos em 20% de DMSO/20 mM de HEPES, pH 7,5 e foram preparadas diluições em série (5 concentrações; 0,005-50 μM). As placas para microtitulação de ELISA de alta ligação (Costar) foram revestidas com o substrato da quinase (fusão com glutationa-S-transferase (GST) do fragmento C-terminal do produto gênico de susceptibilidade a retinoblastoma (Rb)). Os sítios de ligação inespecíficos foram bloqueados com Superblock em solução salina tamponada com Tris (TBS; Pierce). As reações da quinase continham o inibidor de teste, 200 μM de ATP, 0,5 mg/mL de albumina de soro bovino (BSA; Sigma) e 0,1 μL de ciclina D1/cdk 6. Os volumes de reação foram ajustados em 30 μL com tampão de ensaio da quinase (50 mM de HEPES, pH 7,5, 10 mM de $MgCl_2$, 5% de glicerol, 10 mM de 2-mercaptoetanol) e as placas foram incubadas a 30°C durante 1 hora. As reações

foram terminadas por aspiração e os sítios inespecíficos foram bloqueados com tampão de bloqueio (TBS contendo 0,1% de Tween-20 e 5% de leite em pó desnatado). A fosforilação do substrato foi detectada utilizando anticorpos específicos phospho-Rb (ser-795) (Cell Signaling Technologies) conjugados de IgG anticoelho/peroxidase de raiz forte (Amersham Life Science) utilizando TMB como substrato. As reações colorimétricas foram interrompidas com ácido sulfúrico a 2 N e a absorbância foi medida em 450 nm (Molecular Devices). Os valores de IC_{50} foram determinados partindo das marcações de inibição.

Tabela IV: Ensaios da Atividade Celular de CDK6 *In Vitro*

	IC_{50} (μM)
EXEMPLO	CDK6
55	0,12
71	0,001
74	0,02
78	0,002
80	0,002
81	0,1
82	0,03
84	0,07
86	0,001

ENSAIO DA QUINASE EM GEL

Os compostos foram diluídos em 20% de DMSO/20 mM de HEPES, pH 7,5 e foram preparadas diluições em série. As reações da quinase continham o inibidor de teste, 200 μM de ATP, 0,5 mg/mL de albumina de soro bovino (BSA; Sigma), 0,1-

0,5 µL da enzima ciclina D1/cdk 4 parcialmente purificada e 5 µg do substrato (proteína de fusão GST-RB). Os volumes de reação foram ajustados em 30 µL com tampão de ensaio da quinase (50 mM de HEPES, pH 7,5, 10 mM de $MgCl_2$, 5% de glicerol, 10 mM de 2-mercaptoetanol). As reações foram incubadas a 30°C durante 30 minutos, interrompidas com tampão de amostra com dodecil sulfato de sódio (SDS) e analisadas através de eletroforese em gel de SDS-poliacrilamida (SDS-PAGE) e imunobloting de proteína. A fosforilação do substrato foi detectada utilizando anticorpos específicos phospho-Rb (ser-795) e conjugados de IgG anticoelho/HRP utilizando luminescência intensificada (ECL, Amersham). Os blots foram verificados e quantificados utilizando o FluorS multiimage analyser (BioRad). As IC_{50}s foram determinadas partindo das marcações de inibição (Kaleidagraph).

FOSFORILAÇÃO DE RB NAS CÉLULAS

As células MCF-7 foram tratadas durante a noite com várias concentrações dos compostos. Os lisados de células foram preparados em tampão de lise (250 mM de Tris, pH 7,5, 150 mM de cloreto de sódio, 1% de Nonidet P-40, 0,5% de desoxicolato de sódio, 2 mM de fluoreto de fenilmetilsulfonila, 100 mM de fluoreto de sódio, 1 mM de vanadato de sódio, 5 mM de DTT). Os lisados foram fracionados através de SDS-PAGE e transferidos para nitrocelulose. A fosforilação de Rb foi detectada utilizando anticorpos específicos phospho-RB (Ser-807/811) e conjugados de IgG anticoelho/HRP utilizando luminescência intensificada

(ECL, Amersham). Os blots foram verificados e quantificados utilizando o FluorS multiimage analyser (BioRad). As IC_{50}s foram determinadas partindo das marcações de inibição (Kaleidagraph).

Tabela V: Ensaio de Solução

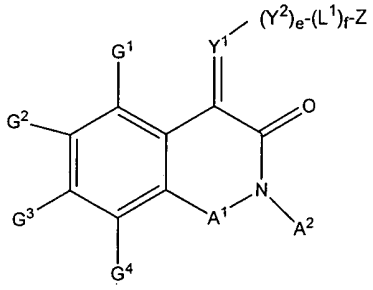
	IC_{50} (μM)
EXEMPLO	Ensaio de Solução
2	3,7
44	3,9
49	41,4
51	1,3
101	11,2
121	4,2
135	2,8
160	5,9
161	10,6
162	<1,0
215	5,9
223	3,3
230	15,4
240	3,0
242	18,4
253	0,5
272	5,2
282	0,9
509	5,7

Tabela VI: Dosagem I.V. e P.O. em Camundongos

Ex.	dose I.v.	aucinf obs	Cl_obs	Vss_obs	dose po	HL_Lambda_z	aucinf obs	%
	mg/kg	h*ng/mL	mL/min/kg	L/kg	mg/kg	h	h*ng/mL	Disponibilidade biológica
107	2	901	37	11	50	7,4	4098	18,2
178	2	999	33	1,5	50	6,1	360	14
364	2	10979, 15812 (metocel/ tween)	3,2,1	0,2, 0,1	50	1,8, 2,4	17167, 5352	6,3, 1,4
506	2	423	79	6,7	50	2,6	5593	53
517	2	2358	14	0,5	50	0,5	39	0,07
524	2	952	35	2,4	50	0	0	0
525	2	2750	12	0,4	50	3,4	11997	17
527	2	6065	5	0,5	50	3,4	1403	0,9
530	2	2241	15	0,2	50	5,3	7203	13
531	2	1446	23	0,9	50	5,2	879	2,5
535	2	238	140	4,1	50	1,9	1243	21
538	2	6630	5	0,2	50	7,1	1038	0,63
539	2	1560	21	0,3	50	0,8	44	0,12

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a Fórmula (I)



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste,

A^1 é CO, C(S), $NCOR_{100}$, NH, ou $C(R_1)(R_2)$;

A^2 é H, OH, CH_2OH, alquila C_{1-6}, alcóxi, benziloxi, arialaquila, benzila, arila, acila, $-C(O)_r$, $-OC(O)O$-PEG, $-CH_2OC(O)O$-PEG, $-OC(O)_nH$-PEG, $-CH_2OC(O)_nH$-PEG, $OC(O)_nH$, $CH_2O(C(O)OH$, OC(O)halogênio, $CH_2OC(O)$halogênio, $OC(O)CH_2$ halogênio, $OC(O)CH_2S(CH_2)_mO$-PEG em que o arila ou benzila é opcionalmente substituído com R4;

PEG é $-(OCH_2CH_2)_rOCH_3$;

Y^1 é CR_3 ou N, desde que quando Y^1 for N, então Y^2 é NR_1;

Y^2 é NR_1, $N(R_1)_n(R_1)$, NHC(O) ou NHNHC(O);

L^1 é $C(R_7)(R_8)$;

R_1 e R_2 são cada qual independentemente H, alquila C_{1-6}, arila, ou benzila, ou R_1 e R_2 quando tomados juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são anexados formam um anel espirocíclico de 3 a 6 membros;

R é alquila C_{1-6}, arila, ou piridila;

R_3 é H, arila, alquila C_{1-6}, OU, $NR_{10}R_{11}$, ou -O-, desde que quando R_3 for OR ou $-NR_{10}R_{11}$, que e e f sejam O quando Z for H;

R4, é selecionado do grupo que consiste em H, arila, ou alquila C_{1-6}, halogênio, -CN, OCF_3, $-NO_2$, -COOH, $-CF_3$, OH, SH, N_3, -C(O)H, heteroarila, alcóxi C_{1-6}, heterocicloalquila, alquenila C_{2-6}, alquinila C_{2-6}, $-COR_{100}$, -Oarila, $-OR_{100}$, -NHarila, $-S(O)_mR_{100}$, $-C(O)_q$, $C(O)OR_{100}$, $-NR_{100}$arila, $-OR_{100}$arila, $-SR_{100}$arila, $-NHR_{102}OH$, $-NHR_{102}OH_{100}$, $-NHR_{102}NHR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}OH$, $NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}NH_2$, $NR_{100}R_{102}NHR_{100}$, $NR_{100}R_{102}OR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}OH$, $-OR_{102}OH_{100}$, $-OR_{102}NH_2$, $-OR_{102}NHR_{100}$, $-OR_{102}Q$, $-OCOR_{100}$, $-OR_{100}COR_{100}$, $-NHCOR_{100}$, $-NHCONH_2$, $-NHCONHR_{100}$, $-NHR_{100}COR_{100}$, $-NHR_{102}NH_2$, -NHOH, $-NHOR_{100}$, $-CONR_{10}R_{11}$, $-NHSO_2R_{100}$, NR_{10},R_{11}, -NHC(O)-heteroarila, $-NHC(O)_{R102}$-heteroarila, $OC(O)CH_2$halogênio, $-OC(O)CH_2S(CH)_m$, O-PEG, $OC(O)_nH$-PEG, $-N(R_{10})(R_{11})$, $-NHC(O)_{R102}$-arila, e $NHC(O)_nH$-heterocicloalquila que é opcionalmente substituído com até três alquila C_{1-3} grupos;

em que o dito arila, o dito heteroarila, e o dito heterocicloalquila são cada qual opcionalmente substituído com até quatro grupos R_{12} independentemente selecionados;

em que o dito alquenila C_{2-6}, o dito alquila C_{1-6}, alcóxi C_{1-6}, e o dito alquinila C_{2-6} são cada qual opcionalmente substituído com até três grupos R_{13} independentemente selecionados;

R_5 é selecionado do grupo que consiste em alquila C_{1-6} ou alquenila, em que o alquila ou alquenila são opcionalmente substituídos com OH, OR, $NR_{10}R_{11}$, alquila C_{1-6};

R_7 e R_8 são selecionados do grupo que consiste em H, alquila C_{1-6}, OR_{100}, OH, C(O)H ou COOH;

R_{10} e R_{11} são selecionados do grupo que consiste em H, alquila C_{1-6}, alquenila C_{2-6}, acila, $-S(O)_2$arila, $-C(O)$alquenila C_{2-6}, alquinila C_{2-6}, arila ou heteroarila,

em que o dito alquila C_{1-6} é opcionalmente substituído com até três átomos de halogênio,

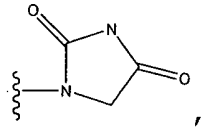
em que o dito arila e o dito heteroarila são opcionalmente substituídos com até três grupos R_{12},

em que R_{10} e R_{11} podem ser tomados juntamente com o N ao qual eles são anexados para formar um anel heterocíclico de 3 a 8 membros, em que o dito anel heterocíclico pode conter átomos adicionais selecionado do grupo N, O, e $-S(O)_m$, e o dito anel heterocíclico pode ser adicionalmente substituído com 1 a 4 substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila C_{1-6}, OH, -Oalquila C_{1-6}, -Ocicloalquila C_{3-6}, $-(CH_2)_n$OH, $-(CH_2)_n$Oalquila C_{1-6}, $-(CH_2)_n$Ocicloalquila C_{3-6}, $-NR_{10}R_{11}$, $-(CH_2)_nNR_{10}R_{11}$, e =O;

R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em ariloxi, halogênio, OH, -COOH, -C(O)H, $-C(O)_r$, peraloalquila, $-OCF_3$, acila C_{1-6}, -CN, $-NO_2$, arila, heteroarila, -S-alquila C_{1-6}, -NHCOalquila C_{1-6}, $-N(R_{15})(R_{16})$, peraloalquiloxi C_{1-3}, alquila C_{1-6}, alquenila C_{2-6}, $-CONH_2$, $-CF_3$, SH, N3, heterocicloalquila, $-C(O)_{R100}$, $-OR_{100}$, -NHarila, $-S(O)_mR_{100}$, $-C(O)_q$, $C(O)OR_{100}$, $-C(O)_nHR_{100}$, $-NR_{100}$arila, $-N(R_{100})R_{102}$arila, $-OR_{102}$arila, $-SR_{102}$arila, $-NHS(O)_2-R_{100}$, $-NHR_{102}OH$, $-NHR_{102}OR_{100}$, $-NHR_{102}NHR_{100}$, $-N(R_{100})_{R102}OH$, -NHR,ozQ, $-N(R_{100})_{R102}NH_2$, $-N(R_{100})_r$,02NHR$_{10}$o,

$-N(R_{100})_{R102}OR_{100}$, $-N(R_{100})_{R102}Q$, $-OR_{102}OH$, $-OR_{102}OHR_{100}$, $-OR_{102}NH_2$, $-OR_{102}NHR_{100}$, $-OR_{102}Q$, $-OC(O)_{R100}$, $-OR_{102}C(O)_{R100}$, $-NHC(O)_{R100}$, $-NHCONH_2$, $-NHCONHR_{100}$, $-NHR_{102}C(O)_{R100}$, $-NHR_{102}NH_2$, $-NHS(O)_2$-arila, -NHOH, -NHC(O)arila, $-NHOR_{100}$, -NHC(O)-heteroarila, $-NHC(O)_{R102}$-heteroarila, $-C(O)_n(R_{10})(R_{11})$, $-N(R_{10})(R_{11})$, $NHC(O)_{R102}$arila, e $NHC(O)_nH$-heterocicloalquila que é opcionalmente substituído com até três grupos alquila C_{1-3},

em que o dito alquenila C_{2-6}, o dito alquila C_{1-6}, e o dito alquinila C_{2-6} são cada qual opcionalmente substituído com até três grupos R_{13} independentemente selecionados e $-N(R_{15})(R_{16})$;

R_{13} é independentemente selecionado do grupo que consiste em arialaquila, arila, heteroarila, alquila C_{1-6}, cicloalquila C_{3-6}, heterociclo, heterocicloalquila, heterocicloalquilóxi, CN, OH, alcóxi C_{1-6}, halogênio e -COON, -SH, -COH, $-COR_{100}$, $-CONH_2$, $-CONHR_{100}$, -COQ, $-OCOR_{100}$, $-OCONH_2$, $-OCONHR_{100}$, -000Q, $-OR_{102}OH$, $-OR_{102}NR_{15}R_{18}$, e  ,

em que o dito arila, heteroarila, e heterocicloalquila são opcionalmente substituídos com até três grupos R_{18} independentemente selecionados;

R_{15} e R_{16} são selecionados do grupo que consiste em H, alquila C_{1-6}, e acila C_{1-6}; e em que os ditos grupos R_{15} e R_{10} tomados juntamente com o nitrogênio ao qual eles são anexados podem formar um anel heterocíclico de 3 a 8 átomos com 1 ou 2 heteroátomos adicionais selecionados do grupo N, O, e $-S(O)_m$, o anel heterocíclico pode ser substituído com grupos que consistem em OH, -Ocicloalquila C_{3-6}, -Oalquila C_{1-6}, -

$(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nO$alquila C_{1-6}, $-NR_{10}R_{11}$, $-(CH_2)_nNR_{10}R_{11}$, e $-(CH_2)_nO$cicloalquila C_{3-6};

R_{18} é independentemente selecionado do grupo que consiste em OH, halogênio, $-NO_2$, dialquilamino, $-N(R_{15})(R_{16})$, $-COOH$, $-S(O)_2NH_2$, peraloalquila C_{1-3}, $-OCF_3$, alcóxi C_{1-3}, alquila C_{1-8}, CN, cianoalquila C_{1-8} e cicloalquenila C_{1-6}, em que o dito cicloalquenila é opcionalmente substituído com até três grupos independentemente selecionado de OH e alcóxi C_{1-6}, e em que dito alquila C_{1-6} é opcionalmente substituído com $-N(R_{15})(R_{16})$;

R_{20} é selecionado do grupo que consiste em alquila C_{1-6}, cicloalquila C_{3-6} e alquenila C_{2-6}, em que o dito alquila C_{1-6} é opcionalmente substituído com até três átomos de halogênio ou um grupo da fórmula $-[(CH_2)(Q")]_{k'}CH_3$;

R_{21} é selecionado do grupo que consiste em alquila C_{1-6} e cicloalquila;

R_{22} é selecionado do grupo que consiste em heteroarila, arila, arilalquila e alquila C_{1-6}, em que o dito alquila C_{1-6} é opcionalmente substituído com até três átomos de halogênio;

R_{23} é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila e alquila C_{1-6}, em que o dito arila e o dito heteroarila é opcionalmente substituído com até três grupos alquila C_{1-3}, e o dito alquila C_{1-6} é opcionalmente substituído com até três átomos de halogênio;

R_{24} é selecionado do grupo que consiste em H, $-COOH$, cicloalquila C_{3-6}, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, peraloalquila C_{1-3}, alcóxi C_{1-6}, heteroarila, heterocicloalquila, alquinila C_{2-6},

alquila C_{1-6}, alquenila C_{2-6}, e arila, em que o dito alquila C_{1-6} é opcionalmente substituído com até três grupos independentemente selecionado de halogênio e cicloalquila C_{3-6}, o dito alquenila C_{2-6} opcionalmente substituído com até três grupos independentemente selecionado de halogênio e $N(R_{27})(R_{28})$, o dito arila é opcionalmente substituído com até três grupos OH, e o dito heterocicloalquila é opcionalmente substituído com até três independentemente selecionado grupos alquila C_{1-6}, $-(CH_2)_m$cicloalquila, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nOR$, $-(CH)_2NR_{10}R_{11}$, $-COR_5$, e Q;

R_{25} é OH, ou $NR_{10}R_{11}$;

R_{27} e R_{28} são independentemente selecionado do grupo que consiste em alquila C_{1-6}, cicloalquila C_{3-6}, heterocicloalquila, alquenila C_{2-6}, H, arila, Q, -C(O) alquila C_{3-6}(cicloalquila), -COalquila, -COalquenila, -COalquinila, -COarila, -COheteroarila, -COcicloalquila, acila C_{1-6}, -C(O)C(O)OH, halogênio, -COhalogênio C_{1-6}, alcóxi C_{1-6}, e arialaquila, em que o dito alquila C_{1-6}, arila, acila, e heterocicloalquila são opcionalmente substituído com até três grupos R_{52}; ou

R_{27} e R_{28} juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são anexados podem formar um anel saturado de 5 ou 6 membros heterocíclico que pode incluir um átomo do anel O, N, ou S adicional, o dito anel heterocíclico saturado opcionalmente substituído com um carboxilato ou grupos alquila C_{1-3};

R_{31} é selecionado do grupo que consiste em trialquilsilila, alcoxicarbonila C_{1-6}, alquila C_{1-6}, alque-

nila C_{2-6}, heteroarilalquila, heterocicloalquila e arilalquila, em que o dito alquila C_{1-6}, o dito arilalquila e o dito heteroarilalquila são cada qual opcionalmente substituído com até três grupos R_{53} independentemente selecionados, e o dito heterocicloalquila é opcionalmente substituído com até três grupos alquila C_{1-6};

R_{32} é selecionado do grupo que consiste em H, acila C_{1-6}, heteroarila e alquila C_{1-6}, em que o dito heteroarila é opcionalmente substituído com até três Cl grupos alquila, e o dito alquila C_{1-6} é opcionalmente substituído com até três heteroarila ou grupos R_{52};

R_{33} é selecionado do grupo que consiste em heterocicloalquila, arila, peraloalquila C_{1-3}, $-N(R_{27})(R_{28})$ e alquila C_{1-6}, em que os ditos arila, alquila C_{1-6}, heterocicloalquila, são opcionalmente substituídos com até três grupos selecionado de halogênio, alquila C_{1-6}, arila, OH e $-N(R_{27})(R_{28})$;

R_{34} é selecionado do grupo que consiste em arilóxi, alquila C_{1-6}, arila e alcóxi, em que o dito arila é opcionalmente substituído com COOH, e o dito alcóxi é opcionalmente substituído com $-N(R_{27})(R_{28})$;

R_{35} é selecionado do grupo que consiste em dialquilamino, ou alquila C_{1-6} que opcionalmente substituído com -COOH ou com $-N(R_{27})(R_{28})$;

R_{41} é selecionado do grupo que consiste em $-R_{100}$, $-R_{102}R_{100}$, $-R_{102}0R_{100}$, $-R_{102}OH$, e $-R_{102}Q$;

R_{50} é selecionado do grupo que consiste em heterocicloalquila, (N=H), NH_2, -NHCO alquila C_{1-3}, alquila C_{1-6},

-NHCO cicloalquila C_{1-3}, -NHCOheterocicloalquila C_{1-3}, -OH, -CN, -COOH, $-N(R_{27})(R_{28})$, $-SO_2N(R_{27})(R_{28})$, halogênio, heteroarila e arila, em que o dito arila, heteroarila, ou heterocicloalquila são opcionalmente substituído com um grupo selecionado de alquila C_{1-3}, C(O)H, alcóxi C_{1-4}, e $-CONHN(R_{21})_2$, e até três grupos selecionados de halogênio, e NH_2;

R_{52} é independentemente selecionado do grupo que consiste em COH, OH, CN, NH_2, $-NHR_{21}$, $-N(R_{21})_2$, alquila C_{1-6}, arila, -COarila, heterocicloalquila, halogênio, peraloalquila C_{1-3}, e -cicloalquila C_{3-6}, em que o arila pode ser substituído com COOH;

R_{53} é selecionado do grupo que consiste em OH, alquila C_{1-6}, arilalquilóxi, heterocicloalquila, alcóxi C_{1-3}, halogênio e cicloalquila C_{3-6};

R_{100} é selecionado do grupo que consiste em alquila C_{1-12}, aril cicloalquila C_{3-6}, heteroarila, alquenila C_{2-6}, e alquinila C_{2-6};

R_{102} é um alquila C_{1-6} divalente;

R_{200} é selecionado do grupo que consiste em $-(CR_{201}R_{201})_qR_{203}$, $-N(R_{201})C(O)(CH_2)_qR_{203}$, $N(R_2D,)(CH_2)_qR_{203}$ e $-NHC(O)_nH-R_{203}$;

R_{201} é selecionado do grupo que consiste em H e alquila C_{1-6};

R_{203} é selecionado do grupo que consiste em dialquilamino e um anel heterocicloalquila de 5 a 7 membros tendo até três heteroátomos do anel selecionado de O, N e S, o dito anel heterocicloalquila sendo opcionalmente

substituído com até três grupos R_{204} independentemente selecionados;

R_{204} é selecionado do grupo que consiste em OH, COON, alquil C_{1-6} a, alcoxicarbonila, arialaquila, heteroarilalquila, alquenila C_{2-6}, cicloalquila C_{3-6}, arila, alcóxi C_{1-6}, acila C_{2-6}, heterocicloalquila, $-C(O)_n(R_{300})(R_{300})$, $-NHC(O)_{R300}$, $-N(R_{201})(R_{201})$, e $-NHC(=O)_n(R_{201})(R_{201})$,

em que o dito alquila C_{1-6} é opcionalmente substituído com até três grupos R_{207} independentemente selecionados,

em que o dito arilalquila e o dito heteroarilalquila são cada qual opcionalmente substituído com até três grupos R_{200} independentemente selecionados,

em que o dito acila C_{2-6} pode opcionalmente conter uma ligação dupla, e pode opcionalmente ser substituído com $-NR_{10}R_{11}$,

em que o dito heterocicloalquila é opcionalmente substituído com até três grupos alquila C_{1-6} independentemente selecionados;

R_{206} é independentemente alquila C_{1-6} ou $C(O)_nH_2$;

R_{207} é independentemente selecionado do grupo que consiste em CN, heterocicloalquila, alcóxi C_{1-3}, OH, $N(R_{27})(R_{28})$ e cicloalquila C_{3-6};

R_{209} é R_{211}, $R_{212}-C=C-$, ou $(R_{212})_2=C(R_{212})-$;

R_{210} é alquila C_{1-6}, ou alcóxi C_{1-6};

R_{211} é arila e heteroarila em que o dito arila e o dito heteroarila, são cada qual opcionalmente substituídos com até quatro grupos R_{12} independentemente selecionados;

R_{212} é alquila C_{1-6}, arila, e heteroarila, em que o dito alquila C_{1-6} é opcionalmente substituído com até três grupos R_{13} independentemente selecionados em que o dito arila e o dito heteroarila, são cada qual opcionalmente substituídos com até quatro grupos R_{12} independentemente selecionados;

R_{214} é R_{41}, ou R_{211};

R_{300} é selecionado do grupo que consiste em H, alcóxi C_{1-3} e alquila C_{1-6} em que o dito alquila C_{1-6} é opcionalmente substituído com um grupo dialquilamino;

e é 0 ou 1 desde que quando R_3 for OR ou NRR então e é 0;

f é 0-5;

k' é 1-6;

m é 0, 1 , ou 2;

n é 1-4;

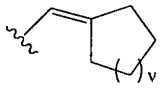
q é 1-3;

r é 2-1.800;

v é 1 ou 2;

G^1, G^2, G^3 e G^4 são cada qual independentemente selecionado do grupo que consiste em H, halogênio, -CN, $-OCF_3$, $-NO_2$, -COOH, $-CONH_2$, $-CF_3$, OH, SH, N3, -C(O)H, heteroarila, alcóxi C_{1-6}, heterocicloalquila, arila, cicloalquila C3-10, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-6}, alquinila C_{2-6}, $-COR_{100}$, -Ocicloalquila C3-10, -Oarila, $-OR_{100}$, R_{209} R_{211}, Q, $-OS(O)_2NH_2$, $OS(O)_2R_{22}$, $-S(O)_mR_{100}$, $-C(O)_q$, $C(O)OR_{100}$, $-NHR_{100}$, $-NR_{100}$arila, $-OR_{102}$arila, $-SR_{102}$arila, - $NHR_{102}OH$, $-NHR_{102}OH_{100}$, $-NHR_{102}NHR_{100}$ $-NR_{100}R_{102}OH$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}NH_2$,

$-NR_{100}R_{102}NHR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}OR_{100}$, $NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}OH$, $-OR_{102}OR_{100}$, $-OR_{102}NH_2$, $-OR_{102}NHR_{100}$, $-OR_{102}Q$, $OCOR_{100}$, $-OR_{102}COR_{100}$, $-NHCOR_{100}$, $-NHCONH_2$, $-NHCONHR_{100}$, $NHR_{102}COR_{100}$, $-NHR_{102}NH_2$, -NHOH, $-NHOR_{100}$, $-CONR_{10}R_{11}$, $-NHSO_2R_{100}$, -NHC(O)-heteroarila, $-NHC(O)_{R102}$hetero-

arila, $OC(O)CH_2$halogênio,  , $OC(O)CH_2S(CH)_mO$-PEG, $OC(O)_nH$-PEG, $NHC(O)_{R102}$-arila, e $NHC(O)_nH$-heterocicloalquila opcionalmente substituído com até três grupos alquila C_{1-3};

em que o dito arila, o dito heteroarila, e o dito heterocicloalquila são cada qual opcionalmente substituído com até quatro grupos R_{12} independentemente selecionados;

em que o dito alquenila C_{2-6}, o dito alquila C_{1-6}, alcóxi C_{1-6}, e o dito alquinila C_{2-3} são cada qual opcionalmente substituídos com até três grupos R_{13} independentemente selecionados;

Q é $-NR_{100}R_{100}$ opcionalmente os grupos R_{100} tomados juntamente com o nitrogênio aos quais são anexados, formam um anel heterocíclico de 3 a 8 átomos com 1 ou 2 heteroátomos adicionais selecionado do grupo N, O, e S, o dito anel heterocíclico pode opcionalmente ser substituído com grupos que consistem em OH, Oalquila C_{1-6}, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_n$Oalquila C_{1-6}, $NR_{10}R_{11}$, $(CH_2)_nNR_{10}R_{11}$, e alquila C_{1-6};

Q" é selecionado do grupo que consiste em O, S, e NH;

Z pode estar ausente ou ser selecionado do grupo que consiste em H, arila, heteroarila, cicloalquila, dialquilamino, COOH, heterociclo, piridona, alquila C_{1-12}, em que o dito alquila é opcionalmente substituído com até 3 grupos selecionado de um grupo OH, Q, NHQ, COOH, e um

sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis com até quatro heteroátomos do anel independentemente selecionados de O, N e S.

em que o dito arila, o dito piridona, o dito cicloalquila, o dito heteroarila, e o dito heterociclo são cada qual opcionalmente substituído com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em R_{210}, R_{41}, R_{209}, R_{211}, R_{214}, OR_{41}, (=O), OH, $COOR_{100}$, alquila C_{1-6}, alcóxi C_{1-6}, peraloalquila C_{1-3}, halogênio, peraloalcóxi C_{1-3}, (=NH), NH_2,$-NO_2$, C(O)H, -C(O)OH,$-C(O)_nH_2$, CN, Q, heterociclo, heteroarila, S-alquila C_{1-3}, S-peraloalquila C_{1-3}, S-heteroarila, arila, alquinila C_{2-6}, $C(NH)_nH_2$, heterocicloalquila, alquenila C_{2-6}, - O-C(O)-R_{20}, -O-C(O)OR_{21}, -NHS(O)$_2R_{22}$, -R_{102}NHS(O)$_2R_{23}$, -NHC(O)$_{R24}$, -R_{102}NHC(O)$_{R24}$, -NHC(O)$(CH_2)_mR_{25}$, -CH_2N(R_{27})(R_{20}), -OC(O)$_n$(R_{27})(R_{28}), -N(R_{27})(R_{28}), -OR_{31}, -S(O)$_2$NHR_{32}, -S(O)$_2R_{33}$, -C(O)$_{R34}$, -CH_2C(O)OH, -C(O)$_n$HR_{35}, R_{200}, -CH_2NHS(O)$_2R_{21}$, OC(O)CH_2halogênio, OC(O)$_{R100}$, -OC(O)CH_2S$(CH_2)_m$O-PEG, -OC(O)$_n$H-PEG, H, -CN, -OCF_3, -CF_3, SH, N3, -C(O)H, -COR_{100}, -OR_{100}, -Sarila, -C(O)$_q$, C(O)OR_{100}, -C(O)$_n$HR_{100}, -NR_{100}arila, -OR_{102}arila, -SR_{102}arila, -NHS(O)$_2$-R_{100}, -NHR_{102}OH, -$NHR_{102}OH_{100}$, -$NHR_{102}NHR_{100}$, -NRIwR$_{102}$OH, -NHR_{102}Q, -$NR_{100}R_{102}NH_2$, -$NR_{100}R_{102}NHR_{100}$, -$NR_{100}R_{102}OR_{100}$, -$NR_{100}R_{102}$Q, -OR_{102}OH, -$OR_{102}OH_{100}$, -$OR_{102}NH_2$, -$OR_{207}NHR_{100}$, -OR_{102}Q, -$OCOR_{100}$, -$OR_{102}COR_{102}OR_{102}$COR 100, $OR_{102}COR_{102}OR_{102}OR_{100}$, -$NHCOR_{100}$, -$NHCONH_2$, -$NHCONHR_{100}$, -$NHR_{102}COR_{100}$, -$NHR_{102}NH_2$, -NHS(O)$_2$-arila, -NHOH, -NHC(O)arila, -$NHOR_{100}$, -NHC(O)-heteroarila, - NHC(O)$_{R102}$-heteroarila, OC(O)CH_2halogênio, OC(O)CH_2S(CH)$_m$O-PEG, OC(O)$_n$H-

PEG, $OS(O)_2NH_2$, $OS(O)_2Rn$, $-N(R_{10})(R_{11})$, $NHC(O)_{R102}$-arila, e $NHC(O)_nH$-heterociclo que é opcionalmente substituído com até três grupos alquila C_{1-3},

em que o dito alquenila C_{2-6}, o dito alquila C_{1-6}, e o dito alquinila C_{2-6} são cada qual opcionalmente substituído com até três grupos R_{13} independentemente selecionados,

em que o dito alquila C_{1-6}, o dito -S-alquila C_{1-6}, e alcóxi C_{1-6} são cada qual opcionalmente substituído com até três grupos

R_{50} independentemente selecionados,

em que o dito arila é opcionalmente substituído com até três grupos independentemente selecionado de OH e NH_2

em que o dito heteroarila e o dito S-heteroarila, heterociclo, e o dito heterocicloalquila, são cada qual opcionalmente substituídos com até três grupos R_51 independentemente selecionados,

em que o dito alquenila C_{2-6} é opcionalmente substituído com COOH,

em que qualquer dos dois átomos de carbono adjacentes do dito arila, heteroarila ou heterocicloalquila pode opcionalmente ser unida num só corpo por um grupo da fórmula -O-C(Ra)(Rb)-O- em que R e Rb são independentemente H, alquila C_{1-3}, fenila ou alcoxicarbonila; e alcóxi C_{1-3} e peraloalquila C_{1-3}, em que o dito arila pode ser substituído com COOH.

2. Composto, de acordo com reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A^1 é CO ou $C(R_1)(R_2)$ ou um sal farmacêutico deste.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

e é 1;

f é 0;

Y^1 é CR_3;

Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, arila bicíclico, heteroarila bicíclico, heterociclo, e um sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis, e tendo até quatro heteroátomos do anel selecionados de O, N e S,

em que o dito arila, o dito heteroarila, o dito arila bicíclico, o dito heteroarila bicíclico, e o dito heterociclo são cada qual opcionalmente substituído com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-CH_2N(R_{27})(R_{28})$, $-NHR_{102}NHR_{100}$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}NH_2$, $-NR_{100}R_{102}NHR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}NH_2$, $-OR_{102}NHR_{100}$, $-OR_{102}Q$, e $-NHR_{102}NH_2$;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

e é 1;

f é 0;

A^1 é C=O;

A^2 é H;

Y^1 é CR_3;

Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, arila bicíclico, heteroarila bicíclico, heterociclo, e um sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis, e tendo até quatro heteroátomos do anel selecionado de O, N e S,

em que o dito arila, o dito heteroarila, o dito arila bicíclico, o dito heteroarila bicíclico, e o dito heterociclo são cada qual opcionalmente substituído com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-CH_2N(R_{27})(R_{28})$, $-NHR_{102}NHR_{100}$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}NH_2$, $-NR_{100}R_{102}NHR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}NH_2$, $-OR_{102}NHR_{100}$, $-OR_{102}Q$, e $-NHR_{102}NH_2$;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

é 1;

f é 0;

A^1 é CH_2;

A^2 é H;

Y^1 é CR_3;

Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, arila bicíclico, heteroarila bicíclico, heterociclo, e um sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis, tendo até quatro heteroátomos do anel selecionado de O, N e S,

em que o dito arila, o dito heteroarila, o dito arila bicíclico, o dito heteroarila bicíclico, e o dito heterociclo são cada qual opcionalmente substituído com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-CH_2N(R_{27})(R_{28})$, $-NHR_{102}NHR_{100}$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}NH_2$, $-NR_{100}R$, $02NHR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}NH_2$, $-OR_{102}NHR_{100}$, $-OR_{102}Q$, e $-NHR_{102}NH_2$;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

e é 1;

f é 0;

A^1 é CR_1R_2;

A^2 é H;

Y^1 é CR_3;

Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, arila bicíclico, heteroarila bicíclico, heterociclo, e um sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis, tendo até quatro heteroátomos do anel selecionado de O, N e S,

em que o dito arila, o dito heteroarila, o dito arila bicíclico, o dito heteroarila bicíclico, e o dito heterociclo são cada qual opcionalmente substituído com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-CH_2N(R_{27})(R_{28})$, $-NHR_{102}NHR_{100}$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}NH_2$, $-NR_{100}R_{102}NHR_{100}$. $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}NH_2$, $-OR_{102}NHR_{100}$, $-OR_{102}Q$, e $-NHR_{102}NH_2$;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

7. Composto, de acordo com as reivindicações 3-6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Z é selecionado de um anel arila, heteroarila ou heterocíclico de seis membros e adicionalmente desde que o substituinte independentemente selecionado de Z esteja na posição para do dito anel de seis membros; ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

8. Composto, de acordo com reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

e é 1

Y^1 é CR_3;

Y^2 é NR_1

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, arila bicíclico, heteroarila bicíclico, heterociclo, e um sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis, tendo até quatro heteroátomos do anel selecionado de O, N e S,

em que o dito arila, o dito heteroarila, o dito arila bicíclico, o dito heteroarila bicíclico, e o dito heterociclo é cada qual opcionalmente substituído com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C_{1-6}, alcóxi C_{1-6}, S- alquila C_{1-3}, alquinila C_{2-6}; e alquenila C_{2-6} em que o dito alquila é substituído com $OR_{102}NR_{15}R_{16}$, NH_2 ou $N(R_{27})(R_{28})$, alquenila e alquinila são substituídos com $OR_{102}NR_{15}R_{16}$ e em que o dito S-alquila e alcóxi é substituído com NH_2 ou $N(R_{27})(R_{28})$.

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

9. Composto, de acordo com reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

e é 1;

A^1 é C = O;

A^2 é H;

Y^1 é CR_3;

Y^2 is NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, arila bicíclico, heteroarila bicíclico, heterociclo, e um sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis, e tendo até quatro heteroátomos do anel selecionado de O, N e S,

em que o dito arila, o dito heteroarila, o dito arila bicíclico, o dito heteroarila bicíclico, e o dito heterociclo são cada qual opcionalmente substituídos com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C_{1-6}, alcóxi C_{1-6}, S-alquila C_{1-3}, alquinila C_{2-6}, e alquenila C_{2-6} em que o dito alquila é substituído com $-OR_{102}NR_{15}R_{16}$, NH_2 ou $-N(R_{27})(R_{28})$, alquenila e alquinila são substituídos com $-OR_{102}NR_{15}R_{16}$ e em que os ditos S-alquila e alcóxi são substituídos com NH_2 ou $-N(R_{27})(R_{28})$.

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

10. Composto, de acordo com reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

e é 1;

A^1 é CH_2;

A^2 é H;

Y^1 é CR_3;

Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, arila bicíclico, heteroarila bicíclico, heterociclo, e um sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis, e tendo até quatro heteroátomos do anel selecionado de O, N e S, em que o dito arila, o dito heteroarila, o dito arila bicíclico, o dito heteroarila bicíclico, e o dito heterociclo são cada qual opcionalmente substituídos com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C_{1-6}, alcóxi C_{1-6}, S-alquila C_{1-3}, alquinila C_{2-6}, e alquenila C_{2-6} em que o dito alquila é substituído com $-OR_{102}NR_{15}R_{16}$, NH_2 ou $-N(R_{27})(R_{28})$, alquenila e alquinila são substituído com $-OR_{102}NR_{15}R_{16}$ e em que os ditos S-alquila e alcóxi são substituídos com NH_2 ou $-N(R_{27})(R_{28})$.

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

11. Composto, de acordo com reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

e é 1;

A^1 é CR_1R_2;

A^2 é H;

Y^1 é CR_3;

Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, arila bicíclico, heteroarila bicíclico, heterociclo, e um sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis, e tendo até quatro heteroátomos do anel selecionado de O, N e S,

em que o dito arila, o dito heteroarila, o dito arila bicíclico, o dito heteroarila bicíclico, e o dito heterociclo são cada qual opcionalmente substituídos com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C_{1-6}, alcóxi C_{1-6}, S-alquila C_{1-3}, alquinila C_{2-6}, e alquenila C_{2-6} em que o dito alquila é substituído com $OR_{102}NR_{15}R_{16}$, NH_2 ou $N(R_{27})(R_{28})$, alquenila e alquinila são substituído com $OR_{102}NR_{15}R_{16}$ e em que os ditos S-alquila e alcóxi são substituídos com NH_2 ou $N(R_{27})(R_{28})$.

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

12. Composto, de acordo com reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

e é 1;

f é 0;

Y^1 é N;

Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, arila bicíclico, heteroarila bicíclico, e um sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis, e tendo até quatro heteroátomos do anel selecionado de O, N e S,

em que o dito arila, o dito heteroarila, o dito arila bicíclico, e o dito heteroarila bicíclico, são cada qual opcionalmente substituídos com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-CH_2N(R_{27})(R_{28})$, $-NHR_{102}NHR_{100}$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}NH_2$, $-NR_{100}R_{102}NHR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}NH_2$, $-OR_{102}NHR_{100}$, $-OR_{102}Q$, e $-NHR_{102}NH_2$;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

13. Composto, de acordo com reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

e é 1;

f é 0;

A^1 é C=O;

A^2 é H;

Y^1 é N;

Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, arila bicíclico, e heteroarila bicíclico, e um sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis, e tendo até quatro heteroátomos do anel selecionado de O, N e S,

em que o dito arila, o dito heteroarila, o dito arila bicíclico, e o dito heteroarila bicíclico, são cada qual opcionalmente substituídos com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-NHR_{102}NHR_{100}$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}$, $-NR_{100}R_{102}NHR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}NH_2$, $-OR_{102}NHR_{100}$, $-OR_{102}Q$, e $-NHR_{102}NH_2$;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

14. Composto, de acordo com reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

e é 1;

f é 0;

A^1 é CH_2;

A^2 é H;

Y^1 é N;

Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, arila bicíclico, e heteroarila bicíclico, e um sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis, e tendo até quatro heteroátomos do anel selecionado de O, N e S,

em que o dito arila, o dito heteroarila, o dito arila bicíclico, e o dito heteroarila bicíclico, são cada qual opcionalmente substituídos com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-NHR_{102}NHR_{100}$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}NH_2$, $-NR_{100}R_{102}NHR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}NH_2$, $-OR_{102}NHR_{100}$, $-OR_{102}Q$, e $-NHR_{102}NH_2$;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

15. Composto, de acordo com reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

e é 1;

f é 0;

A^1 é CR_1R_2;

A^2 é H;

Y^1 é N;

Y^2 é NR_i;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, arila bicíclico, e heteroarila bicíclico, e um sistema de anel heteroarila de 5 a 10 membros tendo um ou dois anéis, e tendo até quatro heteroátomos do anel selecionado de O, N e S,

em que o dito arila, o dito heteroarila, o dito arila bicíclico, e o dito heteroarila bicíclico, são cada

qual opcionalmente substituídos com até cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-NHR_{102}NHR_{100}$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}RI02NH_2$, $-NR_{100}R_{102}NHR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{16}2NH_2$, $-OR_{102}NHR_{100}$, $-OR_{102}Q$, e $-NHR_{102}NH_2$;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

e é 1;

f é 0;

Y^1 é CR_3;

Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, ou heteroarila em que o dito arila, e o dito, heteroarila, são cada qual opcionalmente substituídos com até três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em R_{210}, R_{41}, R_{209}, R_{211}, R_{214}, OR_{41}, OH, alquila C_{1-6}, alcóxi C_{1-6}, peraloalquila C_{1-3}, halogênio, peraloalquilóxi C_{1-3}, NH_2, Q, heterociclo, heteroarila, S-alquila C_{1-3}, S-peraloalquila C_{1-3}, S-heteroarila, arila, $-O-C(O)-R_{20}$, $-NHC(O)_{R24}$, $-NHC(O)(CH_2)_mR_{25}$, $-OC(Q)_n(R_{27})(R_{28})$, $-N(R_{27})(R_{28})$, $-OR_{31}$, R_2OO, $OC(O)_{R100}$, $-OC(O)CH_2S(CH_2)_mO-PEG$, $-OC(O)_nH-PEG$, $-OCF_3$, $-CF_3$, SH, $-OR_{100}$, -Sarila, NR_{100}arila, $-OR_{102}$arila, $-SR_{102}$arila, $-NHR_{102}OH$, $-NHR_{102}OH_{100}$, $-NR_{100}R_{102}OH$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}OR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}OH$, $-0R_{102}OR_{100}$, $-OR_{102}Q$, $-OCOR_{100}$, $OR_{102}COR_{102}OR_{102}OR_{100}$, $-NHC(O)$arila, $-NHC(O)$-heteroarila, $-NHC(O)_{R102}$-heteroarila, $OC(O)CHZS(CH)_mO-PEG$, $OC(O)_nH-PEG$, $-N(R_{10})(R_{11})$, e $NHC(O)_{R102}$-arila,

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

e é 1;

f é 0;

A^1 é C=O;

A^2 é H;

Y^1 é CR_3;

Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, ou heteroarila em que o dito arila, e o dito heteroarila, são cada qual opcionalmente substituídos com até três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em

R_{210}, R_{41}, R_{209}, R_{211}, R_{214}, OR_{41}, OH, alquila C_{1-6}, alcóxi C_{1-6}, peraloalquila C_{1-3}, halogênio, peraloalquilóxi C_{1-3}, NH_2, Q, heterociclo, heteroarila, S-alquila C_{1-3}, S-peraloalquila C_{1-3}, S-heteroarila, arila, $-O-C(O)-R_{20}$, $-NHC(O)_{R24}$, $-NHC(O)(CH_2)_mR_{25}$, $-OC(O)_n(R_{27})(R_{28})$, $-N(R_{27})(R_{28})$, $-OR_{31}$, R_{200}, $OC(O)_{R100}$, $-OC(O)CH_2S(CH_2)_mO$-PEG, $-OC(O)_nH$-PEG, $-OCF_3$, $-CF_3$, SH, $-OR_{100}$, -Sarila, NR_{100}arila, $-OR_{102}$arila, $-SR_{102}$arila, $-NHR_{102}OH$, $-NHR_{102}OR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}OH$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}OR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}OH$, $-OR_{102}OR_{100}$, $-OR_{102}Q$, $-OCOR_{100}$, $OR_{102}COR_{102}OR_{102}OR_{100}$, -NHC(O)arila, -NHC(O)-heteroarila, $-NHC(O)_{R102}$-heteroarila, $OC(O)CH_2S(CH)_mO$-PEG, $OC(O)_nH$-PEG, $-N(R_{10})(R_{11})$, e $NHC(O)_{R102}$-arila,

ou um farmaceuticamente aceitável sal destes.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

e é 1;

f é 0;

A^1 é CH_2;

A^2 é H;

Y^1 é CR_3;

Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em arila, ou heteroarila em que o dito arila, e o dito heteroarila, são cada qual opcionalmente substituídos com até três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em

R_{210}, R_{41}, R_{209}, R_{211}, R_{214}, OR_{41}, OH, alquila C_{1-6}, alcóxi C_{1-6}, peraloalquila C_{1-3}, halogênio, C14 peraloalquilóxi, NH_2, Q, heterociclo, heteroarila, S-alquila C_{1-3}, S-peraloalquila C_{1-3}, S-heteroarila, arila, $-O-C(O)-RR_{20}$, $-NHC(O)_{R24}$, $-NHC(O)(CH_2)_mR_{25}$, $OC(O)_n(R_{27})(R_{28})$, $-N(R_{27})(R_{28})$, $-OR_{31}$, R_{200}, $OC(O)_{R100}$, $-OC(O)CH_2S(CH_2)_mO$-PEG, $OC(O)_nH$-PEG, $-OCF_3$, $-CF_3$i SH, $-OR_{100}$, -Sarila, NR_{100}arila, $-OR_{102}$arila, $-SR_{102}$arila, $-NHR_{102}OH$, - $NHR_{102}OR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}OH$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}OH_{100}$, $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}OH$, $-OR_{102}OR_{100}$, $-OR_{102}Q$, $-OCOR_{100}$, $OR_{102}COR_{102}OR_{102}OR_{100}$, -NHC(O)arila, -NHC(O)-heteroarila, $-NHC(O)_{R102}$-heteroarila, $OC(O)CH_2S(CH)_mO$-PEG, $OC(O)_nH$-PEG, $-N(R_{10})(R_{11})$, e $NHC(O)_{R102}$-arila,

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

e é 1;

f é 0;

A^1 é CR_1R_2;

A^2 é H;

Y^1 é CR_3;

Y^2 é NR_1;

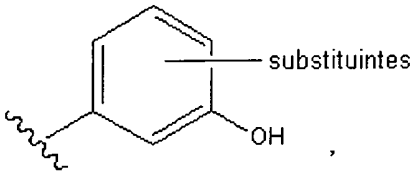
Z é selecionado do grupo que consiste em arila, ou heteroarila

em que o dito arila, e o dito heteroarila, são cada qual opcionalmente substituídos com até três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em

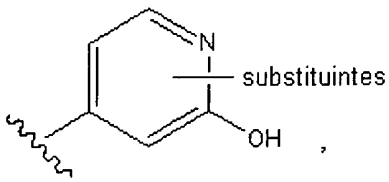
R_{210}, R_{41}, R_{209}, R_{211}, R_{214}, OR_{41}, OH, alquila C_{1-6}, alcóxi C_{1-6}, peraloalquila C_{1-3}, halogênio, peraloalquilóxi C_{1-3}, NH_2, Q, heterociclo, heteroarila, S-alquila C_{1-3}, S-peraloalquila C_{1-3}, S-heteroarila, arila, $-O-C(O)-R_{20}$, $-NHC(O)_{R24}$, $-NHC(O)(CH_2)_mR_{25}$, $OC(O)_n(R_{27})(R_{28})$, $-N(R_{27})(R_{28})$, $-OR_{31}$, R_{200}, $OC(O)_{R100}$, $-OC(O)CH_2S(CH_2)_mO-PEG$, $-OC(O)_nH-PEG$, $-OCF_3$, $-CF_3$, SH, $-OR_{100}$, -Sarila, NR_{100}arila, $-OR_{102}$arila, $-SR_{102}$arila, $-NHR_{102}OH$, $NHR_{102}OH_{100}$, $-NR_{100}R,020H$, $-NHR_{102}Q$, $-NR_{100}R_{102}OR_{100}$, $-NR_{100}R_{102}Q$, $-OR_{102}OH$, $-OR_{102}OR_{100}$, $-OR_{102}Q$, $-OCOR_{100}$, $OR_{102}COR_{102}OR_{102}OR_{100}$, -NHC(O)arila, -NHC(O)-heteroarila, $-NHC(O)_{R102}$-heteroarila, $OC(O)CH_2S(CH)_mO-PEG$, $OC(O)_nH-PEG$, $-N(R_{10})(R_{11})$, e $NHC(O)_{R102}$-arila,

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

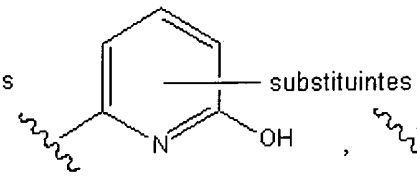
20. Composto, de acordo com as reivindicações 18-21, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Z é selecionado de frações das fórmulas



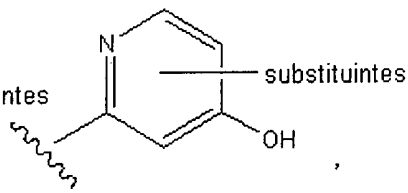
,



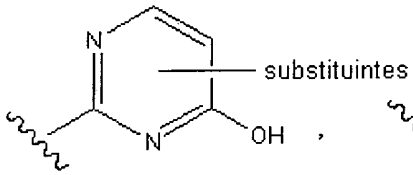
,



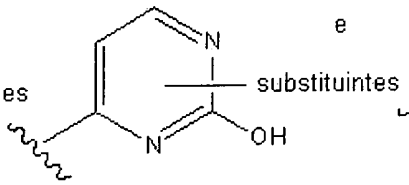
,



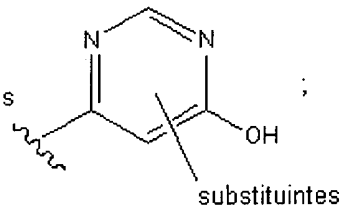
,



,



e



;

opcionalmente substituídos com até três substituintes independentemente selecionados

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

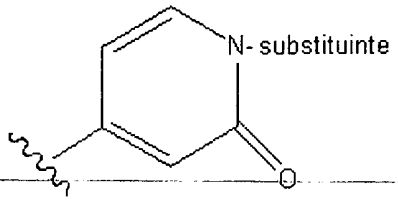
e é 1;

f é 1;

Y^1 é CR_3;

Y^2 é NR,;

Z é selecionado de uma fração da fórmula



em que o dito Z é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em R_{41}, R_{211}, R_{214}, alquila C_{1-6}, peraloalquila C_{1-3}, heterociclo, heteroarila, arila, e heterocicloalquila

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

e é 1;

f é 1;

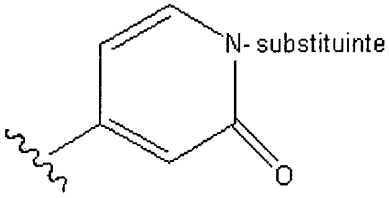
A^1 é C=O;

A^2 é H;

Y^1 é CR_3;

Y^2 é NR_1;

Z é selecionado de uma fração da fórmula



em que o dito Z é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em R_{41}, R_{211}, R_{214}, alquila C_{1-6}, peraloalquila C_{1-3}, heterociclo, heteroarila, arila, e heterocicloalquila

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

e é 1;

f é 1;

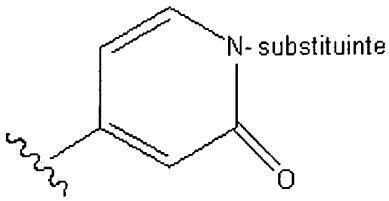
A^1 é CH_2;

A^2 é H;

Y^1 é CR_3;

Y^2 é NR_1;

Z é selecionado de uma fração da fórmula



em que o dito Z é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em R_{41}, R_{211}, R_{214}, alquila C_{1-6}, peraloalquila C_{1-3}, heterociclo, heteroarila, arila, e heterocicloalquila

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

24. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

e é 1;

f é 1;

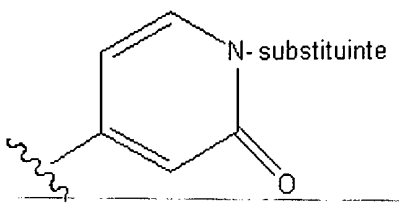
A^1 é CR_1 R_2;

A^2 é H;

Y^1 é CR_3;

Y^2 é NR_1;

Z é selecionado de uma fração da fórmula



em que o dito Z é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em R_{210}, R_{41}, R_{211}, R_{214}, alquila C_{1-6}, peraloalquila C_{1-3}, heterociclo, heteroarila, arila, e heterocicloalquila

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

25. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

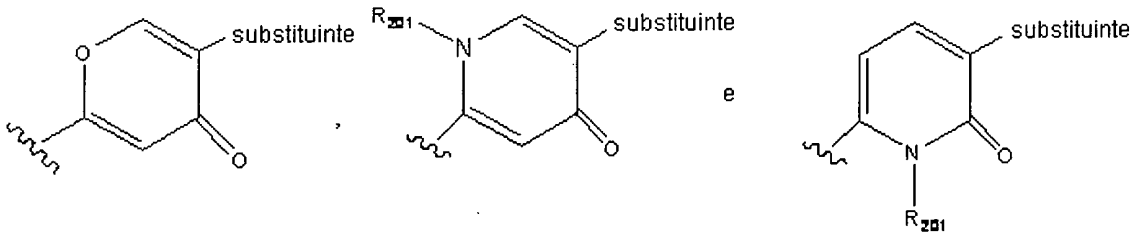
e é 1;

f é 1;

Y^1 é CR_3;

Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em



em que o dito Z é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em

R_{211}, OR_{41}, OH, alcóxi C_{1-6}, peraloalquilóxi C_{1-3}, heteroarila, S-alquila C_{1-3}, S-peraloalquila C_{1-3}, S-heteroarila, arila, $-O-C(O)-R_{20}$, $-O-C(O)OR_{21}$, $OC(O)_n(R_{27})(R_{28})$, $-OR_{31}$, $OC(O)_{R100}$, $-OC(O)CH_2S(CH_2)_mO$-PEG, $-OC(O)_nH$-PEG, $-OCF_3$, $-OR_{100}$, OR_{102}arila, $-R_{102}$arila, $-OR_{102}OH$, $-OR_{102}OH_{100}$, $-OR_{102}Q$, $OR_{102}COR_{102}OR_{102}OR_{100}$, $OC(O)CH_2S(CH),O$-PEG, e $OC(O)_nH$-PEG,

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

26. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

e é 1;

f é 1;

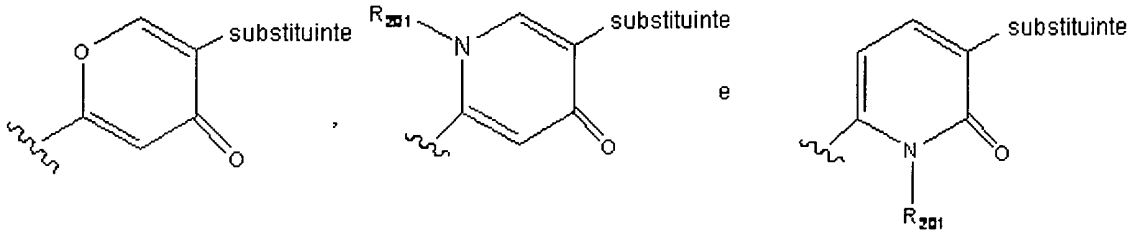
A^1 é C=O;

A^2 é H;

Y^1 é CR_3;

Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em



em que o dito Z é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em

R_{211}, OR_{41}, OH, alcóxi C_{1-6}, peraloalquilóxi C_{1-3}, heteroarila, S-alquila C_{1-3}, S- peraloalquila C_{1-3}, S-heteroarila, arila, $-O-C(O)-R_{20}$, $-O-C(O)OR_{21}$, $OC(O)_n(R_{27})(R_{28})$, $-OR_{31}$, $OC(O)_{R100}$, $-OC(O)CH_2S(CH_2)_mO$-PEG, $-OC(O)_nH$-PEG, $-OCF_3$, $-OR_{100}$, -Sarila, $-OR_{102}$arila, $-SR_{102}$arila, $-OR_{102}OH$, $-OR_{102}OH_{100}$, $-OR_{102}Q$, $-OCOR_{100}$, $OR_{102}COR_{102}OH102OR_{100}$, $OC(O)CH_2S(CH)_mO$-PEG, e $OC(O)_nH$-PEG,

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

e é 1;

f é 1;

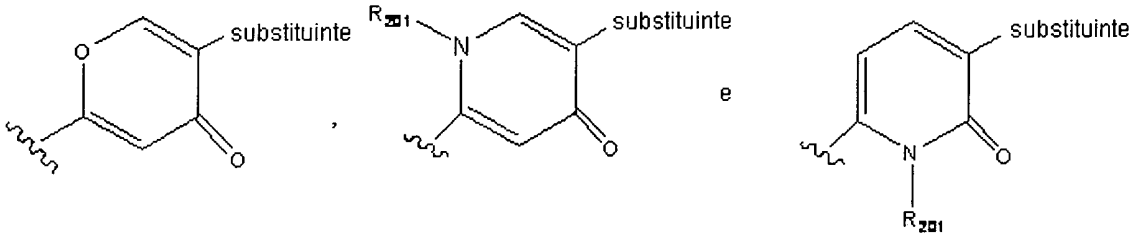
A^1 é CH_2;

A^2 é H;

Y^1 é CR_3;

Y^2 é $NR_,$;

Z é selecionado do grupo que consiste em



em que o dito Z é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em

R_{211}, OR_{41}, OH, alcóxi C_{1-6}, peraloalquilóxi C_{1-3}, heteroarila, S- alquila C_{1-3}, S-peraloalquila C_{1-3}, S-heteroarila, arila, $-O-C(O)-R_{20}$, $-O-C(O)OR_{21}$, $OC(O)_n(R_{27})(R_{28})$, $-OR_{31}$, $OC(O)_{R100}$, $-OC(O)CH_2S(CH_2)_mO$-PEG, $-OC(O)_nH$-PEG, $-OCF_3$, $-OR_{100}$, -Sarila, OR_{102}arila, $-SR_{102}$arila, $-OR_{102}OH$, $-OR_{102}OH_{100}$, $-OR_{102}Q$, $-OCOR_{100}$, $OR_{102}COR_{102}OR_{102}OR_{100}$, $OC(O)CH_2S(CH)_mO$-PEG, e $OC(O)_nH$-PEG, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

28. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

e é 1;

f é 1;

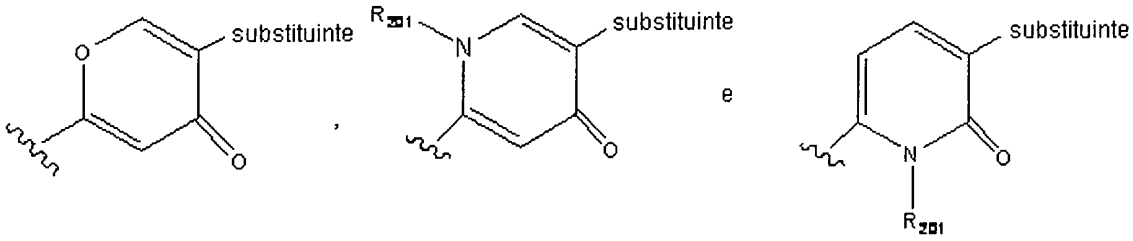
A^1 é CR_1R_2;

A^2 é H;

Y^1 é CR_3;

Y^2 é NR_1;

Z é selecionado do grupo que consiste em



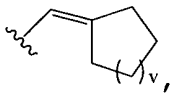
em que o dito Z é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em

R_{211}, OR_{41}, OH, alcóxi C_{1-6}, peraloalquilóxi C_{1-3}, heteroarila, S-alquila C_{1-3}, S-peraloalquila C_{1-3}, S-heteroarila, arila, $-O-C(O)-R_{20}$, $-O-C(O)OR_{21}$, $OC(O)_n(R_{27})(R_{28})$, $-OR_{31}$, $OC(O)_{R100}$, $-OC(O)CH_2S(CH_2)_mO-PEG$, $-OC(O)_nH-PEG$, $-OCF_3$, $-OR_{100}$, -Sarila, OR_{102}arila, $-SR_{102}$arila, $-OR_{102}OH$, $-OR_{102}OR_{100}$, e $-OR_{102}Q$, $-OCOR_{100}$, $OR_{102}COR_{102}OR_{102}OR_{100}$, $OC(O)CH_2S(CH)_mO-PEG$, $OC(O)_nH-PEG$,

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

29. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

G^1, G^3, e G^4 = H;

G^2 é selecionado do grupo que consiste em halogênio, heteroarila, heterocicloalquila, arila, ciclo-alquila C3-10, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-6}, alquinila C_{2-6}, -Oarila, NHarila, e  ,

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

30. Composto, de acordo com reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é selecionado do grupo

(4Z)-4-{[(4-metoxifenil)amino]metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]amino}metileno)-1,4-diidro-3(2H)-isoquinolinona;

(4Z)-4-({[4-(1H-imidazol-4-il)fenil]amino}metileno)-1,4-diidro-3(2H} isoquinolinona;

(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina 1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-(([4-(2-pirrolidin-1-iletil)fenil]amino}metileno)isoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona;

(4-4-{[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[(1H-indazol-6-ilamino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[(quinolin-6-ilamino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4E)4-[4-(dimetilamino)benzilideno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona-(4Z)-4-[4-(dimetilamino)benzilideno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (1:1);

(4E)4-(4-hidroxibenzilideno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z-4-[{3-cloro-4[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({3-cloro-4-{(4clorobenzil)oxi]fenil)amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H;4H)-diona;

(4Z)-4-({[3-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona)(1b);

(4Z)-4-({[3-(azepan-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona) (1c);

(4Z)-4-({[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (3);

(4Z)-4-[({4-[(4-metilpiperazina-1-il)metil]fenilamino)metileno]isoquilin-1,3(2H,4H)-diona (4);

(4Z)4-[(1,1'-bifenil-4-ilamino)metileno]isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona;

(4Z)-4-({[3-(2-pirrolidin-1-iletil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil]fenil}amino)metileno]isoquinolin-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metilenoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4[(dimetilamino)metil]fenil)amino)metileno]isoquinolin-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(azepan-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona) (1d);

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona;

(4Z)-6-bromo4-{[(4-hidróxi-3-metoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (3a);

N-(4-{[(Z)-(1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1 H)-ilideno)metil)amino}fenil)-1,3(2H,4H)-diona N-metil-2-piperidin-1-ilacetamida;

(4Z)-6-bromo4-{[(piridin-3-ilmetil)amino]metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(piridin-4-ilmetil)amino]metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-nitro-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil} amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

1-carboxilato de terc-butil 4-(4-{[(Z)-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1 H)-ilideno)metil]amino}piperazina;

(4Z)-6,7-dimetóxi-4-({[4-(-metilpiperazin-1-il)fenil}amino) metileno] isoquinolin-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-{[(2s)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(3,4-diidroxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[2-(piperidin-1-ilmetil)fenil}amino)metileno]isoquinolin-1,3 (2H,4H)-diona;

(4Z)-6-nitro-4-{[(4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metilenoisoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[2-(1H-indol-3-il)etil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-7-bromo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil) amino)metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-7-bromo-4-({[4-(4-metilpiperzin-1-il)fenil] amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidroxibenzil)amino)metileno} isoquinolina-1,3(2H,4-diona;

Acetato de 2-(acetilóxi)4-({[(Z)-(1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1 H)-ilideno)metil]amino}-metil)fenila;

N-[(4Z)-1,3-dioxo-4-({[4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]acetamida;

(4Z)-2-metil-4-{[(4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metilenoisoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino) metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

Ácido (4Z)-4-({(4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil] amino)metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-6-carboxílico;

(4Z)-4-{[(3-Aminobenzil)amino]metileno}-6-bromo-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-clorobenzil)amino)metileno} isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

Acetato de 2-(acetilóxi)-4-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]-amino}metil)fenila;

(4Z)-6-cloro-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil] amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-didroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino)metil)benzenossulfonamida;

Acetato de 5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidro-isoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino)metil)-2-metoxifenila;

Ácido 5-{{[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino)-2-hidroxibenzóico;

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(1 H-pirrol-1-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-{[(4-hidroxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-hidroxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-4-{[(3-hidroxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(3,5-diidroxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-N,N-dimetil-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-6-carboxamida;

(4Z)-N,N-dimetil-1,3-dioxo-4-({[4-(piperidinilmetil)fenil]amino}metileno)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-6-carboxamida;

(4Z)-6-cloro-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-flúor-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

Éster do ácido 3-acetóxi-5-{[(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenílico acético;

(4Z)-6-flúor-4-({[4-(4-metilpiperzin-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-flúor-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino)metileno}-6-(1H-pirrol-1-il)isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-4-({[4-pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)}-6-(1H-pirrol-1-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-{[(4-[(dimetilamino)metil)metil}fenil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-4-({(4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)}-6-(1 H-pirrol-1-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil}fenil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

Éster metílico do éster 5-{[(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidro-1 H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil)-2-metoxicarboniloxi-fenílico do ácido carbônico;

Diacetato de 5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino)metil)-2,3-metoxifenila;

(4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4,5-dimetoxibenzil]amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(3,4,5-triidroxibenzil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-6-iodo-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (5c);

(4Z)-6-iodo-4-({(4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (11 c);

(4Z)-6-iodo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (11 a);

Carbonato de 5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)-2-metoxi-fenil metila (8b);

(4Z)-5-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino] metileno)isoquinolina-1, 3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-{[(3-hidróxi-4,5-dimetoxibenzil)amino)meti-leno}-6-tien-3-isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-4-{[(3-hidróxi-4,5-dimetoxibenzil)amino)meti-leno}-6-fenil isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-{[(3-hidróxi-4,5-dimetoxiben-zil)amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (5b);

(4Z)-6-iodo-4-{((3-hidróxi-4,5-dimetoxibenzil)ami-no)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-metóxi-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-metóxi-4-[(4-piperidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil) amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-({[4-piperidin-1-ilmetil)fenil] amino}metileno))isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-(3,5-dibromo-4-hidroxibenzilideno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-fenil-4-({(4-piperidin-1-ilmetil)fenil]ami-no}metileno)}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-hidroxifenil)-4-({[4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

3-[(4Z)-1,3-dioxo-4-({[4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-6-il]tiofeno-2-carbaldeído;

(4Z)-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (3d);

Dietilcarbamato de 5-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)-2-metoxifenila;

(4Z)-6-(4-fenoxifenil)-4-{[(3-hidróxi4,5-dimetoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-fenoxifenil)-4-({[4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-6-piridin-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-hidroxifenil)-4-({[4-piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4Z)-4-({(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[4-(2-morfolin-4-iletil)piperazin-1-il]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-{[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]metileno}-6-bromoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-1,3-dioxo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-6-carbonitrila;

(4Z)-6-(4-clorofenil)-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-[(1E)-5-cloropent-1-enil]-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-clorofenil)-4-{[(3-hidróxi-4,5-dimetoxi-benzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-metoxifenil)-4-({[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

4-[(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]benzaldeído;

(4Z)-6-(4-metoxifenil)-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-metoxifenil)-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-piperidin-1-ila-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil) fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-piperidin-1-ila-4-({[4-(metilpiperzin-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-morfolin-4-ila-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-[$(2R)_2$-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-{[(4-amino-3-hidroxibenzil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-[(4-metil-piperizin-1-il]-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

5-[(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinonlin-6-il]-2-furaldeído;

(4Z)-6-iodo-4-({[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil}amino)metileno] isoquinolin-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-({[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-anilino-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{((1H-indol-6-ilmetil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(3Z)-3-(1-{[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}etilideno)piperidina-2,6-diona;

(4Z)-4-{[(4-amino-3-hidroxibenzil)amino]metileno}-6-(4 fluorfenil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-7-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}-6-(1H-pirazol-4-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-isopropoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-[({4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo({[3-hidróxi-4-(2-hidroxietóxi)benzil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(3Z)-3-{1-[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]etilideno}-4-fenilpiperidina-2,6-diona;

Acetato de 2-(acetilamino)-5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)fenila;

N-[4-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)-2-hidroxifenil]acetamida;

(4Z)-6-bromo-4-({[3-hidróxi-4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)benzil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

Cloridrato de 6-bromo-4-[(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-hidrazono]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

N-[4-({[(Z)-(1,3-dioxo-6-tien-3-ila-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)-2-hidroxifenil]acetamida;

Acetato de 2-(acetilamino)-5-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)fenila;

(4Z)-4-({[4-(benziloxi)-3-hidroxibenzil]amino}metileno)-6-bromoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{((4-butóxi-3-hidroxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(alilóxi)-3-hidroxibenzil]amino}metileno)-6-bromoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(helilóxi)-3-hidroxibenzil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

N-[2-hidróxi-4-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]acetamida;

4-[(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-hidrazono]-6-tiofen-3-ila-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila)-benzonitrila;

6-(3-flúor-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-6-(2-morfolin-4-ila-etóxi)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-furan-3-ila-4-[(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-hidrazono]-4H-isoquinolina-1 ,3-diona;

(4Z)-4-{[(4-metil-3-hidroxibenzil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-(([3-hidróxi-4-(2-etoxietóxi)benzil)amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[2-(benzilóxi)etóxi]-4-hidroxibenzil}amino)metileno]-6-bromoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolina-3-ona;

(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}metileno)-6-[3-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)prop-1-inil]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (7);

4-[(4-piperidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)(metil)amino]metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

6-bromo-4-{[4-(1H-imidazol-4-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolin-1,3-diona;

(4Z)-4-{[(4-cloro-3-hidroxibenzil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-etóxi-3-hidroxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-1,2-diacetil-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}-1,4-diidrocinolin-3(2H)-ona;

6-furan-2-ila-4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino) -metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4{[4-(2-pirrolidin-1-ila-etil)-fenilamino]-metileno) -1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(feniletinil)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-[(4-metoxifenil)etinil]-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}-metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(2,5-diidroxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3 (2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(2-hidroxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3 (2H,4H)-diona;

(4Z)}-6-bromo-4-{[(2,3,4-triidroxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3 (2H,4H)-diona;

6-bromo-4-{[4-(2-pirrolidin-1-ila-etil)-fenilamino] -metileno}-4H-isoquinolin-1,3-diona;

(4Z)-6-(3-metoxiprop-1-inil)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}-metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

2,2-dicarboxilato de (Z)-dietil 5-(((6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metilamino)metil) benzo[d][1,3]dioxolo

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-difluormetóxi-3-hidroxibenzil) amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4-diona;

(4-6-bromo-4-{[(3-flúor-4-metoxibenzil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(2,2'-bitien-5-ila)-4-({[4-(4-metilpiperazi-na-1-il)fenil]amino}metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno }-6-tieno-3-ilisoquinolina-,3(2H, 4H)-diona;

Carbonato de 5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)-2-[(metoxicarbonil)amino]fenil metila;

5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ciclopropanocarboxilato ilideno)metil]amino}metil)-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]fenil;

N-[(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino} metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]acetamida;

(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino} metileno)-6-(tien-3-iletinil)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]benzenossulfonamida'N-[(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo;

(4Z)-6-bromo-4-({[1-(3-hidróxi-4-metoxifenil)etil] amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

Propionato de 5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}-metil)-2-propoxifenila;

Carbonato de 5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino)-metil)-2-propoxifenil metila;

(4Z)-6-(4-fluorfenil)4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-fluorfenil)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3,4-difluorfenil)4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino] metileno}-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)}-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-5-propoxibenzil)amino] metileno)isoquinolina-1,3 (2H,4 -diona;

N-((4Z)-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-'tetraidroisoquinolin-6-il)benzenossulfonamida;

N-((4Z)-4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil)amino]metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]-2-tien-2-ilacetamida 14;

1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]-2-tien-2-ilacetamida N'-[(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo;

(4Z)-4-({[4-(difluormetóxi)-3-hidroxibenzil]amino}metileno)-6-(3-furil) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(difluormetóxi)-3-hidroxibenzil]amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(3,5-dimetil piperazin-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

N'-[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]-3-hidróxi-4-metoxibenzoidrazida;

N-(4-metilpiperazina-1-ila)-N'-[(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino)metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]uréia;

(4Z)-4-{[(3-amino-4,5-diidroxibenzil)amino]metileno}-6-bromoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(4-fluorfenil)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil]amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(3-furil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil]amino]metileno}iso-quinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-fluorfenil)-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil)amino]metileno}iso-quinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(3,5-diidróxi-4-metoxibenzil) amino]metileno}isoquinolina-1,3 (2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-hidroxibutil)amino]metileno} isoquinolina-1,3 (2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4,5-dipropoxibenzil) amino]metileno}isoquinolina-1,3 (2H, 4H)-diona;

N-[5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]-2,3-diidroxifenil]acetamida;

(4Z)-6-bromo-4-[(2,3-diidro-1H-indol-5-ilamino)metileno] isoquinolina-1,3 (2H, 4H)-diona;

N-(4-{[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}fenil)-4-metilpiperazina-1-carboxamida;

(4Z)-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (30);

N-(4-{[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}fenil)-N'-(4-metilpiperazina-1-il)uréia;

N-[4-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-'ilideno)metil]amino}metil)-2-hidroxifenil]-2,2,2-trifluoracetamida;

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(ciclopropilmetóxi)-3-hidroxibenzil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-2-(hidroximetil)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

6-iodo-4-{[4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il}-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4-6-bromo-4-({[(2-metoxipiridin-4-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,4-diidroisoquinolin-3(2H)-ona;

(4Z)-6-bromo-4-({[(7-hidróxi-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-(([(2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-ila)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-{[(4-amino-3-hidroxibenzil)amino]metileno}-6-bromoisoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona;

Éster 5-{[(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-2-propóxi-fenílico do ácido PEG5000tio-acético;

(4-6-bromo-4-{[(4-{[2-(dimetilamino)etil]tio}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

2-hidróxi-4-[(3-hidróxi-4-propóxi-benzilamino)-metileno]4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-(([4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino}metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-[((4-[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)metileno]-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)metileno]-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil]amino}metileno)-6-nitroisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (42);

(4Z)-6-iodo-4-({[6-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)metileno]-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-({[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)metileno]-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

6-bromo-7-metóxi-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-{[2-(dimetilamino)etil]sulfonil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[metil(1-metilpirrolidin-3-il) amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

6-bromo-4-[(3-hidróxi4-propóxi-benzilamino)-metileno]-7-metóxi-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-iodo-4-({[4-(piridin-2-ilmetóxi)fenil]amino) metileno)isoquinolina 1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(3,4-dimetilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-({[6-(4-metilpiperazina-1-il) piridin-3-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[6-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-3-il]amino)metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-({(4-(piperidin-1-ilmetil) fenil]amino)metileno)isoquinolina-1, 3(2H,4H)-diona;

6-bromo-7-metóxi-4-[(4-piperidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1, 3-diona;

6-(4-flúor-fenil)-7-metóxi-4-[(4-piperidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-furan-3-ila-7-metóxi-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[metil(2-pirrolidin-1-iletil) amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[metil(2-piperidin-1-iletil) amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[{2-[butil(metil)amino]etil) (metil)amino]fenil)amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[2-(dimetilamino)etóxi]fenil) amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(2-metil-2,3-diidro-1H-isoindol-5-il)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino} metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-{metil[2-(4-metilpiperazina-1-il)etil]amino}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z}-6-bromo-4-[({4-[metil(2-morfolin-4-iletil) amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-{[(4-{[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-{[(4-{[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H, 4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-{[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-{[(4-difluormetóxi-3-hidroxibenzil) amino)metileno}isoquinolina-1,3(2H,4-diona;

Acetato de 6-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino)metil)-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-ila;

Ciclopropanocarboxilato de 6-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino)metil)-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-ila;

(4-bromo-4-[({4-[3-(dimetilamino)propil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[(quinolin-6-ilamino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H}-diona;

(4Z)-6-iodo-4-[(quinolin-6-ilamino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-Bromo-4-[({4-[3-(metoxiamino)propil]fenil}amino)metileno] isoquinolina-1, 3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-5-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

Ácido 2-amino-2-{4-[(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}- propiônico;

4-[(3-hidróxi-4-propóxi-benzilamino)-metileno]-6-pirrol-1-ila-4H-isoquinolina-1 ,3-diona;

4-{[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-propilamino]-metileno}-6-pirrol-1-ila-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}-N',N'-dimetilbenzoidrazido;

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(1,3-tiazolidin-3-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-6-[4-(trifluormetil)fenil]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

2-(4-{[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}fenil)-N',N'-dimetilacetoidrazido;

Fosfonato de dietila [(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il];

(4Z)-6-iodo-4-{[(4-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[((4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenil}amino)metileno]-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (60);

(4Z)-6-bromo-4-({[3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-[({4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3 (2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(4-fluorfenil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-[({4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenil}amino)metileno]-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

éster 5-([(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-2-propóxi-fenílico do ácido PEG5000tio-acético;

Cloroacetato de 5-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)-2-propoxifenila;

1-carboxilato de terc-butil 4-(4-{[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}fenil)piperazina;

(4Z)-4-({[3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino)metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-({[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[3-flúor-4-(metil piperazin-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(3-furil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-(([4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}metileno)-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-{[(4-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-isopropoxifenil)4-{[(4-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

N-[4-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino)metil)-2-hidroxifenil]acrilamida;

N-[4-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]-2,2-dicloroacetamida;

(4-4-[({4-amino3-1(triisopropilsilil)oxi]benzil} amino)metileno]-6-bromoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(Z)-6-bromo-4-((5-(dimetilamino)pentilamino)metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(Z)6-Bromo-4-((4(dimetilamino)butilamino)metileno) isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(Z)-6-bromo4-((3-(dimetilamino)propilamino)metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(Z)-6-bromo-4-((2-(piperazin-1-il)etilamino)metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(Z)-6-bromo-4-((4-(dietilamino)butilamino)metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(Z)-6-bromo-4-((3-(pirrolidin-1-il)propilamino)metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(Z)-6-bromo-4-((3-morfolinopropilamino)metileno) isoquinolina-1 ,3(2H,4H)-diona;

(Z)-6-bromo-4-((3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilamino)metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-{[(5-hidróxi-4-oxo-4H-piran-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-pirrol-1-ila-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-bromo-4-{[(5-hidróxi-4-oxo-4 H-piran-2-ilmetil)-amino]-metileno}4 H-isoquinolina-1,3-diona;

Ácido (Z)-4-((6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metilamino) butanóico;

Ácido (Z)-4-((1,3-dioxo-6-(1H-pirrol-1-ila)-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metilamino) butanóico;

6-bromo-4-{[(5-metóxi-4-oxo-4H-piran-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[(5-metóxi-4-oxo-4H-piran-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-pirrol-1-ila-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-fluorfenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-fluorfenil}amino) metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (75);

N-[4-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)-2-hidroxifenil]-2,2-dicloroacetamida;

N-[4-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]propanamida;

N-[4-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]acrilamida;

(44-[({4-amino-3[(triisopropilsilil)oxi]benzil} amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-fluorfenil}amino)metileno]-6-(3-furil)isoquinolina-1,3 (2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-fluorfenil}amino)metileno]-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3 (2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-3-fluorfenil}amino)metileno]-6-(4-fluorfenil)isoquinolina-1,3(2H,4H}diona (78);

(4Z)-4-({[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-6-(1H-pirrol-1-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

6-bromo-4-[(4-piridin-4-ila-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-{[(4-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-{[(4-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

6-bromo-4-{[(4-hidróxi-5-metóxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-pirrol-1-ila-4H-isoquinolina-1,3-diona;

N-[2-hidróxi-4-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]benzamida;

N-[2-hidróxi-4-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]-2-metilpropanamida;

(2E)-N-[2-hidróxi-4-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H}-ilideno)metil]amino}metil)fenil]-2-metilbut-2-enamida;

(2Z)-3-cloro-N-[2-hidróxi-4-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino)metil)fenil]acrilamida;

2-[(dimetil amino)metil]-N-[2-hidróxi-4-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino)metil)fenil]acrilamida;

N-[2-hidróxi-4-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]but-2-inamida;

N-[2-hidróxi-4-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]prop-2-inamida;

N-[2-hidróxi-4-({((Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]propanamida;

N-[2-hidróxi-4-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]acrilamida;

2-enoato de 2-[(2E)-but-2-enoilamino]-5-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)fenil (2E)-but;

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[((4-[(3R,5S)-3,5-Di metil piperazin-1-il]-3-fluorfenil}amino)metileno]-6-(4-metoxifenil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]piridin-3-il}amino)metileno]-6-(3-furil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)4-({[4-(dimetilamino)-3-hidroxibenzil]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

6-bromo-4-{[4-(4-cloro-3,5-dimetil-pirazol-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-bromo-4-[(4-piridin-3-ila-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona:

(4Z)-6-bromo-4-{[(3-hidróxi-4propoxibenzil)amino] metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({6-[(2R,6S)-2, 6-dimetilpiperidin-4-il]-5-metilpiridin-3-il}amino)metileno]isoquinolina-1,3 (2H,4H)-diona;

4Z)-4-({(4-(1-acetilpiperidin-4-il)fenil]amino}metileno)-6-(3- furil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

Ácido 5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)-2-propoxibenzóico;

5-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)-2-propoxibenzamida;

6-iodo-4-{[4-(1-pirrolidin-1-ila-etil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-4-[({6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-5-metilpiridin-3-il}amino)metileno]-6-(3-furil)isoquinolina-1,3 (2H ,4H}diona;

(4Z)4-[({6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil piridin-3-il}amino)metileno]-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}amino)metileno]-6-(4-metoxifenil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-metoxifenil)-4-[({4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenil}amino)-metileno]-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(2E)-4-(dimetilamino)-N-[2-hidróxi-4-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]but-2-enamida;

6-iodo-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-cicloexilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1 ,3-diona;

6-iodo-4-{[4-(1-metil-pirrolidin-2-ila)-fenilamino] -metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-iodo-4-{[(4-hidróxi-5-metóxi-piridin-2-il metil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[(4-hidróxi-5-propóxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-pirrol-1-ila-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[(4-hidróxi-5-propóxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[(4-hidróxi-5-propóxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-bromo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-4-({[3-hidróxi-4-(propilamino)benzil]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

Éster metílico do ácido D-1 -{4-[(6-iodo-1 ,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzil}-pirrolidina-2-carboxílico;

D-4-{[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

D-4-({4-[2-(1-hidróxi-1-metil-etil)-pirrolidin-1-ilmetil]-fenilamino}-metileno)-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({3,5-diflúor-4-[(8aS)-hexaidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({3,5-diflúor-4-[(8aS)-hexaidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]fenil}amino)-metileno]-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(trifluormetil)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[(3R,5S)-4-(N,N-dimetilglicil)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)metileno]-6-(3-furil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-({4-[2-(1-hidróxi-etil)-pirrolidin-1-ilmetil]-fenilamino}-metileno)-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-iodo-4-({4-[2-(1-metóxi-etil)-pirrolidin-1-ilametil]-fenilamino}-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

L-4-{[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

1-carboxilato de terc-butila 4-(4-{((Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}fenil)piperazina;

(4Z)-6-iodo-4-{[(4-piperazin-1-ilfenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(Z)4-(((6-bromo-5-propoxipiridin-2-il)metilamino)metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)4-[({4-[(3R,5S)-4-(N,N-dimetilglicil)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)metileno]-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-3,5-difluorfenil}amino)-metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({3-flúor-4-[(8aS)-hexaidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)fenil)amino)-metileno]-6-tien-3-ilisoquinolina-1, 3(2H ,4H)-diona;

(4Z)-4-[((4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]-3,5-difluorfenil}amino)metileno]-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (83);

N-[(4Z)-4-({[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il] acrilamida;

(4Z)-6-iodo-4-({[4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-[({4-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-({[4-(4-propilpiperazin-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[4-(2-furilmetil)piperazin-1-il]fenil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[4-(3-furilmetil)piperazin-1-il]fenil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1, 3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]fenil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)fenil]amino}metileno)-6- iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(4-etil piperazin-1-il)fenil]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-[({4-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-[({4-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[4-(2-hidróxi-1-metiletil)piperazin-1-il]fenil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4[((4-[4-(2-metóxi-1-metiletil)piperazin-1-il]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-{[(4-{4-[2-(dimetilamino)-1-metiletil]piperazin-1-il}fenil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-({4-[1-(4-dimetilamino-but-2-enoil)-pirrolidin-2-il]-fenilamino}-metileno)-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{(4-(4,5-diidro-3H-pirrol-2-ila)-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(1,2,3,6-tetraidro-piridin-2-ila)-fenilamino] -metileno}-6-tiofen-3-ila-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[3-flúor-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)fenil]amino}-metileno)-isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[3-flúor-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)fenil]amino}metileno)-6-tien-3-ilisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[6-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[(3R,5S)-4-(N,N-dimetilglicil)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]fenil}amino)metileno]-6-tien-3-iliso-quinolina-1,3(2H,4H)-diona;

1-carboxilato 4-(5-{[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}piridin-2-il)piperazina de terc-butila;

(4Z)-6-iodo-4-{[(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)amino]metileno}isoquinolina- 1,3(2H,4H)-diona;

4-{[4-(2-etoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamin]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(2-dimetilaminometil-pirrolidin-1-ila)-3-flúor-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-iodo-4-({[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-3- il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)-6- iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({6-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)-6-(3-furil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)-6-(3-tienil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({6-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}amino)metileno]-6-(3-tienil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-{[4-(1-alil-pirrolidin-2-ila)-fenilamino]-metile-no}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(1-alil-pirrolidin-2-ila)-fenilamino]-metile-no}-6-tiofen-3-ila-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{(4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-tiofen-3-ila-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-4-{[(4-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-{[(4-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-{[(5-amino-4-hidróxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-4-{[(4-{1-[3-(dimetilamino)propil]piperidin-4-il}fenil)amino]metileno}- 6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-{[3-flúor-4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ila)-fe-nilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-iodo-4-{[(5-oxo-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

N-(4-hidróxi-6-{[(6-iodo-1,3-dioxo 2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-piridin-3-ila)-acrilamida;

1-(4{[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino)fenil)-N, N-dimetilpiperidina-4-carboxamida;

1-(4-{[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino)fenil)piperidina-4-carboxamida;

Ácido 1-(4-{[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}fenil)piperidina-4-carboxílico;

1-(4{[(Z}-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}fenil)-N-metóxi-N-metilpiperidina-4-carboxamida;

N-[2-(dimetilamino)etil]-1-(4-{[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}fenil)piperidina-4-carboxamida;

(4Z)-4-[({4-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]fenil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-[({4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-{[4-(2-etil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino)-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-bromo-4-{[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-tiofen-2-ila-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-4-{[(4-{[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil]fenil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

6-(5-cloro-tiofen-2-ila)-4-{[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-({[5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(Z)-4-((5-bromopiridin-2-ilamino)metileno)-6-(1H-pirrol-1-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[2-flúor-6-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({4-[4({[2-(dimetilamino)etil]amino}metil)piperidin-1-il]fenil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({(2-hidróxi-6-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-[(4Z)-4-({[5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il]amino}metileno)-1,3-dioxo- 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]-2-furaldeído;

(4Z)-4-({[5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il]amino}metileno)-6-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-furil]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-{[4-(1-metil-pirrolidin-2-ila)-fenilamino]-metileno}-6-tiofen-2-ila-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-furan-3-ila-4-{[4-(1-metil-pirrolidin-2-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-bromo-1,1-dimetil-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

(4Z)-6-iodo-4-({[(1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H}-diona;

(4Z)-4-{[(4-(4-[(dimetilamino)metil]piperidin-1-il)fenil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-({[4-(4-{[metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino]metil}piperidin-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-{[(4-{4-[(etilamino)metil]piperidin-1-il}fenil)amino]metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[2-flúor-6-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)-6-(3-furil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

6-furan-3-ila-1,1-dimetil-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno)-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

(Z)-4-((5-bromopiridin-2-ilamino)metileno)-6-(1H-pirrol-1 -il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(Z)-6-iodo-4-((5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-ilamino)metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

éster terc-butílico do ácido 2-{4[(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-pirrolidina-1- carboxílico;

6-iodo-4-[(4-pirrolidin-2-ila-fenilamino)-metileno] -4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-Furan-3-ila-4-{[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4({441-(2-hidroetil)-pirrolidin-2-il]-fenilamino)-metileno)-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(1-etil-pirrolidin-2-ila)-fenilamino]-metile-no}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-furan-2-ila-4-{[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-(2-furil)-4-{[(44[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]piridin-2-il}amino)metileno]-6-(3-furil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-il]piridin-2-il}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

N-(4-hidróxi-6-{[(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-piridin-3-ila)-pro-pionamida;

6-iodo-4-{[(1-metil-4-oxo-5-propóxi-1,4-diidro-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-tiazol-2-ila-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(1-etil-pirrolidin-2-ila)-fenilamino]-metile-no}-6 furan-3-ila-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-4-({[6-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)-6-(1-metil-1H-pirrol-2-il)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-({[2-(4-metilpiperazina-1-il)pirimidin-5-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-({[6-(4-metilpiperazina-1-il)piridazin-3-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[6-(4-metilpiperazina-1-il)piridazin-3-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-{[(5-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}piridin-2-il)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-{[(4-hidróxi-5-metóxi-pirimidin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-4-{[(4-{[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]metil}fenil)amino)metileno}-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-({[5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino}metileno)-6-(3-furil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(4-fluorfenil)-4-{[(4-{[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-{[4-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-(([2-(4-metilpiperazina-1-il) pirimidin-5-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-furil)4-{[(3-hidróxi-4-propoxibenzil) amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-4-[({6-[(3R,5S)-3,5-dimetil piperazin-1-il]piridin-3-il}amino)metileno]-6-[5-(hidroximetil)-2-furil]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-({[5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-{[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]metil}fenil)amino] metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona

4-{[(2-hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-{[(4-{[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

5-[(4Z)-1,3-dioxo-4-({[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino}metileno)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]-2-furaldeído;

(Z)-4-(((6-bromo-5-propoxipiridin-2-il)metilamino) metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

6-furan-3-ila-4-{[(2-hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(4-butil-3-hidróxi-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(5-hidróxi-2-iodo-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-4-({[2-flúor-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]amino}metileno)-6-(3-furil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-[(2-furan-2-ila-5-hidróxi-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[(4'-flúor-2-hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[(4'-flúor-2-hidróxi-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metileno}-6-furan-2-ila-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-furan-2-ila-4-{[(4-hidróxi-5-propóxi-piridin-2-ila-metil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-furan-2-ila-4-[(5-hidróxi-2-iodo-benzilamino)-me-tileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-iodo-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(4-furan-2-ila-3-hidróxi-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(4-furan-3-ila-3-hidróxi-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-iodo-4-({[5-(4-metilpiperazina-1-il)pirazin-2-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-(3-furil)-4-({[5-(4-metilpiperazina-1-il) pirazin-2-il]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-[(3-hidróxi-4-piridin-2-ila-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1, 3-diona;

4-{[(6-hidróxi-5-propóxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno)-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-piridin-4-ila-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-4-{[(4-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}-6-(4-fluorfenil)isoquinolina-1,3 (2H,4H)-diona;

(4Z)-4-{[(4-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino]metileno}-6-(3-furil)isoquinolina-1,3(2H,4H) -diona;

(4Z)-4-({[3-hidróxi-4-(1H-pirrol-1-il)benzil]amino} metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-[(3-hidróxi-4-piridin-3-ila-benzilamino)-metileno] -6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

N-[2-hidróxi-4-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidro-isoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]-2-furamida;

(4Z)-6-iodo-4-({[(2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridin-4-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-({[(2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridin-4-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3 (2H,4H)-diona;

4-{[(3-Dimetilaminometil-2-hidróxi-bifenil-4-ila-metil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(2-flúor-4-furan-3-ila-5-hidróxi-benzilamino)-metileno]-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-4-({[3-hidróxi-4-(4-metilpiperazina-1-il) benzil]amino}metileno)-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-({[4-hidróxi-5-(2-pirrolidin-1-ila-etóxi)-piridin-2-ilmetil]-amino}-metileno)-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-4-[({3-hidróxi-4-[(2S)-2-(metoximetil) pirrolidin-1-il]benzil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4Z)-{[(4-hidróxi-5-fenil-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-4-[({[1-(3-furil)-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il]metil}amino)metileno]-6-iodoisoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

N 1-[2-hidróxi-4-({[(Z)-(6-iodo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)fenil]-N^2,N^2-dimetilglicinamida;

(4Z)-{[(5-furan-3-ila-4-hidróxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-6-iodo-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-terc-butil-4-[(2-furan-3-ila-5-hidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-terc-butil-4-[(4-furan-3-ila-3-hidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-iodo-4-({[(1-butil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)metil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

6-terc-butil-4-{[(4-hidróxi-5-propóxi-piridin-2-il metil)-amino]-metileno}-4 H-isoquinolina-1,3-diona;

6-terc-butil-4-{[(4-hidróxi-5-fenil-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-terc-butil-4-{[(5-furan-3-ila-4-hidróxi-piridin-2-il metil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-terc-butil-4-[({[1-(3-furil)-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il]metil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

6-terc-butil-4-[(2-flúor-4-furan-3-ila-5-hidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-terc-butil-4-[(4-furan-3-ila-3-hidróxi-benzilami-no)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-ciclopentil-4-[(4-furan-3-ila-3-hidróxi-benzilami-no)-metileno]-4 H-isoquinolina-1,3-diona;

6-ciclopentil-4-{[(5-furan-3-ila-4-hidróxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-ciclopentil-4-{[(4-hidróxi-5-propóxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4Z)-6-iodo-4-[({[2-oxo-1-(3-tienil)-1,2-diidropiridin-4-il]metil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-iodo-4-[({[2-oxo-1-(3-tienil)-1,2-diidropiridin-4-il]metil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

4-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida;

4-[(2-trifluormetóxi-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

Ácido 3-((1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzóico;

N-(2-dietilamino-etil)-4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzamida;

4-{[2-(3,4-diidróxi-fenil)-etilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(4-amino-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

Ácido N-{4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-oxalâmico;

4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzamidina;

Ácido {4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenilsulfanil}-acético;

4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-N-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ila)-benzenossul-fonamida;

4-[(3,4-diidróxi-benilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[2-(1H-benzoimidazol-2-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

Ácido 3-[N'-(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-hidrazino]-benzóico;

N-(4,5-dimetil-oxazol-2-ila)-4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]benzenossulfonamida;

N-{4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil)-N-metil acetamida;

{4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila;

4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-N-(5-metil-isoxazol-3-ila)-benzenossulfonamida;

Ácido 3{4[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil)-acrílico;

Ácido 4-{4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil)-butírico;

4[(4-hidróxi-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

Ácido 4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-2-hidróxi-benzóico;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

Ácido 2-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-5-hidróxi-benzóico;

Ácido 5[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-2-hidróxi-benzóico;

4-{[2-(3,4-diidróxi-fenil)-2-hidróxi-etilamino]-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(2,6-diidróxi-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

Ácido 3-(3,4-diidróxi-fenil)-2-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-propiônico;

Ácido 3-(3,4-diidróxi-fenil)-2-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-propiônico;

4-[(2,4-diidróxi-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(8-hidróxi-quinolin-5-ilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(5-cloro-2-hidróxi-4-nitro-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-({4-[4-(2-morfolin-4-ila-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino}-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-({4-[4-(2-pirrolidin-1-ila-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino}-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-amino-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(4-dietilaminometil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-({4-[(ciclopropilmetil-propil-amino)-metil]-fenilamino}-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-({4-[(cicloexil-metil-amino)-metil]-fenilamino}-metileno)-4H-isoquinolina-1 ,3-diona;

4-[(3-aminometil-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(3-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido tiofeno-2-sulfônico;

(3-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido propano-2-sulfônico;

N-(3-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-metanossulfonamida;

(3-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácidoO_2,2,2- triflúoretanossulfônico;

(3-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido etanossulfônico;

(3-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido propano-1-sulfônico;

N-(3-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-acetamida;

(3-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido ciclopropanocarboxílico;

(3{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido ciclobutanocarboxílico;

(4-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-amida do ácido tiofeno-2-sulfônico

N-(4[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-metanossulfonamida;

N-(4{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-C-fenil-metanossulfonamida;

2,2,2-ácido triflúor-etanossulfônico (4{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-il idenemetil)-amino]-metil}-fenil)-amida;

(4{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilideno-metil)-amino]-metil)-fenil)-amida do ácido propano-1-sulfônico;

N-(4{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-fenil)-3-metil-butiramida;

4-[(3,4-diidróxi-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-etil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno} -4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4-{4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-piperazin-1-ila)-acetonitrila;

4-{[4-(4-alil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno} -4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-({4-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino}-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-({4-[4-(2-dietilamino-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino}-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-ciclobutilmetil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[3-(2,2,2-triflúor-etilamino)-benzilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(4-metilamino-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

2,2,2- ácido triflúor-etanossulfônico 4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzilamida;

4-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-N-etil-benzenossulfonamida;

4-{[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-N-piridin-3-ilmetil-benzenossulfonamida;

6-dietilamino-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(1,3-diidro-isoindol-2-ila)-4-[(3,4-diidróxi-ben-zilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-[bis-(3,3,3-triflúor-propil)-amino]-4-[(3,4-diidróxi-benilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

N-{4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzil}-metanossulfonamida;

4-[(1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-benzilamida do ácido etanossulfônico;

4-[(4-dipropilaminometil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-([4-(3-hidróxi-piperidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1 ,3-diona;

4-[(4-{[(2-metóxi-etil)-metil -amino]-metil)-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-(piridin-4-ilaminometileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(5-hidróxi-naftalen-1-ilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-fenil-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-furan-2-ila-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(3-fenil-propenil)-4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

{4-[(6-naftalen-1-ila-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil)-acetonitrila;

{4-[(6-naftalen-2-ila-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila;

{4-[(1,3-dioxo-6-quinolin-8-ila-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila;

{4-[(6-benzofuran-2-ila-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila;

4-((6-benzo[b]tiofen-2-ila-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila;

{4-[(6-Benzo[b]tiofen-3-ila-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila;

(4-{[6-(1H-indol-5-ila)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[1,3-dioxo-6-(1H-pirrol-2-ila)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[1,3-dioxo-6-(1H-pirrol-3-ila)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino]fenil)-acetonitrila;

4-{[(6-naftalen-2-ila-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamido;

4-{[(1,3-dioxo-6-quinolin-8-ila-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida;

4-{[(6-benzofuran-2-ila-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-iso-quinolln-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida;

4-{[(6-benzo[b]tiofen-2-ila-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossufonami-da;

4-{[(6-benzo[b]tiofen-3-ila-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossufonamida;

4-({[6-(1H-indol-5-ila)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-iso-quinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossufonamida;

4-({[1,3-dioxo-6-(1H-pirrol-2-ila)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[1,3-dioxo-6-(1H-pirrol-3-ila)-2,3-diidro-1H-isoquinofin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-naftalen-1-ila-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-naftalen-2-ila-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-quinolin-8-ila-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-benzofuran-2-ila-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1, 3-diona;

6-benzo[b]tiofen-2-il[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-benzo[b]tiofen-3-ila-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino) -metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(1H-indol-5-ila)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(1H-pirrol-2-ila)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4-{[1,3-dioxo-6-(2-piridin-2-ila-vinil)-2,3-diidro -1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[1,3-dioxo-6-(2-piridin-4-ila-vinil)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]amino}-fenil)-acetonitrila;

{4-[(1,3-dioxo-6-estiril-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila;

(4-{[6-(2-imidazol-1-ila-vinil)-1,3-dioxo-2,3-diidro -1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

4-({[1,3-dioxo-6-(2-piridin-2-ila-vinil)-2,3-diidro -1H-isoquinolin-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfona-mida;

4-({[1,3-dioxo-6-(2-piridin-4-ila-vinil)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfo-namida;

4-{[(1,3-dioxo-6-estiril-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[1,3-dioxo-6-(2-pirazin-2-ila-vinil)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfo-namida;

4-({[6-(2-cicloexil-vinil)-1, 3-dioxo-2, 3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(3-imidazol-1-ila-propenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino)-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(2-imidazol-1-ila-vinil)-1,3-dioxo-2,3-diidro -1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfo-namida;

4[({6-[2-(4-metil-tiazol-5-ila)-vinil]-1,3-dioxo-2, 3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil}-amino)-metil]-benze-nossulfonamida;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3-fenil-propenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzil amino)-metileno]-6-(2-naftalen-2-ila-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-piridin-2-ila-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-piridin-4-ila-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(2-cicloexil-vinil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3-imidazol-1-ila-propenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3-piperazin-1-ila-propenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-imidazol-1-ila-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metile-no}-6-naftalen-2-ila-4H-isoquinolina-1 ,3-diona;

6-benzofuran-2-ila-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-benzo[b]tiofen-2-ila-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(1H-indol-5-ila)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metile-no}-6-(1H-pirrol-2-ila)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metile-no}-6-(1H-pirrol-3-ila)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metile-no}-6-(2-naftalen-2-ila-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metile-no}-6-(2-piridin-2-ila-vinil)-4H-isoquinolina-1 ,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metile-no}-6-(2-piridin-4-ila-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metile-no}-6-pirazinil-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metile-no}-6-(2-pirazin-2-ila-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(3-imidazol-1-ila-propenil)-4-([4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(2-imidazol-1-ila-vinil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenillamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metile-no}-6-[2-(4-metil-tiazol-5-ila)-vinil]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(4-metóxi-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(2-metóxi-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(2-flúor-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

Ácido 4-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila)-benzóico;

Ácido 3-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila)-benzóico;

4-([4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-6-(4-trifluormetil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(4-acetil-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(4-cloro-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(3-cloro-fenil)-44[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(2-cloro-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metile-no}-6-p-tolil-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-([4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metile-no}-6-m-tolil-4 H-isoquinolina-1, 3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metile-no}-6-o-tolil-4H-isoquinolina-1,3-diona;

3-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-me-tileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila)-benzo-nitrila;

6-bifenil-4-ila-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fe-nilamino]-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-bifenil-3-ila-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fe-nilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

Ácido 3-[4-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenila-mino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila)-fenil]-acrílico;

Ácido 3-[3-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenila-mino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila)-fenil]- acrílico;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metile-no}-6-(4-metilsulfanil-fenil)4H-isoquinolina-1,3-diona;

(4-{[6-(4-metóxi-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[6-(3-metóxi-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[6-(2-metóxi-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[6-(4-flúor-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[6-(3-flúor-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino fenil)-acetonitrila;

(4-{[6-(2-flúor-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

Ácido 4-{4-[(4-cianometil-fenilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzóico;

Ácido 3-{4-[(4-Cianometil-fenilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzóico;

(4-{[1,3-dioxo-6-(4-trifluormetil-fenil)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[6-(4-acetil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[6-(2-acetil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[6-(4-cloro-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[6-(3-cloro-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[6-(2-cloro-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

{4-[(1,3-dioxo-6-p-tolil-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila;

{4-[(1,3-dioxo-6-m-tolil-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila;

{4-[(1,3-dioxo-6-o-tolil-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila;

4-{4[(4-cianometil-fenilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzonitrila;

3-{4-[(4-cianometil-fenilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzonitrila;

{4-[(6-bifenil-4-ila-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila;

{4-[(6-bifenil-3-ila-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoqui-nolin-4-ilidenometil)-amino]-fenil}-acetonitrila;

(4-{[6-(4-isopropil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

(4-{[6-(4-metilsulfanil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-fenil)-acetonitrila;

6-(3-hidróxi-propenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-[2-(4-amino-fenil)-vinil]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

Ácido 4-[2-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenila-mino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4 tetraidro-isoquinolin-6-ila)-vinil]-benzóico;

4-[2-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila)-vinil]-benzenossulfonamida;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metile-no}-6-[2-(4-trifluormetil-fenil)-vinil]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(3,4-diidróxi-but-1-enil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-[2-(4-flúor-fenil)-vinil]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-[2-(4-metóxi-fenil)-vinil]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-imidazol-1-ila-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-imidazol-1-ila-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-piridin-2-ila-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-[2-(4-dimetilaminometil-fenil)-vinil]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-({[6-(3-metóxi-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(4-flúor-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(3-flúor-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(2-flúor-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-{1,3-dioxo-4-[(4-sulfamoil-benrilamino)-metileno]-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-ácido benzóico;

Ácido 3-{1,3-dioxo-4-[(4-sulfamoil-benzilamino}-metileno]-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila)-benzóico;

4-({[1,3-dioxo-6-(4-trifluormetil-fenil)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[1,3-dioxo-6-(3-trifluormetil-fenil)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[1,3-dioxo-6-(2-trifluormetil-fenil)-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(4-acetil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(3-acetil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(2-acetil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(4-cloro-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino)-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(3-cloro-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino]metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(2-cloro-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-{[(1,3-dioxo-6-p-tolil-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida;

4-{[(1,3-dioxo-6-m-tolil-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida;

4-{[(1,3-dioxo-6-o-tolil-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ililidenemetil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida;

4-({[6-(4-ciano-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(3-ciano-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-{[(6-bifenil-4-ila-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ytidenemetil)-amino]-metil}-benzenossulfonamida;

4-{[(6-bifenil-3-ila-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil)-amino]metil}-benzenossulfonamida;

Ácido 3(4-{1,3-dioxo-4-[(4-sulfamoil-benzilamino)-metileno]-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-fenil)-acrílico;

Ácido 3-(3-{1,3-dioxo-4-[(4-sulfamoil-benzilamino)-metileno]-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-fenil)-acrílico;

4-({[6-(4-isopropil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(3-isopropil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino}-metil)-benzenossulfonamida;

4-({[6-(4-metilsulfanil-fenil)-1,3-dioxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ilidenometil]-amino)-metil)-benzenossulfonamida;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-metóxi-fenil)4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3-metóxi-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-metóxi-fenil)-4H-isoquinolina-1, 3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-flúor-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3-flúor-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-flúor-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

Ácido 4-{4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzóico;

Ácido 3-{4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzóico;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-trifluormetil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3-trifluormetil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-trifluormetil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(4-acetil-fenil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(3-acetil-fenil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(2-acetil-fenil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(4-cloro-fenil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(3-cloro-fenil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(2-cloro-fenil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-p-tolil-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-m-tolil-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)metileno]-6-o-tolil-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-(4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzonitrila;

3-(4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzonitrila;

6-bifenil-4-ila-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-bifenil-3-ila-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

Ácido 3-(4-{4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-fenil)-acrílico;

Ácido 3-(3-{4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-fenil)-acrílico;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-isopropil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3-isopropil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-metilsulfanil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-metilsulfanil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-[2-(2-dietilamino-etóxi)-vinil]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1 -ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

Ácido 5-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila)-pent-4- enóico;

6-(4-hidróxi-but-1-enil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(5-hidróxi-pent-1-enil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(6-hidróxi-hex-1-enil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-[3-(2-hidróxi-etóxi)-propenil]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-[3-(2,4-dioxo-imidazolidin-1-ila)-propenil]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquino-lina-1,3-diona;

6-(3-(2-hidróxi-fenil)-propenil]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

2-metil-3-(4-[[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila)-but-2-enenitrila;

{4-[2-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila)-vi-nil]-fenil}-acetonitrila;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-[3-(2-hidróxi-3-metóxi-fenil)-propenil]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

[4-(2-{4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno)-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-vinil)-fenil)-acetonitrila;

6-benzo[1,3]dioxol-5-ila-4-{[4-(4-metil-piperazin-1 -ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(4-dimetilamino-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(4-hidroximetil-fenil)-4-{(4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

Ácido 3-[4-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenila-mino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila)-fenil]- propiônico;

6-(3-amino-fenil)-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(2,4-dicloro-fenil)-4-{(4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-benzo[1,3]dioxol-5-ila-4-[(3,4-diidróxi-benzila-mino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3,4-di-metóxi-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(2,4-di-metóxi-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3,4,5-trimetóxi-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-dime-tilamino-fenil) H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-hidro-ximetil-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-tri-fluormetóxi-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

Ácido 3-(4-{4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metile-no]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-fenil)-pro-piônico;

4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-6-(3-nitro-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-(3-amino-fenil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

N-(3-{4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila)-fenil)-acetamida;

6-(2,4-dicloro-fenil)-4-[(3,4-diidróxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-(2-piridin-4-ila-vinil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-estiril-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-[3-(2,4-dioxo-imidazolidin-1-ila)-propenil]-4-[(3 -hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1, 3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-[3-(2-hidróxi-3-metóxi-fenil)-propenil]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-ciclopentilidenometil-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metile-no}-6-[2-(4-nitro-fenil)-vinil]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-furan-2-ila-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-feni-lamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metile-no}-6-fenil-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-fenil-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-(4-metóxi-fenil)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-naftalen-2-ila-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-(1H-indol-5-ila)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-6-(1H-pirrol-2-ila)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-furan-2-ila-4-[(3-hidróxi-4-metóxi-benzilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-6-(1H-pirrol-2-ila)-4H-isoquinolina-1,3-diona;

4-{1,3-dioxo-4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il}-benzonitrila;

6-(4-Hidroximetil-fenil)-4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-4H-isoquinolina-1,3-diona;

7-bromo-4-[(4-metóxi-fenilamina)-metileno)-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

7-bromo-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

6-[1-(2-metóxi-etil)-1H-pirrol-3-il]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

6-bromo-4-[(4-metóxi-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

8-bromo-4-[(4-metóxi-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

6-bromo-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

8-bromo-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

6-bromo-4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

8-bromo-4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

7-bromo-4-[(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinoiin-3-ona;

4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-7-tiofen-2-ila-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

4-[(4-metóxi-fenilamino)-metileno]-7-(1H-pirrol-2-ila)-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

4-[(4-metóxi-fenilamino)-metileno]-7-(1H-pirrol-3-ila)-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

2-[5-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila)-indol -1-il]-acetamida;

6-[1-(2-dietilamino-etil)-1H-indol-5-il]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1,3-diona;

2-[3-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila)-pirrol-1-il]-acetamida;

6-[1-(2-dietilamino-etil)-1H-pirrol-3-il]-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-4H-isoquinolina-1, 3-diona;

4-[3-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1 -ila)-fenilamino]-metileno}-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ila)-pir-rol-1-il]-butironitrila;

7-cloro-4-[(3-hidróxi-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

4-[(7-cloro-3-oxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ili-denometil)-amino]-benzamidina;

7-metil-4-[(4-morfolin-4-ila-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

4-[(3-hidróxi-fenilamino)-metileno]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

4-[(4-piperidin-1-ila-fenilamino)-metileno]-1,4-di-idro-2H-isoquinolin-3-ona;

4-[(7-bromo-3-oxo-2,3-diidro-1H-isoquinolin-4-ili-denometil)-amino]-benzamidina;

7-bromo-4[(3-hidróxi-4-metóxi-fenilamino)-metile-no]-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

7-bromo-4-{[4-(2-hidróxi-etil)-fenilamino]-metile-no}-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[metil(2-pirrolidin-1-iletil) amino)fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-B-bromo-4-[({4-[metil(2-piperidin-1-iletil) amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[{2-[butil(metil)amino]etil} (metil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[2-(dimetilamino)etóxi]fenil} amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(2-metil-2,3-diidro-1H-isoindol-5-il)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-({[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino}metileno)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-{[(4-{metil[2-(4-metilpiperazina-1-il)etil]amino}fenil)amino]metileno}isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[metil(2-morfolin-4-iletil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

Acetato de 6-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino}metil)-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-ila;

Ciclopropanocarboxilato de 6-({[(Z)-(6-bromo-1,3-dioxo-2,3-diidroisoquinolin-4(1H)-ilideno)metil]amino)metil)-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-ila;

(4Z)-6-bromo-4-({4-[3-(dimetilamino)propil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(Metoxiamino)propil]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

(4Z)-6-bromo-4-[({4-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]fenil}amino)metileno]isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona;

6-bromo-1,1-dimetil-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-metileno}-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona;

6-furan-3-ila-1,1-dimetil-4-{[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenilamino]-metileno}-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona; e

(4Z)-1,2-diacetil-4-{[(3-hidróxi-4-metoxibenzil) amino]metileno}-1,4-diidrocinolin-3(2H)-ona;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

31. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma quantidade efetiva de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto da reivindicação 1 e um veículo fisiologicamente aceitável.

32. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto da reivindicação 1, sozinha ou em combinação com outro agente anticancerígeno terapeuticamente efetivo ou composições farmacêuticas que inibem quinase ou agentes quimioterpêuticos, e um carreador farmaceuticamente aceitável.

33. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 32, **CARACTERIZADA** pelo fato de que as composições farmacêuticas que inibem quinase ou agentes quimioterpêuticos podem ser administrados simultânea ou seqüencialmente com a composição compreendendo um composto da reivindicação 1.

34. Método de tratar ou inibir o crescimento de células tumorais cancerosas em um mamífero que necessita deste, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula (I) da maneira definida na reivindicação 1, ou um

sal farmaceuticamente aceitável destes a um mamífero que necessita deste.

35. Método, de acordo com reivindicação 34, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito mamífero tem uma maior atividade quinase.

36. Método, de acordo com a reivindicação 35, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a quinase é CDK.

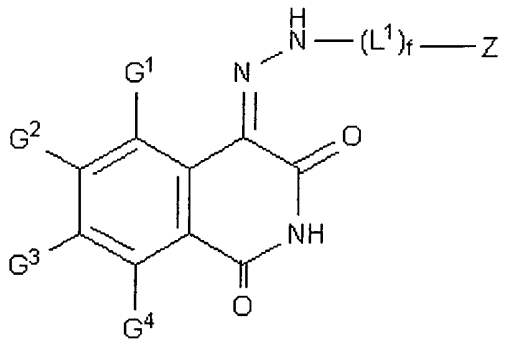
37. Método, de acordo com reivindicação 34, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o câncer é câncer de pulmão, câncer de mama, câncer do coloretal, câncer de próstata, um leucemia, um linfoma, um câncer de pele, um câncer cerebral, um câncer de o sistema nervoso central, câncer do ovário, câncer uterino, câncer do estômago, câncer pancreático, câncer esofageal, câncer de rim, câncer de fígado, ou um câncer de cabeça e pescoço.

38. Método, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para tratar ou inibir polipose adenomatosa familiar, psoríase, neurofibromatose, infecções fúngicas, choque endotóxico, rejeição a transplante, proliferação celular lisa vascular associado com aterosclerose, fibrose pulmonária, artrite, glomerulonefrite, e estenose e testenose pós cirúrgica, em um mamífero que necessita deste compreendendo administrar ao dito mamífero uma quantidade efetiva de um composto da reivindicação 1.

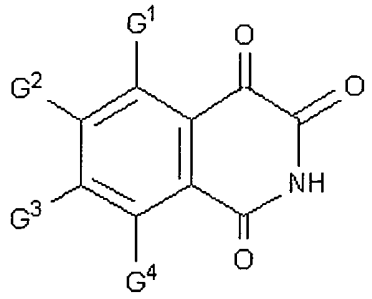
39. Método, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para tratar infecções virais, herpevírus, poxvírus, vírus Epstein-Barr, vírus Sindbis e adenovírus; prevenção de AIDS, doenças autoimunes, lupus eritematoso sistêmico,

glomerulonefrite medicada autoimune, artrite reumatóide, psoríase, doença do intestino inflamatório, e diabetes melito autoimune, desordens neurodegenerativas, doença de Alzheimer, demência relacionada a AID, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, retinite pigmentosa, atrofia muscular espinha e degeneração do cerebelo; síndromes mielodisplásticas, anemia esplástica, lesão isquêmica associada com infartos do miocárdio, acidente vascular cerebral e lesão de reperfusão, arritmia, aterosclerose, doenças do fígado relacionada a álcool ou induzida por toxina, doenças hematológicas, anemia crônica e anemia aplástica; doenças degenerativas do sistema músculo-esqueletal, osteroporose e artrite, rinosinusite sensível a aspirina, fibrose cística, esclerose múltipla, doenças do rim e dor do câncer, em um mamífero que necessita deste compreendendo administrar ao dito mamífero uma quantidade efetiva de um composto de acordo com a reivindicação 1.

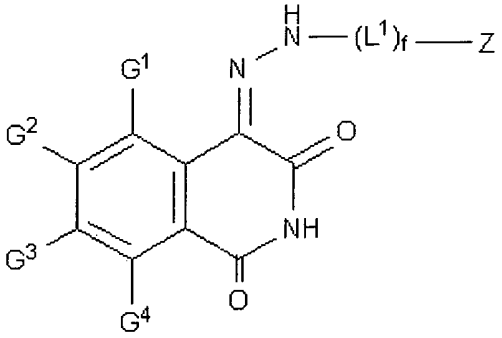
40. Processo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de um composto oxo da fórmula



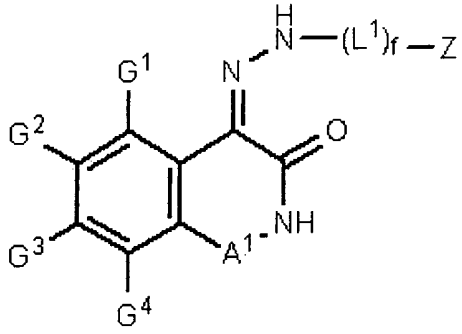
em que G^1, G^2, G^3, G^4, L^1, Z e f são definidos na reivindicação 1, cujo processo compreende: reagir um isoquinolina-1,3,4(2H)-triona substituído da fórmula



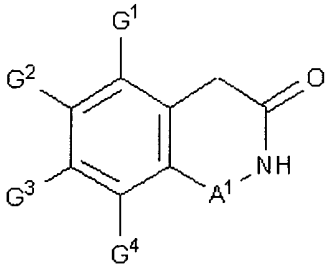
com em intermediário da fórmula $H_2N\text{-}NH\text{-}(L^1)_rZ$, em etanol para dar o dito composto oxo da fórmula



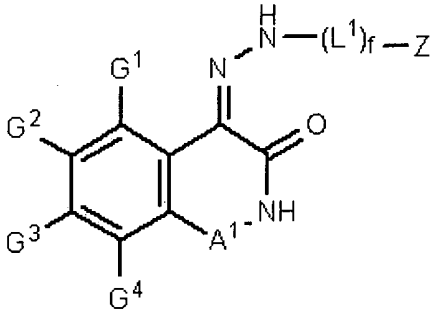
41. Processo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de um composto hidrazona da fórmula



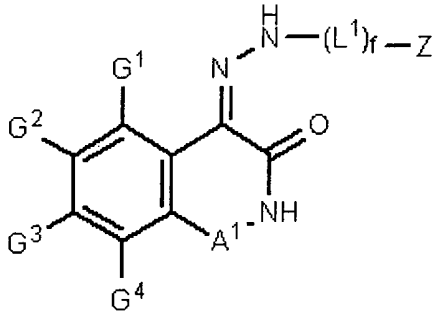
em que G^1, G^2, G^3, G^4, L^1, Z e f são definidos na reivindicação 1, cujo processo compreende: reagir um 1,2-diidroisoquinolin-3(4H)-ona substituído da fórmula



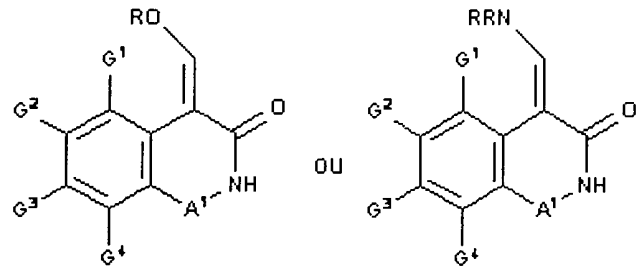
com um sal de diazônio da fórmula $Cl^{-}\ ^{+}N2-(L^{1})_{f}-Z$ na presença de acetato de sódio em etanol para dar o dito composto hidrazona da fórmula



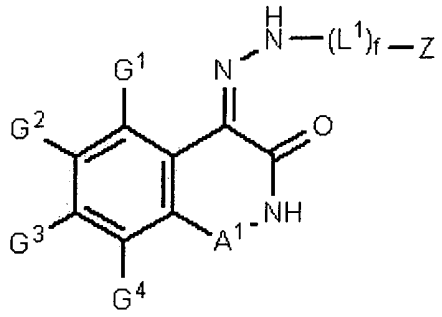
42. Processo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de um composto oxo da fórmula



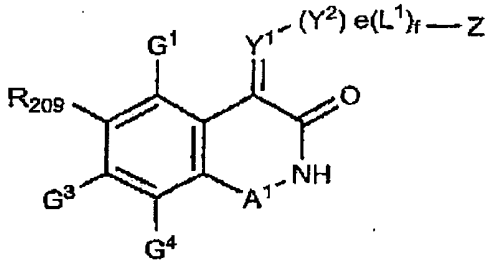
em que G^{1}, G^{2}, G^{3}, G^{4}, L^{1}, A^{1}, Y^{2}, Z e f são definidos na reivindicação 1, cujo processo compreende: reagir um éter ou um amina das fórmulas



em que R é alquila, com um intermediário da fórmula $H-Y^2-(L^1)_f-Z$ em N,N-dimetilformamida para dar o dito composto oxo da fórmula

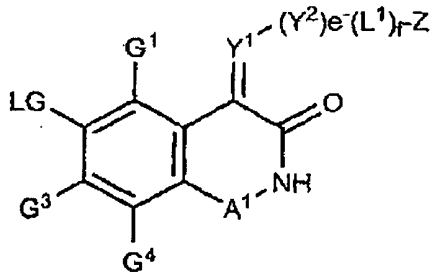


43. Processo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de um composto da fórmula

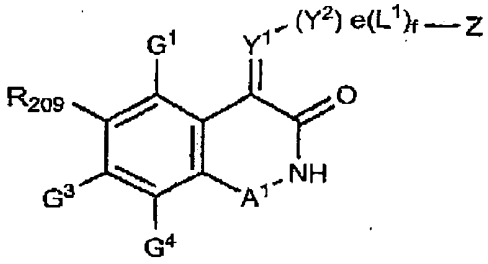


em que G^1, R_{209}, G^3, G^4, L^1, A^1, Y^1 , Y^2, Z, e, e f são definidos na reivindicação 1, cujo processo compreende:

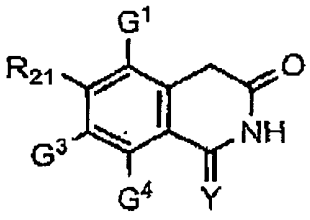
reagir um da fórmula



em que LG é um grupo abandonador, na presença de catalisadores Pd, uma base, um ligante, opcionalmente na presença de iodeto de cobre (1) com um reagente selecionado de organoboro (R_{211}-$BR_{21}3R_{214}$), organoestanho (R_{211}-$Sn(R_{21})_3$, organozinco (R_{211}-ZnBr), alquenos ((R_{212}-C=CH(R_{212})) ou alquinos ((R_{212})$_2$C=CH(R_{212})) onde R_{209} = R_{211} e R_{211}, R_{212}, R_{213}, R_{214}, e R_{21} são definidos na reivindicação 1, em um solvente para dar o dito composto da fórmula

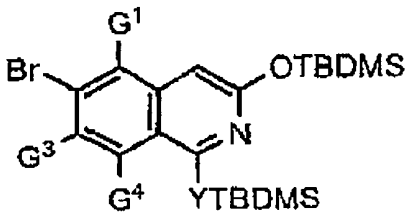


44. Processo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de um composto oxo da fórmula

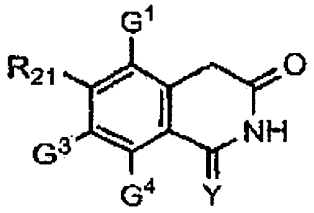


em que Y é O ou S, e G^1, R_{21}, G^3, e G^4, são definidos na reivindicação 1 cujo processo compreende:

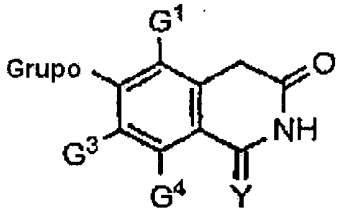
reagir um composto de bromo bloqueado por tertiaributildimetilsilil(TBDMS) da fórmula



com um reagente Grignard, $R_{21}MgBr$ na presença de reagente paládio tetraquis(trifenilfosfino)paládio para dar o dito composto oxo da fórmula

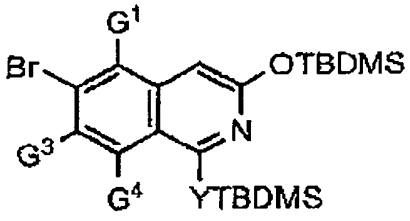


45. Processo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de um composto oxo da fórmula

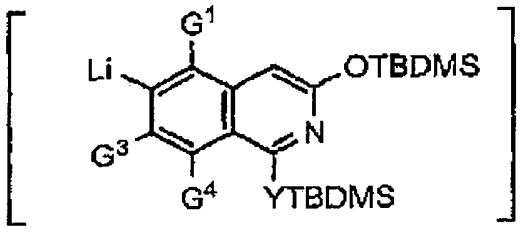


em que Y é O ou S, e G^1, R_2, R_{21}, G^3, e G^4, são definidos no reivindicação 1 e o grupo é selecionado de I, -COON e $-C(O)_nR_2R_2$ cujo processo compreende:

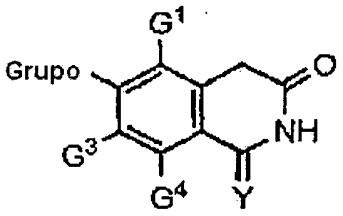
reagir um composto de bromo bloqueado por tertiaributildimetilsilil(TBDMS) da fórmula



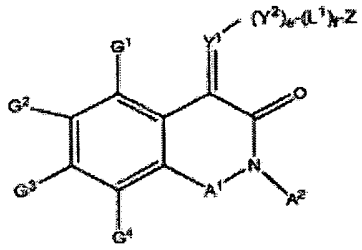
com butil lítio para dar um composto de sal de lítio da fórmula



b. reagir o composto de sal de lítio com iodo ou dióxido de carbono ou reagente $R_2R_2NC(O)Cl$ para dar um composto oxo da fórmula



(I)

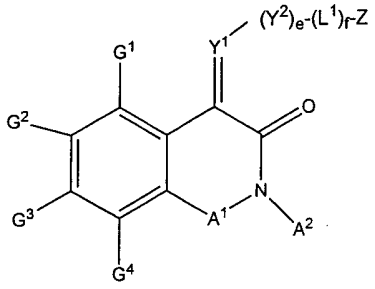


PI0620151-2

RESUMO

"COMPOSTO; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; MÉTODO DE TRATAR OU INIBIR O CRESCIMENTO DE CÉLULAS TUMORAIS CANCEROSAS EM UM MAMÍFERO QUE DESTE NECESSITA; MÉTODO; E PROCESSO"

Esta invenção fornece compostos da Fórmula (I), tendo a estrutura



Onde G^1, G^2, G^3, G^4, A^1, A^2, Y^1, Y^2, L^1, Z, e, e f estão aqui definidos, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, que são usados para tratar ou prevenir câncer.