Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

01 3118

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado: LA JOLLA, ESTADO DE CALIFORNIA

Dirección:

Ciudad: Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad: SANTAFE DE BOGOTÁ Teléfono: 285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): STEPHEN LEE BENDER, DILIP BHUMRALKAR, MICHAEL RAYMOND COLLINS, STEPHAN JAMES CRIPPS, JUDITH GAIL DEAL, MITCHELL DAVID NAMBU, CYNTHIA LOUISE PALMER, ZHENGWEI PENG, MICHAEL DAVID VARNEY, LEI JIA.

Identificación:

Dirección:

Ciudad: Teléfono:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: COMPUESTOS DE AMIDA Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS PARA INHIBIR PROTEINQUINASAS, Y SU MODO DE EMPLEO.

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País	(32) Fecha	(31) No. Solicitud
US	Enero 21. 2000	60/177.059

Para Publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 31/155

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

2

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la	☐
[redacted] de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
Capítulo descriptivo	☒
[redacted] planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms	☐
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE CC. 79.782.747 de Bogotá T.P.No. 74.295

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 77,242
FECHA : DICIEMBRE 18 DE 2000

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3149023	24,010,000.00
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3149024	10,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50305-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL : $	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C.,Colombia

4

Esta es una traducción parcial al idioma español de un documento escrito originalmente en el idioma inglés.

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS A QUIEN ESTE DOCUMENTO SE LES PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Noviembre 7, 2000

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LC ANEXADO A LA PRESENTE ES UNA FIEL COPIA DE LOS EXPEDIENTES DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AQUELLOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA A CONTINUACION QUE REUNIERON LOS REQUERIMIENTOS PARA QUE SE LE CONCEDA UNA FECHA DE PRESENTACION BAJO 35 USC (Código de los Estados Unidos) 111.

NO. DE SOLICITUD: 60/177,059

FECHA DE PRESENTACION: 21 *de Enero de 2000*

SELLO DE LA
OFICINA DE MARCAS Y PATENTES
DE LOS ESTADOS UNIDOS DE

Por la Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

[firma ilegible]

T. LAWRENCE
Oficial de Certificación

Registro Legal No. 0073-60-US

SOLICITUD PROVISIONAL DE DERECHO DE PATENTE DE EE.UU.

Para

COMPUESTOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA INHIBIR PROTEINQUINASAS, Y SU MODO DE EMPLEO

Inventores: Steven Lee Bender

Dilip Bhumralkar

Michael Raymond Collins

Stephan James Cripps

Judith Gail Deal

Mitchell David Nambu

Cynthia Louise Palmer

Zhengwei Peng

Michael David Varney

Agouron Pharmaceuticals, Inc.
(Una empresa Warner-Lambert)
10350 North Torrey Pines Road
La Jolla, California 92037

ALCANCE DE LA INVENCIÓN

Esta invención está dirigida a compuestos amida que regulan o inhiben la actividad de ciertas proteinquinasas, y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos. El invento también está dirigido a la utilización terapéutica o profiláctica de tales compuestos y composiciones, y a los métodos para tratar el cáncer y otras enfermedades asociadas con angiogénesis indeseada o proliferación celular, por medio de la administración de cantidades eficaces de tales compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las proteinquinasas son una familia de enzimas que catalizan la fosforilación del grupo hidroxilo de residuos proteínicos específicos de la tirosina, serina o treonina. Típicamente, tal fosforilación altera enormemente la función de la proteína y, por lo tanto, las proteinquinasas son cruciales para la regulación de una amplia variedad de procesos celulares, incluyendo el metabolismo, proliferación celular, diferenciación y supervivencia de las células. De las muchas variadas funciones celulares para las que se sabe que la actividad de las proteinquinasas es necesaria, algunos procesos representan objetivos deseables para la intervención terapéutica en ciertos estados de enfermedad. Dos ejemplos son la angiogénesis y el control del ciclo celular, donde las proteinquinasas juegan un papel principal; estos procesos son esenciales para el crecimiento de tumores sólidos así como para otras enfermedades.

La angiogénesis es el mecanismo por el cual se forman nuevos capilares a partir de vasos sanguíneos existentes. Cuando es necesario, el sistema vascular tiene la capacidad de producir nuevas redes capilares para mantener funcionalidad apropiada de los tejidos y órganos. En los adultos, sin embargo, la angiogénesis es relativamente

limitada, y ocurre sólo durante el proceso de cicatrización de heridas y neovascularización del endometrio durante la menstruación. Véase Mernmies, J., Parada, L.F., Henkemeyer, M., *Cell Growth and Differentiation* 8, 3-10 (1997). Por otra parte, la angiogénesis indeseada es una señal de varias otras enfermedades, como retinopatía, psoriasis, artritis reumatoide, degeneración macular por la edad, y cáncer (tumores sólidos). Folkman, *Nature Med.*, 1, 27-31 (1995). Las proteinquinasas, las que se sabe están involucradas en el proceso angiogénico, incluyen tres miembros del factor receptor de crecimiento de la familia tirosinquinasa: VEGF-R2 (factor receptor 2 de crecimiento del endotelio vascular, también conocido como KDR (inserto receptor dominante de quinasa) y FLK-1); FGF-R (factor receptor de crecimiento fibroblástico); y TEK (también conocido como Tie-2).

El VEGF-R2, que aparece selectivamente en células endoteliales, enlaza al potente factor angiogénico de crecimiento VEGF y participa en la subsecuente señal de transducción por medio de la activación de su actividad quinásica intracelular. Por lo tanto, se espera que la inhibición directa de actividad quinásica de VEGF-R2 dé como resultado una reducción de angiogénesis aún en presencia de VEGF exógeno (véase Strawn et al., *Cancer Research*, 56, 3540-3545 (1996)), tal como se ha demostrado con mutaciones de VEGF-R2 las que no intervienen en transducción de señales. Millauer et al., *Cancer Research*, 56, 1615-1620 (1996). Además, VEGF-R2 aparenta no tener en los adultos más función que la de producir la actividad angiogénica de VEGF. Por lo tanto, se espera que un inhibidor selectivo de la actividad quinásica de VEGF-R2 muestre muy poca toxicidad.

Asimismo, FGF-R enlaza los factores angiogénicos de crecimiento aFGF y bFGF y subsecuentemente produce señales de transducción intracelular. Recientemente se ha sugerido que factores de crecimiento tales como bFGF pueden jugar un papel importante en inducir angiogénesis en tumores sólidos que han crecido hasta cierto tamaño. Yoshiji et al., *Cancer Research*, 57, 3924-3928 (1997). Sin embargo, a diferencia de VEGF-R2, FGF-R aparece en diversos tipos de células en todo el cuerpo y podría o no podría jugar papeles importantes en otros procesos fisiológicos normales de los adultos. Sin embargo, se ha reportado que la administración sistémica de un inhibidor de moléculas pequeñas de actividad quinásica FGF-R, bloquea la angiogénesis inducida en ratones por bFGF, sin aparente toxicidad. Mohammad et al., *EMBO Journal*, 17, 5896-5904 (1998).

TEK (también conocido como Tie-2) es otra tirosinquinasa receptora que aparece selectivamente en células endoteliales y que se sabe que toma parte en la angiogénesis. El enlace del factor angiopoietina-1 resulta en la autofosforilación del dominio de la quinasa TEK y resulta en un proceso de transducción de señales que parece intervenir en la interacción de células endoteliales con las células de apoyo periendoteliales facilitando así la maduración de los recientemente formados vasos sanguíneos. Por otra parte, el factor angiopoietina-2 parece antagonizar la actividad de angiopoietina-1 de TEK, y perturba la angiogénesis. Maisonpierre et al., *Science*, 277, 55-60 (1997).

Como resultado de los eventos arriba descritos, se ha propuesto tratar la angiogénesis por medio del uso de los compuestos inhibidores de actividad quinásica de VEGF-R2, FGF-R o TEK. Por ejemplo, la Publicación Internacional WIPO No. WO 97/34876 revela ciertos derivados de la cinolina que son inhibidores de VEGF-R2, y que se pueden usar en el tratamiento de enfermedades asociadas a angiogénesis

anormal o incremento de permeabilidad vascular tales como el cáncer, diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatia aguda y crónica, ateroma, restinosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y enfermedades oculares con proliferación de vasos sanguíneos de la retina. Dos documentos a continuación describen ciertos derivados de la amida pero no muestran o enseñan que alguno de los compuestos se pueda utilizar para modular o inhibir la actividad de proteinquinasas: Publicación Internacional WIPO No. WO 97/03967; y Publicación Internacional No. 96/23783.

Además de su papel en la angiogénesis, las proteinquinasas también juegan un papel crucial en el control del ciclo celular. La proliferación descontrolada de células es señal de cáncer. La proliferación de células como respuesta a varios estímulos se manifiesta en la ausencia de control del ciclo de división de las células, proceso por el cual las células se multiplican y dividen. Típicamente, las células de tumores causan daño a los genes que directa o indirectamente regulan el proceso del ciclo de división de las células.

Las quinasas ciclino-dependientes (CDK) son proteinquinasas serino-treoninas que juegan papeles importantes en la regulación de transiciones entre las diferentes fases del ciclo celular. Véase, por ej., los artículos publicados en *Science*, 274, 1643-1677 (1996). Los complejos CDK se forman por la asociación de una sub-unidad ciclínica reguladora (por ej., ciclina A, B1, B2, D1, D2, D3, y E), y una sub-unidad quinasa catalítica (por ej., cdc2 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5, y CDK6). Tal como su nombre lo implica, las CDK muestran una dependencia absoluta de la sub-unidad ciclínica para así fosforilar sus substratos objetivo, y los diferentes pares de

quinasa y ciclina funcionan para regular el proceso durante fases específicas del ciclo celular.

La CDK4 interconectada a las ciclinas D es la que juega un papel importante en la iniciación del ciclo de división celular a partir de una etapa de inacción o reposo a una etapa donde las células inician la división. Este proceso está sujeto a varios mecanismos de regulación que son negativos y positivos. Se han involucrado aberraciones de este sistema de control, especialmente las que afectan las funciones de CDK4, al avance de las células hacia un estado de alta proliferación, característica de malignidad, particularmente de melanomas familiares, carcinomas del esófago y cánceres pancreáticos. Véase, por ej., Kamb, *Trends in Genetics*, 11, 136-140 (1995); Kamb et al., *Science*, 264, 436-440 (1994).

El uso de compuestos como agentes terapéuticos antiproliferación para inhibir CDKs es sujeto de varias patentes y publicaciones. Por ejemplo, la patente U.S. Patent No. 5.621.082 para Xiong et al., muestra que el ácido nucleico incluye un inhibidor de CDK6, y la Publicación Europea No. 0 666 270 A2 describe péptidos y miméticos de péptidos que actúan como inhibidores de CDK1 y CDK2. La Publicación Internacional WIPO No. WO 97/16447 muestra ciertos análogos a cromosomas que son inhibidores de quinasas ciclino-dependientes, especialmente de complejos de CDK y ciclina tales como CDK4/ciclina, que se puede usar para inhibir la excesiva o anormal proliferación celular y, por lo tanto, para el tratamiento del cáncer. La Publicación Internacional WIPO No. 99/21845 describe derivados de 4-aminotiasol que son útiles como inhibidores de CDK.

Pero todavía existe la necesidad de compuestos de molécula pequeña que se puedan sintetizar con facilidad y que sean eficaces en inhibir uno o más complejos de

CDK o CDK/ciclina. Debido a que CDK4 puede servir como un activador general de división de la mayoría de células, y en complejos de CDK4 y ciclinas tipo D que controlan la fase inicial G_1 del ciclo celular, se necesitan inhibidores eficaces para los correspondientes complejos CDK4 y ciclina tipo D para el tratamiento de uno o más tipos de tumores. Además, los papeles cruciales de las ciclinas E/CDK2 y B/CDK1 quinasas en la fase de transición G_1/S y G_2/M respectivamente, son objetivos para intervención terapéutica para suprimir el ciclo de progreso descontrolado de células en el cáncer.

Otra proteinquinasa, CHK1, juega un importante papel como punto de control en el progreso del ciclo celular. Los puntos de control son sistemas que coordinan el progreso del ciclo celular y afectan la formación, activación y subsecuente desactivación de las quinasas ciclino-dependientes. Los puntos de control evitan el progreso de ciclos celulares en momentos inapropiados, mantienen el equilibrio metabólico de las células mientras la célula está en reposo y, en algunos casos, puede generar apoptosis (muerte programada de las células) cuando los requisitos del punto de control no se han cumplido. (Véase, por ej., O'Connor, *Cancer Surveys*, 29, 151-182 (1997); Nurse, *Cell*, 91, 865-867 (1997); Hartwell et al., *Science*, 266, 1821-1828 (1994); Hartwell et al., *Science*, 246, 629-634 (1989).

Una serie de puntos de control verifica la integridad del genoma y, al percibir daños al ADN, estos "puntos de control de daños al ADN" bloquean el avance de progreso del ciclo celular en las fases G_1 y G_2, y aminoran el progreso durante la fase S. O'Connor, *Cancer Surveys*, 29, 151-182 (1997); Hartwell et al., *Science*, 266, 1821-1828 (1994). Esto permite que los procedimientos de reparación del ADN

terminen su tarea antes de que ocurra la duplicación del genoma y la subsecuente formación de una nueva célula hija de este material genético. Es significativo que el gene más comúnmente mutable en el cáncer humano, el gene supresor de tumores p53, produce en el punto de control una proteína contra daños al ADN que bloquea el avance del ciclo celular en la fase G_1, o produce apoptosis (muerte programada de células) en seguimiento a daños al ADN. Hartwell et al., *Science*, 266, 1821-1828 (1994). El supresor de tumores p53 también ha mostrado que fortalece la actividad del punto de control de daños al ADN en la fase G_2 del ciclo celular. Véase, por ej.., Bunz et al., *Science*, 282, 1497-1501 (1998); Winters et al., *Oncogene*, 17, 673-684 (1998); Thompson, *Oncogene*, 15, 3025-3035 (1997).

Dada la naturaleza importante de la ruta del supresor de tumores p53 en el cáncer humano, mucho se ha intentado lograr intervenciones terapéuticas que utilizan la vulnerabilidad del cáncer con células defectuosas p53. Una vulnerabilidad aparente está en el funcionamiento del punto de control G_2 de cáncer de las células defectuosas p53. Las células de cáncer, debido a su carencia de punto de control de G_1 son especialmente vulnerables a la eliminación de la última barrera que las protege contra los efectos destructores de cáncer de los agentes dañinos al ADN: el punto de control G_2. El punto de control G_2 es regulado por un sistema de control que se ha conservado desde los hongos hasta los seres humanos. En este antiguo sistema lo importante es una quinasa, CHK1, que transduce señales del complejo sensor de daños al ADN para inhibir la activación de la ciclina B/Cdc2 quinasa, la que promueve el ingreso mitótico. Véase, por ej., Peng et al., *Science*, 277, 1501-1505 (1997); Sánchez et al., *Science*, 277, 1497-1501 (1997). Se ha mostrado que la

desactivación de CHK1 elimina la detención de G_2 producida tanto por daños a ADN causados por otros agentes anticancerosos o por daño endógeno al ADN, y también como resultado de destrucción preferencial de las resultantes células defectuosas del punto de control. Véase, por ej., Nurse, *Cell*, 91, 865-867 (1997); Weinert, *Science*, 277, 1450-1451 (1997); Walworth et al., *Nature*, 363, 368-371 (1993); y Al-Khodairy et al., *Molec. Biol. Cell*, 5, 147-160 (1994).

La manipulación selectiva del punto de control en células cancerosas podría brindar una más amplia utilización en regímenes quimioterapéuticos y de radioterapia y puede, además, ofrecer una señal común de "inestabilidad genómica" del cáncer humano para ser usado en forma selectiva para la destrucción de células cancerosas. Varios factores colocan al CHK1 en posición de importancia en el punto de control de daños al ADN. La elucidación de los inhibidores de ésta y de otras quinasas funcionalmente relacionadas, como la Cds1/CHK2, una quinasa recientemente descubierta, para que colabore con CHK1 en la regulación del progreso de la fase S (véase Zeng et al., *Nature*, 395, 507-510 (1998); Matsuoka, *Science*, 282, 1893-1897 (1998)), podría proporcionar nuevas y valiosas entidades terapéuticas para el tratamiento del cáncer.

Las tirosinquinasas pueden ser del tipo receptor (con tres transmembranas extracelulares y dominios intracelulares), o del tipo no receptor (totalmente intracelular). Se cree que por lo menos una de las proteínas tirosinquinasas no receptoras, por ejemplo la LCK, interviene en la transducción a las células T, de una señal proveniente de la interacción de una proteína de superficie celular (Cd4) con un anticuerpo Cd4 de vínculo cruzado. Un análisis más detallado de células

tirosinquinasas no receptoras lo proporciona Bolen en *Oncogene*, 8, 2025-2031 (1993) y se incorpora aquí como referencia.

Además de las arriba identificadas proteinquinasas, hay muchas otras proteinquinasas que se consideran como objetivo terapéutico, y numerosas publicaciones señalan a inhibidores de actividad quinásica, tal como se puede ver en los siguientes: McMahon et al., *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 1, 131-146 (1998); Strawn et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 7, 553-573 (1998).

Sin embargo, se necesitan todavía inhibidores eficaces de proteinquinasas. Además, tal como lo entienden los expertos en la materia, es deseable que los inhibidores de quinasa posean características tanto de afinidad con la quinasa objetivo, como alta selectividad contra otras proteinquinasas.

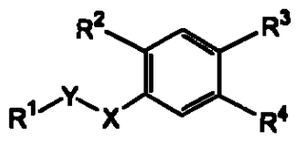
COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

Consecuentemente, un objetivo de la invención es descubrir inhibidores potentes de proteinquinasas. Otro objetivo es descubrir inhibidores eficaces de quinasas, que tengan fuerte y selectiva afinidad con una quinasa específica.

Estos y otros objetivos de la invención, que serán aparentes en las siguientes descripciones, se han logrado por medio del descubrimiento de compuestos amida, prodrogas farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, y sus sales farmacéuticamente aceptables (a tales compuestos, prodrogas, metabolitos y sales conjuntamente se les denomina "agentes") que se describen más adelante, los que modulan o inhiben la actividad de las proteinquinasas. Las composiciones farmacéuticas que contienen estos agentes son útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por la actividad quinásica, como el cáncer, y otros estados de

enfermedad asociados con angiogénesis indeseada o con proliferación celular, como retinopatía diabética, glaucoma neovascular, artritis reumatoide y psoriasis. Además, los agentes tienen propiedades ventajosas relacionadas con la modulación o inhibición de la actividad quinásica asociada con VEGF-R, FGF-R, complejos CDK, CHK-1, TEK y LCK.

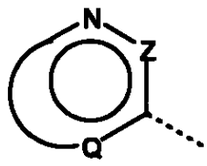
En forma general, el invento está relacionado a compuestos de la fórmula I:



I

Donde:

R^1 es una porción de la fórmula



donde

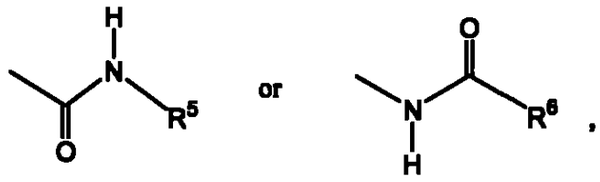
Z es CH o NH, y Q es una porción tal que R^1 es un heteroalquilo monocíclico o bicíclico sustituido o no sustituido que tiene por lo menos dos átomos de carbono en el sistema anular heteroarilo;

X es seleccionada de CH_2, O, S, y NH;

Y es seleccionada de CH_2, O, y S, siempre que por lo menos, ya X o Y sea CH_2, o que X y Y juntos enlazados formen un ciclopropilo;

R^2 y R^3 son independientemente seleccionados de hidrógeno, metilo, halógeno, trifluorometilo, y ciano; y

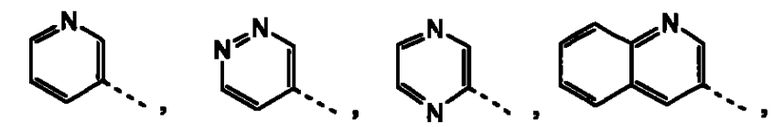
R^4 es

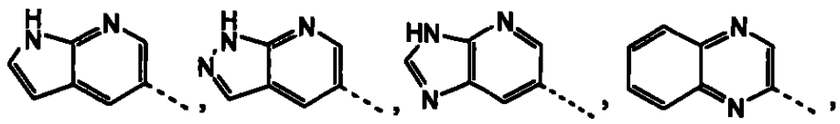


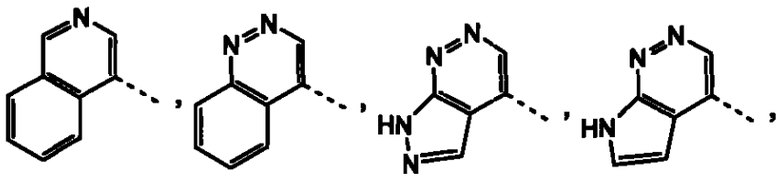
donde R^5 es un arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, O-R^7, NR^8R^9, alquilo C_1-C_8, o un grupo heterocicloalquilo monocíclico, R^6 es un arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquenilo, O-R^7, C(O)R^7, NR^8R^9, alquilo C_2-C_8, o un grupo heterocicloalquilo monocíclico, donde R^7 es un alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, R^8 es hidrógeno o un alquilo sustituido o no sustituido, y R^9 es un alquilo sustituido o no sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo.

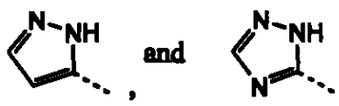
El invento también está dirigido a prodrogas farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I. También se describen métodos favorables para hacer compuestos de la fórmula I.

En una realización general preferente, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I donde R^1 es un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de:








and

;

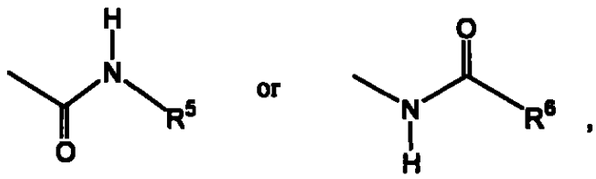
donde

X es seleccionada de CH_2, O, y S;

Y es seleccionada de CH_2 y S, siempre que por lo menos X o Y sea CH_2;

R^2 y R^3 son independientemente seleccionados de hidrógeno, metilo, flúor y cloro; y

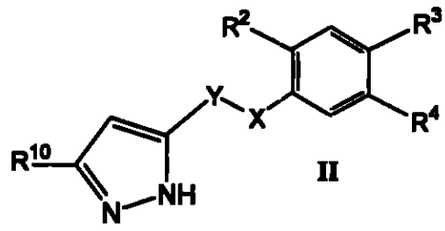
R^4 es


or

,

donde R^5 es un arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, O-R^7, NR^8R^9, alquilo C_1-C_8, o un grupo heterocicloalquilo monocíclico, R^6 es un arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquenilo, O-R^7, $C(O)R^7$, NR^8R^9, alquilo C_2-C_8, o un grupo heterocicloalquilo monocíclico, donde R^7 es un alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, R^8 es hidrógeno o un alquilo sustituido o no sustituido, y R^9 es un alquilo sustituido o no sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo.

Especialmente preferentes son los compuestos de la fórmula II,



II

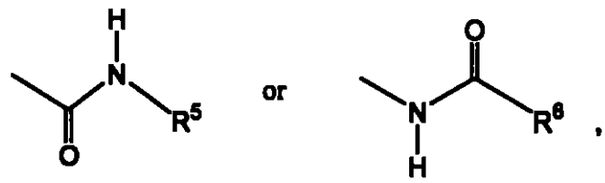
donde:

X es seleccionada de CH_2, O, y S;

Y es seleccionada de CH_2 y S, siempre que por lo menos X o Y sean CH_2;

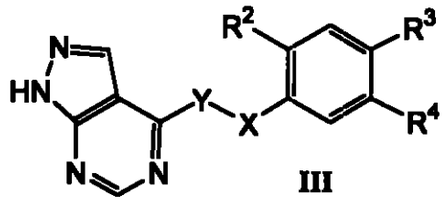
R^2 y R^3 son independientemente seleccionados de hidrógeno, metilo, flúor, y cloro;

R^4 es



donde R^5 y R^6 son cada uno independientemente un arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos; y R^{10} es un alquenilo sustituido o no sustituido, arilo, heteroarilo, o NHR^9, donde R^9 es un alquilo sustituido o no sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo.

En otra realización, este invento se dirige a los compuestos de la Fórmula III:



III

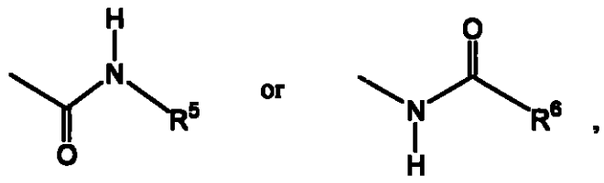
donde:

X es seleccionada de CH_2, O, S, y NH;

Y es seleccionada de CH_2, O, y S, siempre que por lo menos X o Y sean CH_2, o X y Y juntos formen un ciclopropilo;

R^2 y R^3 son independientemente seleccionados de hidrógeno, metilo, halógeno, trifluorometilo, y ciano; y

R^4 es



donde R^5 es un aril sustituido o no sustituido, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, O-R^7, NR^8R^9, alquilo C_1-C_8, o un grupo heterocicloalquilo monocíclico, R^6 es un aril no sustituido o sustituido, heteroaril, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquenilo, O-R^7, C(O)R^7, NR^8R^9, alquilo C_2-C_8, o un grupo heterocicloalquilo monocíclico, donde R^7 es un alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, R^8 es hidrógeno o un alquilo sustituido o no sustituido, y R^9 es alquilo sustituido o no sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo; y sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus prodrogas farmacéuticamente aceptables.

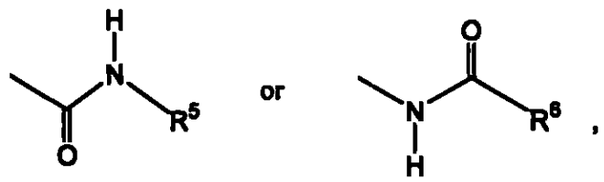
En realizaciones preferentes de los compuestos de la fórmula III:

X es seleccionada de CH_2, O, y S;

Y es seleccionada de CH_2 y S, siempre que por lo menos uno de X o Y es CH_2;

R^2 y R^3 son independientemente seleccionados de hidrógeno, metilo, flúor, y cloro; y

R^4 es



donde R^5 y R^6 son cada uno independientemente aril o heteroaril sustituido o no sustituido.

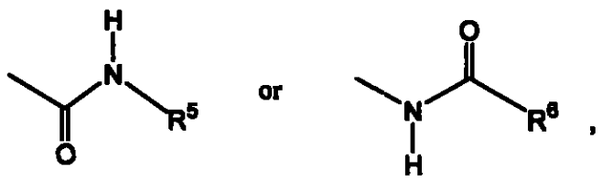
Los compuestos de la Fórmula III son especialmente preferentes, cuando:

X es CH_2;

Y es S;

R^2 y R^3 son independientemente seleccionados de hidrógeno, metilo, flúor, y cloro; y

R^4 es



donde R^5 y R^6 es cada uno arilo o heteroarilo independientemente sustituidos o no sustituidos

El invento también se refiere a un método para modular o inhibir la actividad quinásica de VEGF-R, FGF-R, un complejo CDK, CHK-1, TEK, o LCK por medio de la administración de un compuesto de la Fórmula I, II o III, o de una prodroga farmacéuticamente aceptable, metabolitos farmacéuticamente activos, o sus sales

farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, los compuestos de esta invención deben tener actividad quinásica, o sea que poseen actividad significativa contra una quinasa específica mientras que poseen menor, o mínima, actividad contra una distinta quinasa. En una realización preferente de la invención, los compuestos de esta invención son los de la Fórmula I, II o III que poseen una potencia sustancialmente más alta contra la tirosinquinasa receptora de VEGF que contra la tirosinquinasa receptora de LCK. La invención también se refiere a métodos para modular la actividad de la tirosinquinasa receptora de VEGF sin modular significativamente la actividad de la tirosinquinasa receptora de LCK.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas, cada una de las cuales contiene: una cantidad efectiva de un agente seleccionado de la Fórmula I, II o III, y sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, y sus prodrogas farmacéuticamente aceptables; y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable para ese agente. Además, la invención provee métodos para el tratamiento del cáncer y de otras enfermedades asociadas con la angiogénesis indeseada o con la proliferación celular, incluyendo la administración de cantidades eficaces de estos agentes a un paciente que requiere tal tratamiento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN Y SUS REALIZACIONES PREFERENTES.

Los compuestos del invento de la Fórmula I, II o III son útiles para intervenir en la actividad de las proteinquinasas. Más particularmente, los compuestos son útiles como agentes contra la angiogénesis y como agentes para modular o inhibir la actividad de las proteinquinasas, y así proporcionar tratamiento contra el cáncer u

otras enfermedades asociadas con la proliferación celular causada por las proteinquinasas.

El término "alquilo" tal como se usa aquí se refiere a grupos alquilo de cadena recta o ramificada que tienen de uno a doce átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo, y similares. El término "alquenilo" se refiere a grupos alquenilos de cadena recta o ramificada que tienen de dos a doce átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenilos incluyen prop-2-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metilprop-2-enilo, hex-2-enilo, y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a carbociclos saturados o no saturados que tienen de tres a doce átomos de carbono, incluyendo estructuras cicloalquílicas bicíclicas o tricíclicas. Cicloalquilos apropiados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

Un grupo "heterocicloalquilo" quiere significar un radical monocíclico saturado o no saturado que contiene átomos de carbono, preferiblemente 4 ó 5 átomos de carbono anulares, y por lo menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los términos "arilo" (Ar) y "heteroarilo" se refieren a estructuras anulares no saturadas monocíclicas y policíclicas o aromáticas, con "arilo" refiriéndose a aquellas que son carbociclos y "heteroarilo" refiriéndose a las que son heterociclos. Ejemplos de estructuras anulares aromáticas incluyen fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, piridinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1-H-tetrazol-5-il, indolilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo (tianaftenilo), y similares. Éstos pueden ser opcionalmente

sustituidos por uno o más sustituyentes apropiados, por ejemplo, por un sustituyente seleccionado de halógeno (F, Cl, Br o I); alquilo inferior; OH; NO_2; CN; CO_2H; O-alquilo inferior; arilo; arilo-alquilo inferior; CO_2CH_3; $CONH_2$; OCH_2CONH_2; NH_2; SO_2NH_2; $OCHF_2$; CF_3; OCF_3; y similares. Éstos también pueden ser opcionalmente sustituidos por una estructura anular fundida o puente, por ejemplo OCH_2-O.

El término "alcoxi" quiere significar el radical –O-alquilo. Ejemplos ilustrativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, y similares.

El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo. El término "halo" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

En general, las varias partes o grupos funcionales de las variables de las fórmulas pueden ser opcionalmente sustituidas por uno o más sustituyentes apropiados. Ejemplos de sustituyentes incluyen un halógeno (F, Cl, Br, o I), alquilo inferior, -OH, -NO_2, -CN, -CO_2H, -O-alquilo inferior, -arilo, -aril-alquilo inferior, -CO_2CH_3, -$CONH_2$, -OCH_2CONH_2, -NH_2, -SO_2NH_2, haloalquilo (por ej., -CF_3, -CH_2CF_3), -O-haloalquilo (por ej., -OCF_3, -$OCHF_2$), y similares.

Se entiende que los compuestos de la Fórmula I, II o III pueden exhibir el fenómeno de tautomerismo y que los diagramas de las fórmulas dentro de esta especificación pueden representar sólo una de las formas tautoméricas. Debe entenderse que la invención comprende cualquier forma tautomérica que modula o inhibe la actividad quinásica y que no es limitada a solamente una de las formas tautoméricas representadas por los dibujos utilizados para las fórmulas.

Algunos de los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros solos (o sea, esencialmente libres de otros estereoisómeros),

compuestos racémicos o mixturas de enantiómeros o diastereómeros. Se intenta que todo tal estereoisómero, los racémicos y sus mixturas estén dentro del alcance de esta invención. Preferiblemente, los compuestos de la invención que son ópticamente activos se utilizan en forma ópticamente pura.

Tal como lo entienden los expertos en la materia, un compuesto ópticamente puro que tiene un centro quiral (o sea, un átomo de carbono asimétrico) es uno que consiste esencialmente de uno de dos posibles enantiómeros (o sea, es enantioméricamente puro), y un compuesto ópticamente puro que tiene más de un centro quiral es uno que es ambos, diastoméricamente, y enantioméricamente puro. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se usan en una forma que es por lo menos 90% ópticamente puros, o sea, una forma que contiene por lo menos 90% de un solo isómero (80% de exceso enantiomérico ("e.e.") o exceso diastereomérico ("d.e.")), más preferiblemente por lo menos 95% (90% e.e. o d.e.), aún más preferiblemente por lo menos 97,5% (95% e.e. o d.e.), y lo más preferiblemente por lo menos 99% (98% e.e. o d.e.).

Adicionalmente, se intenta que las fórmulas cubran formas solvatadas y no solvatadas de las estructuras identificadas. Por ejemplo, la Fórmula I incluye compuestos de la estructura indicada en ambas formas, hidratada y no hidratada. Otros ejemplos de solvatos incluyen estructuras en combinación con isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.

Además de los compuestos de la Fórmula I, II y III, la invención incluye prodrogas farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

Una "prodroga farmacéuticamente aceptable" es un compuesto que bajo condiciones fisiológicas o por solvólisis se puede convertir en el compuesto especificado o en una sal farmacéuticamente aceptable de ese compuesto.

Por un "metabolito farmacéuticamente activo" se intenta significar un producto farmacológicamente activo producido por medio de metabolismo dentro de un compuesto específico o de su sal. Se pueden identificar los metabolitos de un compuesto utilizando técnicas de rutina conocidas a los entendidos en la materia y sus actividades se pueden determinar por medio de pruebas tales como se describen en este documento.

Por una "sal farmacéuticamente aceptable" se intenta significar una sal que mantiene la eficacia de los ácidos libres y bases del compuesto especificado y que no es biológicamente, o de otra forma, indeseable. Un compuesto de la invención puede ser suficientemente ácido, suficientemente base, o ambos grupos funcionales y, por lo tanto, reaccionar con un número de bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales preparadas por reacción de los compuestos de esta invención con un mineral o ácido orgánico o una base inorgánica, como sales que incluyen sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenfosfatos, dihidrogenfosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexina-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilensulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos,

fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metano-sulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, y mandelatos.

Si el compuesto de la invención es una base, la deseada sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar por cualquier método conocido a los especialistas, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, como ácido clorhídrico, ácido hidrobrómico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, como el ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido piróvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como el ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido alfa-hidroxi como el ácido cítrico o ácido tartárico, un amino ácido, como el ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, como el ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, como el ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la deseada sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar por cualquier método apropiado, por ejemplo, tratando el ácido libre con una base inorgánica u orgánica, como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal térreo, o similares. Ejemplos ilustrativos de sales apropiadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, como la glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias secundarias y terciarias, y aminas cíclicas como la piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas del sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

En el caso de agentes que son sólidos, los expertos en la materia entienden que los compuestos de la invención y las sales pueden existir en diferentes formas de cristales o polimórficas, todas las cuales se intenta que estén dentro del alcance de este invento y las fórmulas especificadas.

Se pueden utilizar cantidades terapéuticamente efectivas de agentes de la invención para tratar enfermedades causadas por la modulación o regulación de proteinquinasas. Por una "cantidad efectiva" o "cantidad eficaz" se quiere significar la cantidad de un agente que, cuando se le administra a un mamífero que necesita tal tratamiento, es suficiente para efectuar el tratamiento de una enfermedad causada por la actividad de una o más proteinquinasas como las tirosinquinasas. Consecuentemente, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, sal metabolito activo o su prodroga es una cantidad suficiente para modular, regular, o inhibir la actividad de una o más proteinquinasas en forma que la condición de la enfermedad que es causada por esa actividad es reducida o aliviada.

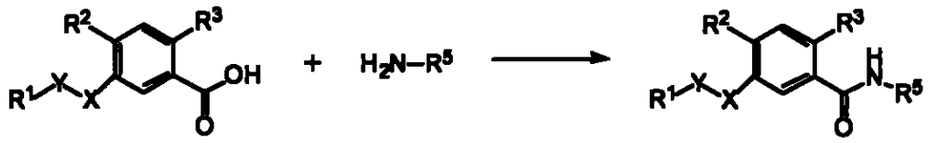
La cantidad de un cierto agente que corresponda a dicha cantidad varía dependiendo de factores como el compuesto específico, el estado de la enfermedad y su severidad, la identidad (peso, por ej.), del mamífero que requiere tratamiento, pero puede sin embargo ser determinada rutinariamente por un experto en la materia. Por "tratar" o "tratamiento" se quiere significar por lo menos la mitigación de un estado de enfermedad en un mamífero, como un ser humano que está afectado, por lo menos parcialmente, por la actividad de una o más proteinquinasas, como las tirosinquinasas, e incluye: prevenir la condición de enfermedad en un mamífero, particularmente cuando se encuentra que el mamífero está predispuesto a contraer la enfermedad pero todavía no se le ha

diagnosticado como que la tiene; modular o inhibir el estado de enfermedad; o aliviar la condición de enfermedad.

Los agentes de la invención se pueden preparar utilizando rutas de reacción y esquemas de síntesis descritos a continuación, empleando las técnicas a disposición de los entendidos utilizando materiales que son fácilmente disponibles.

Los compuestos de la fórmula I donde R^4 es $CONHR^5$ se pueden preparar como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1

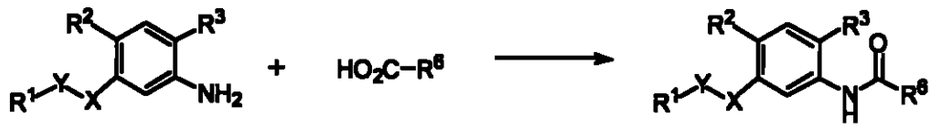


IV V I (R^4 = $CONHR^5$)

Tal como se muestra en el Esquema 1, los ácidos carboxílicos de la fórmula IV se enlazan con las aminas de la fórmula V para rendir los compuestos de la fórmula I (R^4 = $CONHR^5$). El enlace se puede realizar empleando varios reactivos péptidos de enlace, por ejemplo 1-etilo-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida·HCl (EDC), *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU), o benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato (PyBop), en solventes apróticos polares, como N, N-dimetilforamida (DMF) o diclorometano. Alternativamente, el ácido IV se puede primero convertir en un cloruro ácido por medio de tratamiento con, por ejemplo, cloruro oxalilo o cloruro tionilo y luego, sin purificación, reaccionarlo con aminas de la fórmula V para dar compuestos de la fórmula I (R^4 = $CONHR^5$).

Los compuestos de la fórmula I donde R^4 es $NHCOR^6$ se pueden preparar como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2

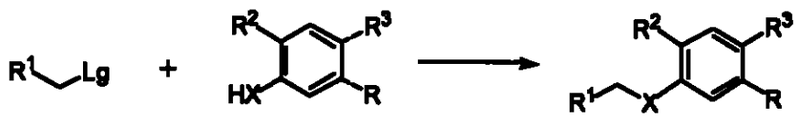


VI VII I ($R^4 = NHCOR^6$)

Los ácidos carboxílicos de la fórmula VII se enlazan con las aminas de la fórmula VI para rendir compuestos de la fórmula I ($R^4 = NHCOR^6$). El enlace se puede realizar empleando varios reactivos péptidos de enlace, por ejemplo EDC, HATU, o PyBop en solventes polares apróticos, como DMF o diclorometano. Alternativamente, el ácido VII se puede primero convertir en un cloruro ácido por medio de tratamiento con, por ejemplo, cloruro oxalilo o cloruro tionilo y luego, sin purificación, reaccionarlo con aminas de la fórmula VI para dar compuestos de la fórmula I ($R^4 = NHCOR^6$).

Los compuestos de la fórmula I-a se pueden preparar por medio de la reacción mostrada en el Esquema 3.

Esquema 3



VIII IX X = O, S, NH

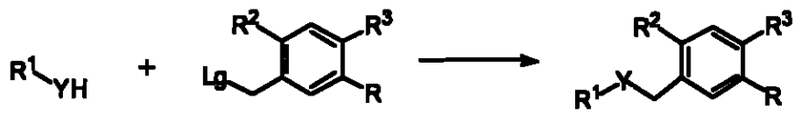
I-a: $R = R^4$
IV-a: $R = CO_2R^{11}$
VI-a: $R = NH_2$

Los compuestos de la fórmula IX ($R=R^4$) se tratan con compuestos de la fórmula VIII, donde Lg es un grupo accesorio apropiado como cloruro, bromuro, o mesilato, en un solvente aprótico dipolar como la acetona, DMF, o DMSO, en presencia de una base

apropiada, como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro sódico, y similares, para rendir, después de trabajo de extracción y purificación convencional, compuestos de la fórmula I-a. Alternativamente, esta reacción se puede realizar en la misma forma con compuestos de la fórmula XI (R = CO_2R^{11}, donde R^{11} es hidrógeno o un grupo protector ácido carboxílico apropiado, como metilo, etilo o bencilo) para dar compuestos de la fórmula IV-a. Adicionalmente, la reacción realizada con compuestos de la fórmula IX (R = NH_2) proporciona compuestos de la fórmula VI-a.

Los compuestos de la fórmula I-b se pueden preparar por medio de la reacción mostrada en el Esquema 4.

Esquema 4



X

Y = O, S

XI

I-b: R = R^4

IV-b: R = CO_2R^{11}

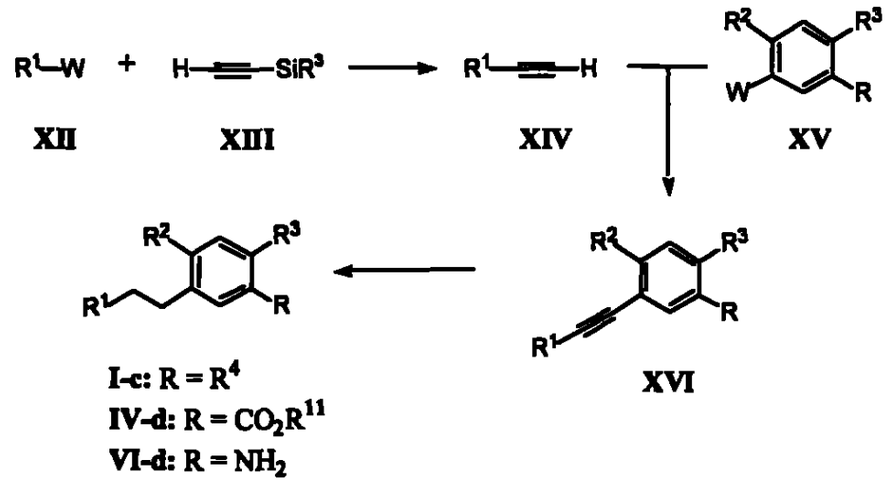
VI-b: R = NH_2

Los compuestos de la fórmula XI (R=R^4), donde Lg es un grupo accesorio apropiado, como cloruro, bromuro, o mesilato, se tratan con compuestos de la fórmula X en un solvente aprótico dipolar como la acetona, DMF, o DMSO, en presencia de una base apropiada, como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro sódico, y similares, para rendir, después de trabajo de extracción y purificación convencional, compuestos de la fórmula I-b. Alternativamente, esta reacción se puede realizar en la misma forma con compuestos de la fórmula XI (R = CO_2R^{11}, donde R^{11} es hidrógeno o un grupo protector ácido carboxílico apropiado, como metilo, etilo o bencilo) para dar compuestos de la

fórmula IV-b. Adicionalmente, la reacción realizada con compuestos de la fórmula IX (R = NH_2) proporciona compuestos de la fórmula VI-b.

Los compuestos de la fórmula I-c se pueden preparar por medio de la reacción mostrada en el Esquema 5.

Esquema 5

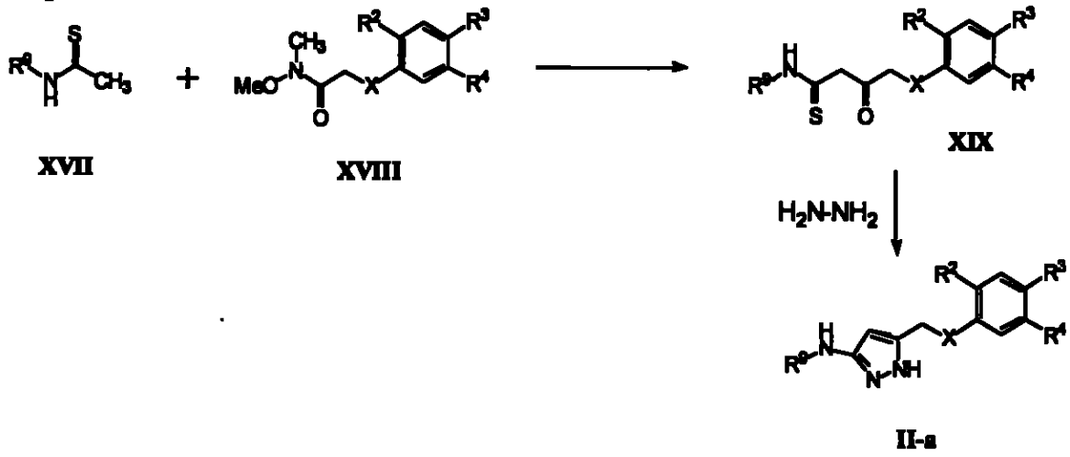


Los compuestos de la fórmula XII, donde W es un grupo apropiado que puede participar en una reacción de enlace catalizada por paladio tal como bromuro, yoduro, o triflato, están capacitados para reaccionar con acetilenos de la fórmula XIII en presencia de un catalista de paladio apropiado, como diclorobis(trifenilfosfina)paladio, y un catalista de cobre, como yoduro cuproso, en presencia de una base apropiada, como piperidina, trietilamina o diisopropiletilamina, en un solvente aprótico, como THF o DMF, a una temperatura entre 25°C y 125°C, por entre 1 y 24 horas. Después del trabajo de extracción y purificación convencional se efectúa la remoción del grupo sililo protector con, por ejemplo, ya sea fluoruro tetrabutilamonio en THF o hidróxido de sodio en metanol para rendir compuestos de la fórmula XIV.

Bajo condiciones catalizadas de enlace similares a las arriba descritas, los compuestos de la fórmula XV se pueden reaccionar con los de la fórmula XIV para rendir compuestos de la fórmula XVI. La hidrogenación catalítica de los alquinos de la fórmula XVI proporcionan compuestos de la fórmula I-c después de filtración y purificación convencional. Las condiciones catalíticas típicas incluyen catalizadores como paladio, rodio, preferiblemente paladio-en-carbono, en un solvente apropiado como alcoholes C_1-C_4, preferiblemente etanol.

Los compuestos de la fórmula II-a se pueden preparar como se muestra en el Esquema 6. Las tioamidas de la fórmula XVII se tratan con dos equivalentes molares de una base fuerte apropiada, como n-butilitio o diisopropilamida de litio, en un solvente apropiado, como THF, de –78°C a 0°C para rendir una solución de dianión tioamida, que a continuación se trata con menor o igual cantidad de 0,5 equivalentes molares de compuestos de la fórmula XVIII. El trabajo acuoso convencional y purificación da entonces compuestos de la fórmula XIX, que luego de tratamiento con hidrazina,

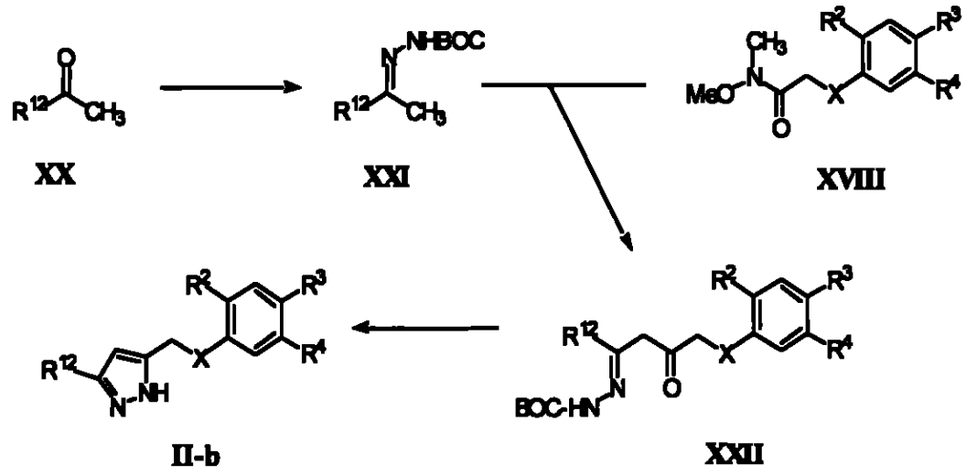
Esquema 6



preferiblemente en presencia de ácido acético, en etanol de 0°C a 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente, da compuestos de la fórmula II-a

Se pueden preparar compuestos de la fórmula II-b como se muestra en el Esquema 7. Las cetonas de la fórmula XX, donde R^{12} es alquenilo sustituido o no sustituido, arilo, o heteroarilo, se convierten en hidrazonas de la fórmula XXI por medio de tratamiento con t-butil carbazato y ácido acético en etanol. El tratamiento de hidrazonas de la fórmula XXI con dos equivalentes molares de una base fuerte, como n-butilitio o diisopropilamida de litio, en un solvente apropiado, como THF, de –78°C a 0°C genera una solución de dianión hidrazona, que a continuación se trata con menor o igual cantidad de 0,5 equivalentes molares de compuestos de la fórmula XVIII.

Esquema 7



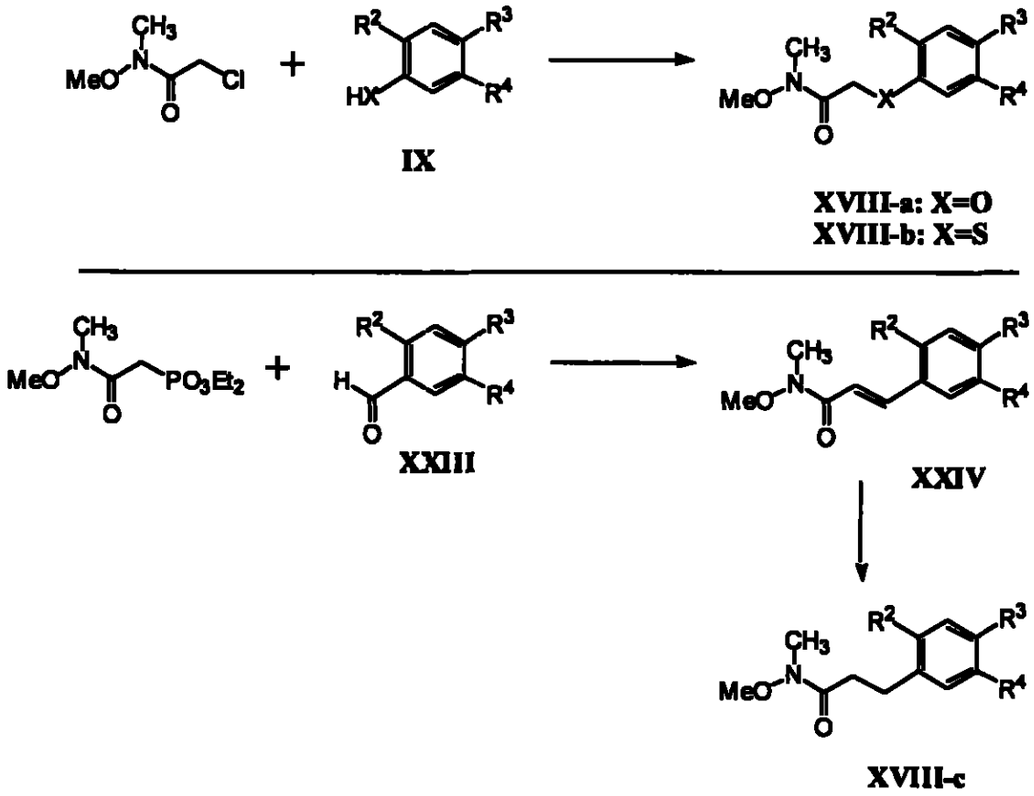
El trabajo acuoso convencional y purificación da entonces compuestos de la fórmula XXII, que luego de tratamiento con un ácido apropiado, como ácido trifluoroacético, da compuestos de la fórmula II-b

Los compuestos de la fórmula XVIII se preparan como se muestra en el Esquema 8. Consecuentemente, los compuestos de la fórmula XVIII-a y XVIII-b se preparan por medio de la alquilación de compuestos de la fórmula IX con N-metoxi-N-metil

cloroacetamida en forma similar a la mostrada en el Esquema 3, más arriba. Los compuestos de la fórmula XVIII-c se pueden preparar por medio de (1) reacción de aldehídos de la fórmula XXIII con el anión derivado de N-metoxi-N-metil trietilfosfonoacetamida para rendir amidas de la fórmula XXIV, y (2) reducción de compuestos de la fórmula XXIV con, por ejemplo, hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono para dar compuestos de la fórmula XVIII-c.

Se pueden preparar otros compuestos de la Fórmula I, II y III en forma análoga a los procedimientos generales descritos más arriba o a los procedimientos detallados descritos en los ejemplos de este documento.

Esquema 8



Se puede mejorar la afinidad de los compuestos de la invención con un receptor proporcionando múltiples copias del ligando en cercana proximidad, preferiblemente por medio del uso de andamiaje proporcionado por una forma de portador. Se ha mostrado que el proveer tales compuestos de numerosas valencias con distancia óptima entre las partes mejora inmensamente la unión al receptor. Véase, por ej., Lee et al., *Biochem*, 23, 4255 (1984). La multivalencia y los espacios se pueden controlar seleccionando una forma de apropiado portador o unidades de enlace. Tales elementos incluyen apoyos moleculares que contienen una multiplicidad de grupos funcionales que se pueden reaccionar con grupos funcionales asociados con los compuestos de la invención. Naturalmente, se pueden usar una variedad de portadores, incluyendo proteínas como BSA o HAS, una variedad de péptidos incluyendo, por ejemplo, pentapéptidos, decapéptidos, pentadecapéptidos, y similares. Los péptidos o proteínas pueden contener el deseado número de residuos aminoácidos que contienen grupos amino libres en sus cadenas laterales; sin embargo, para obtener enlaces estables también se pueden utilizar otros grupos funcionales, como grupos sulfhidrilos o hidroxilos.

Son deseables los compuestos que regulan, modulan o inhiben con potencia a la actividad de proteinquinasa asociada con receptores VEGF, FGF, complejos CDK, TEK, CHK-1, y LCK, entre otros, y que inhiben la angiogénesis o proliferación celular y es una de las realizaciones preferentes de esta invención. Esta invención también se dirige a métodos para modular o inhibir la actividad proteinquinásica, por ejemplo en tejidos de mamíferos, por medio de la administración de un agente de la invención. La actividad de los compuestos de la invención como moduladores de actividad proteinquinásica, como la actividad de quinasas, se puede medir por

cualquiera de los métodos disponibles a los expertos en la materia, incluyendo pruebas *in vivo* o *in vitro*. Ejemplos de pruebas apropiadas para medición de la actividad incluyen las descritas en Parast C. et al., *BioChemistry*, 37, 16788-16801 (1998); Jeffrey et al., *Nature*, 376, 313-320 (1995); Publicación Internacional WIPO No. WO 97/34876; y Publicación Internacional WIPO No. WO 96/14843. Estas propiedades se pueden probar, por ejemplo, utilizando uno o más de los procedimientos para pruebas biológicas expuestos en los ejemplos a continuación.

Los agentes activos de la invención se pueden formular como las composiciones farmacéuticas que se describen más abajo. Las composiciones farmacéuticas de esta invención contienen una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II o III para modular, regular o inhibir, y un portador o diluyente inerte farmacéuticamente aceptable. En una realización de las composiciones farmacéuticas, se proveen niveles eficaces de los agentes de la invención para proporcionar beneficios terapéuticos de modulación de proteinquinasas. Por "niveles eficaces" se quiere significar niveles a los que los efectos de las proteinquinasas son, cuando menos, controlados. Estas composiciones se preparan en forma de dosis únicas apropiadas para la forma de su administración, por ej., administración por vía parenteral u oral.

Un agente de la invención se administra en forma de dosis convencional preparada combinando una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente (por ej., un compuesto de la Fórmula I) como ingrediente activo con portadores o diluyentes farmacéuticamente apropiados de acuerdo con procedimientos convencionales. Estos

procedimientos pueden incluir mixtura, granulación y compresión o disolución de ingredientes como sea apropiado para la preparación deseada.

El portador farmacéutico empleado puede ser sólido o líquido. Ejemplos de portadores sólidos son lactosa, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábica, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Ejemplos de portadores líquidos son jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, agua y similares. Igualmente, el portador o diluyente puede incluir materiales de liberación retardada o de efecto retardado conocidos a los especialistas, como glicerol monoestearato o gliceril diestearato solo o con cera, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilmetacrilato y similares.

Se pueden emplear una variedad de formas farmacéuticas. Por lo tanto, si se utiliza un portador sólido, la preparación puede ser en forma de tabletas, dentro de cápsulas de gelatina dura en forma de polvo o en forma de pellets o en forma de pastillas o *lozenges*. La cantidad de portador sólido puede variar, pero generalmente será de 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se usa un portador líquido, la preparación será en forma de jarabe, emulsión, cápsulas de gelatina blanda, solución estéril inyectable o suspensión en una ampolleta o frasco o suspensión en líquido no acuoso.

Para obtener una forma de dosis estable soluble en agua, se disuelve una sal farmacéuticamente aceptable de un agente de la invención en una solución acuosa de un ácido orgánico o inorgánico, tal como una solución a 0,3M de ácido succínico o ácido cítrico. Si no hay disponible una forma de sal soluble, el agente se puede disolver en un cosolvente apropiado o combinación de cosolventes. Ejemplos de cosolventes apropiados incluyen, pero no están limitados a, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, polisorbato 80, glicerina y otros similares, en concentraciones de 0 a 60% del volumen total. En un

ejemplo de realización, un compuesto de la Fórmula I se disuelve en DMSO y se diluye con agua. La composición también puede ser en forma de una solución de sal del ingrediente activo en un vehículo apropiado como agua, o una solución salina isotónica o de dextrosa.

Se podrá apreciar que las dosis reales de los agentes que se usan en las composiciones del invento varían de acuerdo con el complejo que se utiliza, la específica composición formulada, el modo de administración y el lugar específico, el organismo receptor y la enfermedad que se trata. Las dosis óptimas para un específico juego de condiciones las pueden determinar los expertos en la materia, usando pruebas convencionales de determinación de dosis conociendo los datos experimentales del agente. Para la administración oral, un ejemplo de dosis diaria generalmente empleada es de entre 0,001 a 1000 mg/k de peso corporal, más preferiblemente de 0,001 a aproximadamente 50 mg/k de peso corporal con cursos de tratamiento repetidos a intervalos apropiados. La administración de prodrogas típicamente se dosifica a niveles de peso que son químicamente equivalentes a los niveles de peso de la forma totalmente activa.

Se pueden manufacturar composiciones del invento en formas generalmente conocidas para preparar composiciones farmacéuticas, por ej., usando técnicas convencionales tales como mezclar, disolver, granular, hacer grageas, pulverizar, emulsificar, encapsular, envolver o liofilizar. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular en forma convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables, que se pueden seleccionar de excipientes y auxiliares que faciliten el

procesamiento de compuestos activos para hacer preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente.

La formulación apropiada depende de la ruta seleccionada para su administración. Para inyección, los agentes del invento se pueden formular como soluciones acuosas, preferiblemente en agentes amortiguadores compatibles como la solución de Hanks, solución de Ringer's, o un agente salino de amortiguación. Para administración por la vía de membranas mucosas, en la formulación se usan agentes penetrantes apropiados a las barreras a permearse. Tales penetrantes son generalmente conocidos por los entendidos en la materia.

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular fácilmente combinando los compuestos activos con portadores farmacéuticamente aceptables conocidos en la especialidad. Tales portadores permiten que los compuestos del invento se formulen como tabletas, grageas, cápsulas, líquidos, gelatinas, jarabes, semilíquidos, suspensiones y otros similares para ingestión oral por un paciente en tratamiento. Las preparaciones farmacéuticas para administración oral se pueden obtener usando un excipiente mezclado con el ingrediente activo (agente), opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla granular luego de añadir auxiliares apropiados, si se desea, para obtener la masa central de las tabletas o grageas. Los excipientes apropiados incluyen: aditivos como azúcar, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; y preparaciones de celulosa, por ejemplo almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papas, gelatina, goma, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa sódica, o polivinilpirrolidona (PVP). Si

se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes, como polivinilpirrolidona de vínculo cruzado, agar, o ácido algínico o una de sus sales, como alginato sódico.

Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos apropiados. Para este fin, se pueden usar soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábica, polivinilpirrolidona, gel de Carbopol, polietilenglicol, o dióxido de titanio, soluciones de goma laca y solventes orgánicos apropiados o una mezcla de solventes. Se pueden añadir tinturas o pigmentos a las tabletas o grageas como identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de agentes activos.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas tipo push-fit de gelatina, así como cápsulas selladas hechas de gelatina y un plasticizador, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas tipo push-fit pueden incluir los ingredientes activos mezclados con aditivos como lactosa, aglomerantes como almidón, o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas los agentes activos se pueden disolver o suspender en líquidos apropiados, como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Adicionalmente se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración bucal deben ser en dosis apropiadas para tal administración. Para administración por vía oral, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas o pastillas de forma romboide formuladas en la forma convencional.

Para administración intranasal, o por inhalación, los compuestos que se usan de acuerdo con este invento se encuentran convenientemente en forma de rocío aerosol en envases presurizados o nebulizador, que usa un propelente apropiado, por ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetanol, anhídrido

carbónico u otro gas apropiado. En el caso de un aerosol bajo presión la dosis se puede determinar proporcionando una válvula dosificadora que entregue una cantidad específica. Las cápsulas o cartuchos de gelatina para usarse en un inhalador o insuflador u otros así, se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo de compuesto y una base de polvo como lactosa o almidón.

Los compuestos se pueden formular para administración parenteral por inyección, por ej., por inyección intravascular o infusión continua. Las formulaciones para inyectables se presentan en dosis individuales, por ej., en ampolletas o envases multidosis, con preservantes añadidos. Las composiciones pueden tomar la forma de suspensión, solución o emulsión en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación para suspender, estabilizar o dispersar los agentes.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble al agua. Adicionalmente, cuando es apropiado se pueden preparar como inyecciones en suspensión aceitosa. Los solventes o vehículos lipofílicos apropiados incluyen aceites grasos como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos como etiloleato o triglicéridos, o liposomas. Las inyecciones acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrona. Opcionalmente la solución también puede contener estabilizantes apropiados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos y así permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Para administración a los ojos, se presenta un compuesto de la fórmula I, II o III en un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable tal que el compuesto se mantenga

en contacto con la superficie ocular por un período de tiempo suficiente para permitir que el compuesto penetre la región de la córnea y las regiones interiores del ojo incluyendo, por ejemplo, la cámara anterior, cámara posterior, cuerpo vítreo, humor acuoso, humor vítreo, córnea, iris y cilios, lente, coroida y retina, y selera. El vehículo oftálmico farmacéuticamente apropiado puede ser un ungüento, aceite vegetal o un material encapsulante. Un compuesto de la invención también se puede inyectar directamente en el vítreo y el humor acuoso.

Alternativamente, los ingredientes activos pueden ser en forma de polvo para constituirse con un vehículo apropiado, por ej., agua estéril libre de pirógenos, antes de usar. Los compuestos también se pueden formular en composiciones para uso rectal tales como supositorios o enemas de retención, por ej., que contienen bases convencionales de supositorios como mantequilla de cacao u otros glicéridos.

Además de las arriba descritas formulaciones los compuestos también se pueden preparar para acción retardada. Tales formulaciones de efecto retardado se pueden administrar por implantación (por ejemplo subcutánea o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos apropiados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados de solubilidad limitada, por ejemplo, como una sal de solubilidad limitada.

Un portador farmacéutico para compuestos hidrofóbicos es un sistema cosolvente que incluye alcohol bencílico, un surfactante no polar, un polímero orgánico miscible con agua, y una fase acuosa. El sistema cosolvente puede ser un sistema cosolvente VPD. VPD es una solución al 3% de *w/v* alcohol bencílico, 8% *w/v* del polisorbato 80

tensoactivo no polar, y 65% *w/v* polietilenglicol 300, elevado a volumen en etanol absoluto. El sistema cosolvente VPD (VPD:5W) contiene VPD diluido 1:1 en una solución de agua con 5% de dextrosa. Este sistema cosolvente disuelve bien los compuestos hidrofóbicos, y produce mínima toxicidad durante la administración sistémica. Naturalmente, las proporciones del sistema cosolvente se pueden cambiar considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes del cosolvente son varias: por ejemplo, se pueden utilizar otros agentes tensoactivos no polares de baja toxicidad en vez de polisorbato 80; la proporción de polietilenglicol se puede cambiar; se puede reemplazar el polietilenglicol por otros polímeros biocompatibles, por ej., polivinilopirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos se pueden sustituir por dextrosa.

Alternativamente, se pueden emplear otros sistemas para entregar los compuestos farmacéuticos hidrofóbicos. Las liposomas y emulsiones son ejemplos conocidos de vehículos o portadores de drogas hidrófobas. Ciertos solventes orgánicos como el dimetilsulfóxido también se pueden emplear, aunque normalmente a costa de mayor toxicidad. Adicionalmente, los compuestos se pueden entregar usando un sistema de liberación prolongada, tal como matrices semipermeables de polímeros sólidos hidrofóbicos que contienen al agente terapéutico. Se han establecido varios materiales de liberación prolongada que son conocidos por los expertos en la materia. Las cápsulas de liberación prolongada pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos por pocas semanas y hasta por más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden emplear estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

Las composiciones farmacéuticas también pueden contener portadores o excipientes sólidos o de fase gelatinosa. Ejemplos de tales portadores o excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato cálcico, azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros como los polietilenglicoles.

Se pueden proporcionar algunos de los compuestos del invento como sales contraiónicas farmacéuticamente compatibles. Se pueden formar sales farmacéuticamente compatibles con muchos ácidos, incluyendo ácido clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en agua u otros solventes protónicos que las formas de base libre.

La preparación de los compuestos preferentes de este invento se describe en detalle en los ejemplos a continuación, pero el experto reconocerá que las reacciones químicas descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar un número de otros inhibidores de proteinquinasas del invento. Por ejemplo, se puede ejecutar la síntesis de compuestos del invento no mostrados como ejemplo por medio de modificaciones aparentes a los entendidos en la materia, por ej., por medio de la protección apropiada de grupos que interfieren, cambiando a otros reactivos apropiados conocidos en la especialidad, o haciendo modificaciones de las condiciones de los reactivos. Alternativamente, otras reacciones aquí expuestas o conocidas por los entendidos se pueden reconocer como que tienen aplicación para otros compuestos del invento.

EJEMPLOS

En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas son en grados Celsius y todas las partes y porcentajes son por

peso. Los reactivos fueron comprados a Aldrich Chemical Company o a Lancaster Synthesis, Ltd., y se usaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Se compró Tetrahidrofurano (THF) y N, N-dimetilforamida (DMF) a Aldrich en frascos de sello Sure y se usaron en la forma en que se recibieron. Todos los solventes se purificaron usando métodos estándar conocidos por los expertos en la materia, a menos que se indique lo contrario.

Las reacciones que se muestran más abajo se hicieron generalmente bajo presión positiva de argón o nitrógeno o por medio de un tubo de secado a temperatura ambiente (a menos que se indique lo contrario), en solventes anhidros, y las matraces de reacción se acondicionaron con membranas de caucho para la introducción de substratos y reactivos por medio de jeringas. La cristalería se secó en hornos, o al calor. La cromatografía analítica de estratos delgados (TLC) se ejecutó en placas 60 F 254 de gel de sílice con respaldo de vidrio y se eludieron con los debidos porcentajes de solventes (*v/v*), los que se indican cuando es apropiado. Se evaluaron las reacciones por TLC y se dieron por terminadas al consumirse el material inicial.

Se hizo inspección visual de las placas TLC generalmente bajo luz ultravioleta. El trabajo se hizo típicamente duplicando el volumen de la reacción con solvente de la reacción o solvente de la extracción y luego lavando con la indicada solución acuosa utilizando 25% en volumen del volumen de la extracción a menos que se indique lo contrario. Las soluciones del producto se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro antes de filtrarse y evaporar los solventes bajo poca presión en un evaporador giratorio y se les anotó como solventes extraídos *in vacuo*. Se purificaron los productos empleando cromatografía radial o cromatografía "*flash*" por columna (Still et al., *J. Org. Chem.*, 43, 2923 (1978))

ésta última usando gel de sílice tipo *flash* de grado Merck (47-61 μm) y una gel de sílice: porcentaje de material crudo de aproximadamente de 20:1 a 100:1 a menos que se indique lo contrario. Se efectuó la hidrogenólisis bajo la presión indicada en los ejemplos o a presión ambiente.

Se registraron los espectros ^{1}H-NMR en un instrumento funcionando a 300 ó 500 MHz y los espectros ^{13}C-NMR se registraron funcionando a 75 MHz. Se obtuvieron espectros NMR como soluciones $CDCl_3$ (que se indican en ppm), usando cloroformo como estándar de referencia (7,25 ppm y 77,00 ppm) o CD_3OD (3,4 y 4,8 ppm y 49,3 ppm), o internamente tetrametilsilano (0,00 ppm) cuando fuera apropiado. Se usaron otros solventes NMR cuando fue necesario. Cuando se reporta multiplicidad máxima, se usan las siguientes abreviaturas: s (*singlet*), d (*doublet*), t (*triplet*), m (*multiplet*), br (*broadened*), dd (*doublet de doublets*), dt (*doublet de triplets*). Las constantes de acoplamiento, cuando aparecen, se reportan en Hertz (Hz).

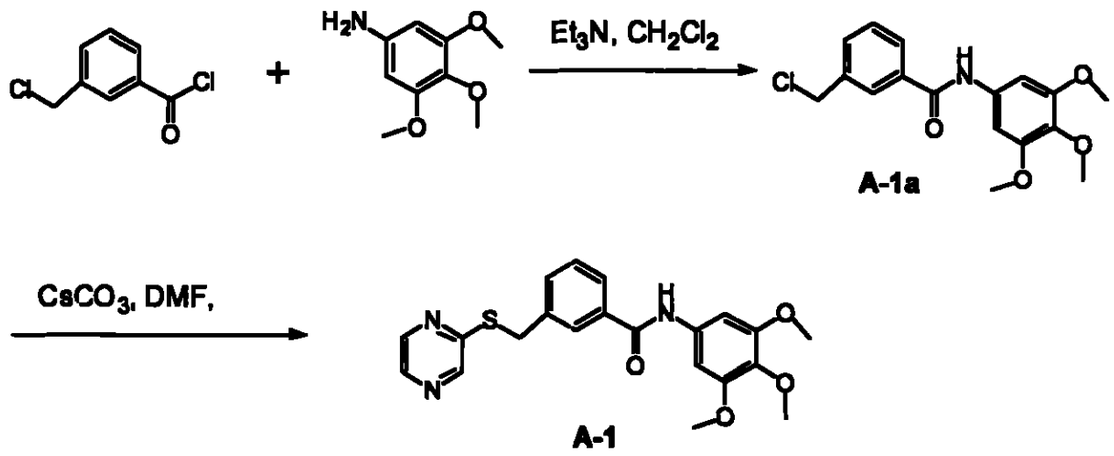
Los espectros infrarrojos (IR) se registran en un espectrómetro Perkin-Elmer FT-IR como aceites puros, como pellets KBr, o como soluciones $CDCl_3$ y, cuando aparecen se reportan en número de ondas (cm^{-1}). Todos los puntos de fusión (mp) son sin corregir.

A menos que se indique lo contrario, las condiciones HPLC son las siguientes: Hypersil ODS Hewlett Packard (5 μm, 125 x 4 mm), 10% acetonitrilo/0,1 M acetato de amonio de 0-2 minutos a 90% acetonitrilo/0,1 M acetato de amonio a 22 minutos, 1,0 mL/minuto, detección a 254 nm.

Se definen como sigue las abreviaturas para reactivos, equipos y técnicas: MTBE (metil t-butil éter); DMSO (dimetilsulfóxido); DIEA (diisopropiletilamina); TEA (trietilamina); AcOH (ácido acético); DMAP (4-(dimetilamino)piridina); EDC (1-etil-3-

(3'-dimetilaminopropil)carbodiimidaHCL); HATU (*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,*N'N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato); HOBt (N-hidroxibenzotriazol); PyBop (benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato; MS (ESI) (Espectrometría de masas por ionización *electrospray*); MS (FAB) (Espectrometría de masas por bombardeo rápido de átomos); HRMS (FAB) (Espectrometría de alta resolución de masas por bombardeo rápido de átomos); HRMS (MALDI) (espectrometría de alta resolución de masas por desorción e ionización asistida por matriz láser); y APCIMS (espectrometría de masas por ionización química bajo presión atmosférica).

Ejemplo A-1: N-(3,4,5-Trimetoxifenil)-3-[(pirazin-2-il)sulfanilmetil]benzamida

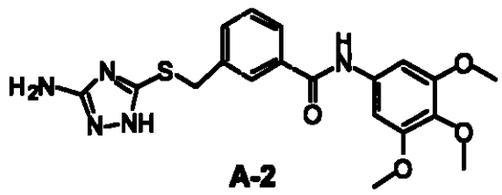


(a) A una solución de 3,4,5-trimetoxianilina (3,0g, 16,4 mmol) y trietilamina (2,5 mL, 18 mmol) en 100 mL de diclorometano a temperatura ambiente se añadió por medio de una pipeta, 3-(clorometil)cloruro de benzoilo (2,4 mL, 16,9 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente por 4 horas, la mixtura se particionó entre cloroformo (100 mL) y agua (200 mL). Se extrajo la capa acuosa dos veces con cloroformo (100 mL) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, y se

concentraron hasta secarse. El residuo crudo se trituró con MTBE para obtener 5,22 g (95%) de N-(trimetoxifenil)-3-(clorometil)benzamida, **A-1a**, como un sólido blanquecino que se recolectó por filtración: mp 138-145°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,52 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,20 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,62 (s, 3H). Análisis: calculado para $C_{17}H_{18}NO_4Cl \cdot 0{,}2\ H_2O$: C, 60,16; H, 5,47; N, 4,13; Cl, 10,45. Encontrado: C, 60,18; H, 5,38; N, 4,17; Cl, 10,68.

(b) A una solución de 0,112 g (1 mmol) de 2-pirazinetiol (Specs) y N-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(clorometil)benzamida, **A-1a**, (0,335 g, 1 mmol) in 5 mL de DMF anhidro bajo purga de argón se le añadió carbonato de cesio (0,814 g, 2,5 mmol). Se agitó la suspensión resultante a ~65°C por 17 h. Se permitió enfriarse a la mixtura hasta temperatura ambiente y luego se le particionó entre acetato de etilo(50 mL) y agua (75 mL). Se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo (50 mL) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 mL); se secaron sobre Na_2SO_4, y se les concentró hasta secarse. El residuo crudo se purificó en gel de sílice utilizando una gradiente de 0% a 6% de metanol en acetato de etilo:hexano 1:1 como eluyente para obtener N-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-3-[(pirazin-2-il)sulfanilmetil]benzamida como un aceite de color amarillo claro (0,18 g, 43%) que se cristalizó al dejarse en reposo: 112-119°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,13 (s, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 1,55 Hz), 8,53 (dd, 1H, J = 2,60, 1,58 Hz), 8,36 (d, 1H, J = 2,64 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7,81 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 7,72 Hz), 7,47 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,21 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,65 (s, 3H). Análisis: calculado para $C_{21}H_{21}N_3O_4S \cdot 0{,}2$ MTBE: C, 61,58; H, 5,50; N, 9,79; S, 7,47. Encontrado: C, 61,34; H, 5,43; N, 9,69; S, 7,34.

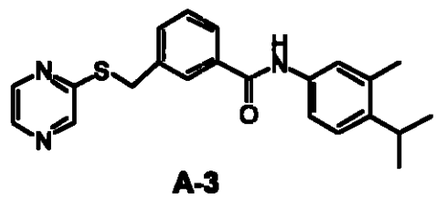
Ejemplo A-2: N-(3,4,5-Trimetoxifenil)-3-[(5-amino-2H-[1,2,4]triazol-3-il) sulfanilmetil]benzamida



A-2

El Ejemplo A-2 se preparó en forma similar a la descrita para A-1, excepto que se utilizó 3-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol (Aldrich) en vez de 2-pirazinetiol en el paso (b): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11,96 (br s, 1H), 10,12 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,46 (t, 1H, J = 7,69 Hz), 7,23 (s, 2H), 6,05 (br s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,65 (s, 3H); HR MS (FAB): Calculado para $C_{19}H_{22}N_5O_4S$ ($M+H^+$): 416,1393. Encontrado: 416,1408. Análisis: calculado para $C_{19}H_{21}N_5O_4S \cdot 0,3$ EtOAc: C, 54,90; H, 5,34; N, 15,85; S, 7,26. Encontrado: C, 54,87; H, 5,50; N, 15,71; S, 7,03.

Ejemplo A-3: N-(4-Isopropil-3-metilfenil)-3-[(pyrazin-2-il)sulfanilmetil]benzamida

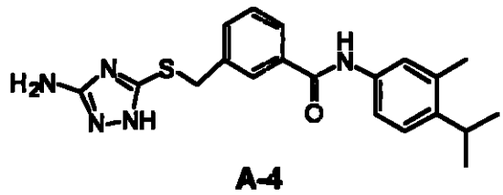


A-3

El Ejemplo A-3 se preparó en forma similar a la descrita para A-1, excepto que se utilizó 3-metil-4-clorhidrato de isopropilanilina (Maybridge) en vez de 3,4,5-trimetoxianilina en el paso (a): mp 69-73°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,07 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,52 (dd, 1H, J = 2,6, 1,6 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,46 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,55 (s, 2H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,17 (d, 6H, J = 6,9 Hz).

Análisis: calculado para $C_{22}H_{23}N_3OS$ • 0,2 MTBE: C, 69,91; H, 6,48; N, 10,64; S, 8,12. Encontrado: C, 70,03; H, 6,40; N, 10,41; S, 7,81.

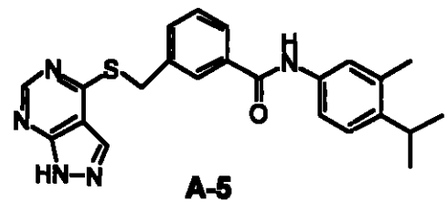
Ejemplo A-4: N-(4-Isopropil-3-metilfenil)-3-[(5-amino-2H-[1,2,4]triazol-3-il)sulfanilmetil]benzamida



A-4

El ejemplo A-4 se preparó en forma similar a la descrita para A-1, excepto que se utilizó 3-metil-4-isopropilanilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina en el paso (a), y se utilizó 3-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol en vez de 2-pirazinetiol en el paso (b): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11,93 (br s, 1H), 10,05 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,57-7,51 (m, 3H), 7,43 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,02 (br s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,09-3,04 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,17 (d, 6H, J = 6,9 Hz). Análisis: calculado para $C_{20}H_{23}N_5OS$ • 0,1 MTBE: C, 63,08; H, 6,25; N, 17,94; S, 8,22. Encontrado: C, 62,78; H, 6,26; N, 17,78; S, 8,00.

Ejemplo A-5: N-(4-Isopropil-3-metilfenil)-3-[(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]benzamida

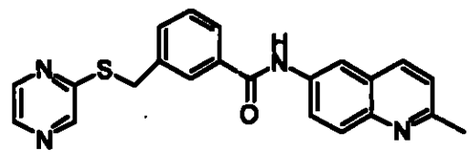


A-5

El Ejemplo A-5 se preparó en forma similar a la descrita para A-1, excepto que se utilizó 3-metil-4-isopropilamina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina en el paso (a), y 4-mercapto-

1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina en vez de 2-pirazinetoiol en el paso (b): mp 187-189°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,09 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,55-7,47 (m, 3H), 7,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,78 (s, 2H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,18 (d, 6H, J = 6,9 Hz). Análisis: calculado para $C_{23}H_{23}N_5OS$: C, 66,16; H, 5,55; N, 16,77; S, 7,68. Encontrado: C, 65,90; H, 5,51; N, 16,98; S, 7,40.

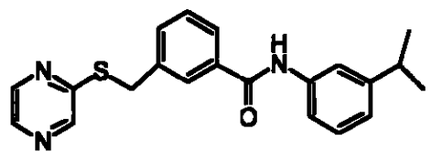
Ejemplo A-6: N-(2-Metilquinolin-6-il)-3-[(pirazin-2-il)sulfanilmetil]benzamida



A-6

El Ejemplo A-6 se preparó en forma similar a la descrita para A-1, excepto que se utilizó 6-amino-2-metilquinolina (Lancaster) en vez de 3,4,5-trimetoxianilina en el paso (a): mp 133-135°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,51 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,53 (t, 1H, J = 1,9 Hz), 8,44 (t, 1H, J = 3,0 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,89 (d, 2H, J= 9,1 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,50 (t, 1H, J= 7,7 Hz), 7,38 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 4,57 (s, 2H), 2,63 (s, 3H). Análisis: calculado para $C_{22}H_{18}N_4OS$: C, 68,37; H, 4,69; N, 14,50; S, 8,30. Encontrado: C, 68,41; H, 4,72; N, 14,52; S, 8,30.

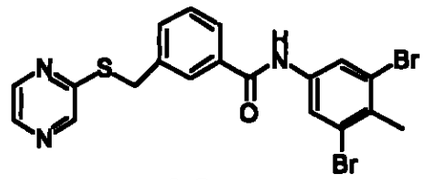
Ejemplo A-7: N-(3-Isopropilfenil)-3-[(pyrazin-2-il)sulfanilmetil]benzamida



A-7

El Ejemplo A-7 se preparó en forma similar a la descrita para A-1, excepto que se utilizó 3-isopropilanilina (Maybridge) en vez de 3,4,5-trimetoxianilina en el paso (a): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,02 (s, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,52 (dd, 1H, J = 2,42, 1,5 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,63-7,60 (m, 3H), 7,46 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,55 (s, 2H), 2,88-2,85 (m, 1H), 1,21 (d, 6H, J = 6,9 Hz). Análisis: calculado para $C_{21}H_{21}N_3OS \cdot 0.3$ MTBE: C, 69,31; H, 6,36; N, 10,78; S, 8,22. Encontrado: C, 69,34; H, 6,15; N, 10,54; S, 7,96.

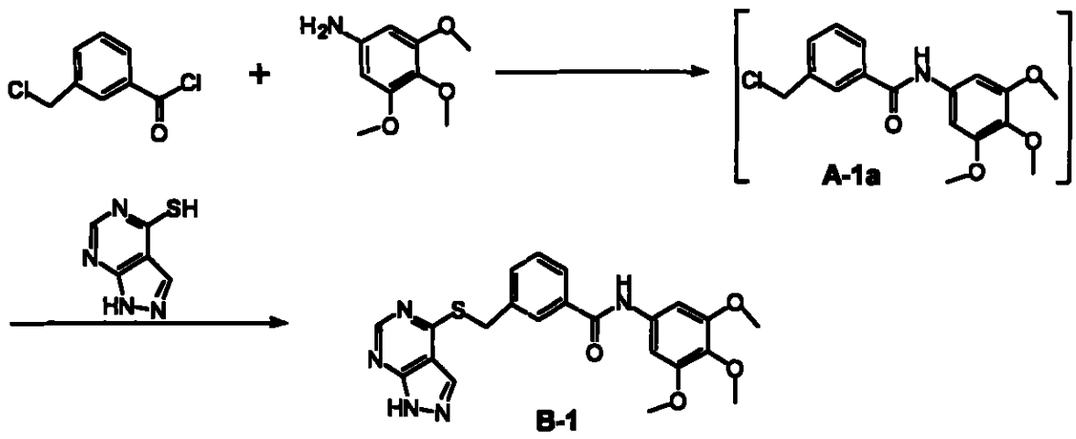
Ejemplo A-8: N-(3,5-Dibromo-4-metilfenil)-3-[(pirazin-2-il)sulfanilmetil]benzamida



A-8

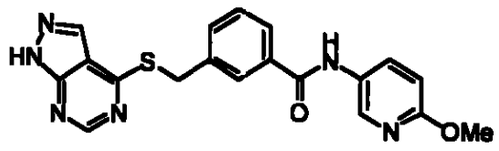
El Ejemplo A-8 se preparó en forma similar a la descrita para A-1, excepto que se utilizó 3,5-dibromo-4-metilanilina (Lancaster) en vez de 3,4,5-trimetoxianilina en el paso (a): mp 119-127°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 1,30 Hz), 8,51 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 2,61 Hz), 8,12 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 7,96 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 7,73 Hz), 7,48 (t, 1H, J = 7,74 Hz), 4,54 (s, 2H), 2,47 (s, 3H). Análisis: calculado para $C_{19}H_{15}N_{34}S \cdot 0{,}25$ EtOAc: C, 46,62; H, 3,33; N, 8,16; S, 6,22. Encontrado: C, 46,33; H, 3,24; N, 7,90; S, 5,83.

Ejemplo B-1: N-(3,4,5-Trimetoxifenil)-3-[(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]benzamida



A una solución de 3,4,5-trimetoxianilina (400 mg, 2,18 mmol) y trietilamina (0,30 mL, 2,18 mmol) en diclorometano se le añadió 0,31 mL (2,18 mmol) de 3-clorometilbenzoil cloruro (Aldrich). Después de 10 minutos, se quitó el solvente y el residuo crudo N-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(clorometil)benzamida, A-1a, se disolvió en DMF (10 mL) bajo argón. A la solución resultante se le añadió 4-mercapto-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (332 mg, 2,18 mmol) seguida de trietilamina (0,30 mL), 2,18 mmol). Se calentó la solución resultante hasta 70°C por 2 horas, luego se enfrió y vertió en agua. Por filtración se recolectó el sólido y se lavó con agua. Después de secarse el sólido, en secuencia, se molió con acetato de etilo/hexano y con diclorometano, y se recolectó el sólido por filtración para rendir 360 mg (37%) de N-3,4,5-trimetoxifenil)-3-[(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]benzamida, **B-1**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,12 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7, Hz), 7,68 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,48 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,20 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,62 (s, 3H). Análisis: calculado para $C_{22}H_{21}N_5O_4S \cdot 0{,}7\ H_2O$: C, 56,93; H, 4,87; N, 15,09; S, 6,91. Encontrado: C, 56,89; H, 4,76; N, 14,85; S, 6,91.

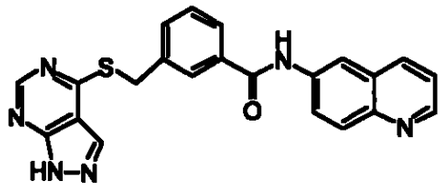
Ejemplo B-2: N-(3,4,5-Trimetoxifenil)-3-[(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]benzamida



B-2

El Ejemplo B-2 se preparó en forma similar a la descrita para B-1 excepto que se utilizó 5-amino-2-metoxipiridina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,10 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95-8,00 (m, 2H), 7,81 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,41- 7,46. (dd, 1H), 6,78 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,70 (s, 2H), 3,80 (s, 3H); APCIMS *m/z* 393 $[M + H]^+$.

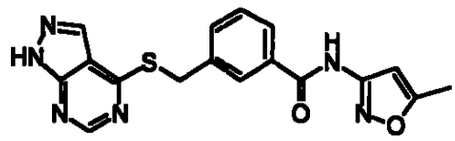
Ejemplo B-3: N-(Quinolin-6-il)-3-[(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanil-metil]benzamida



B-3

El Ejemplo B-3 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 6-aminoquinolina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: mp 236-240°C (dec); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 14,15 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,34-8,29 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,91 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,54-7,48 (m, 2H), 4,79 (s, 2H). Análisis: calculado para $C_{22}H_{16}N_6OS \cdot 0{,}7\ H_2O$: C, 62,16; H, 4,13; N, 19,77; S, 7,54. Encontrado: C, 62,34; H, 3,83; N, 19,48; S, 7,61.

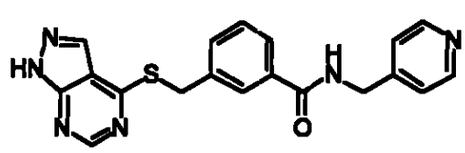
Ejemplo B-4: N-(5-Metilisoxazol-3-il)-3-[(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]benzamida



B-4

El Ejemplo B-4 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 3-amino-5-metilisoxasola en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,99 (s, 1H), 11,34 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,47 (dd, 1H, J = 7,5, 7,6 Hz), 6,74 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 2,41 (s, 3H); APCIMS *m/z* 367 $[M + H]^+$.

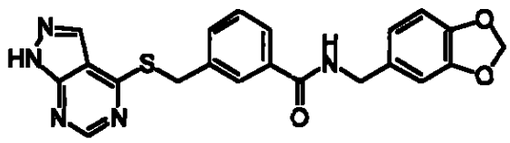
Ejemplo B-5: N-(Piridin-4-il)metil-3-[(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-sulfanilmetil]benzamida



B-5

El Ejemplo B-5 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 4-picolilamina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,05 (s, 1H), 9,08-9,12 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 8,74 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 8,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 7,7, 7,9 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 4,70 (s, 2H), 4,43 (d, 2H, J = 5,9 Hz); APCIMS *m/z* 377 $[M + H]^+$.

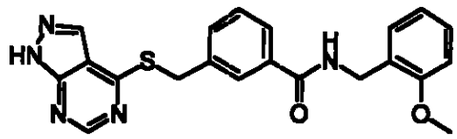
Ejemplo B-6: N-(1,3-Benzodioxil-5-ilmetil)-3-[(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-sulfanilmetil]benzamida



B-6

El Ejemplo B-6 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 3,4-(metilendioxi)bencilamina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,05 (s, 1H), 8,98 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,78 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 7,6, 7,9 Hz), 6,84-6,87 (m, 2H), 6,78 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 5,97 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,36 (d, 2H, J = 6,1 Hz); APCIMS *m/z* 420 $[M + H]^+$.

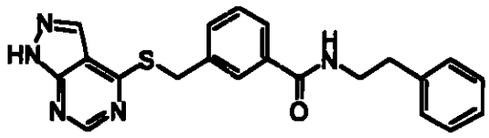
Ejemplo B-7: N-(2-Metoxibencilo)-3-[(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-sulfanilmetil]benzamida



B-7

El Ejemplo B-7 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 2-metoxibencilamina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,12 (s, 1H), 8,86 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,79 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 7,6, 7,9 Hz), 7,23 (m, 1H), 7,16 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,89 (dd, 1H, J = 7,5, 6,8 Hz), 4,75 (s, 2H), 4,43 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 3,82 (s, 3H); APCIMS *m/z* 406 $[M + H]^+$.

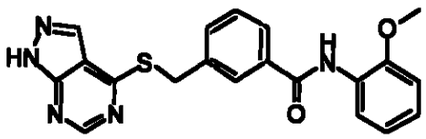
Ejemplo B-8: N-(2-Feniletilo)-3-[(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanil-metil]benzamida



B-8

El Ejemplo B-8 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó fenetilamina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,61 (t, 1H J = 5,7 Hz), 8,30 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 7,6, 7,9 Hz), 7,16-7,31 (m, 5H), 4,73 (s, 2H), 3,43-3,50 (m, 2H), 2,83 (dd, 2H, J = 7,2, 7,9 Hz); APCIMS *m/z* 390 $[M + H]^+$.

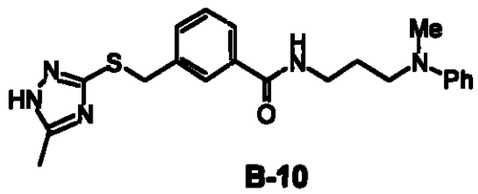
Ejemplo B-9: N-(2-Metoxifenil)-3-[(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-sulfanilmetil]benzamida



B-9

El Ejemplo B-9 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 2-metoxianilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,12 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,48 (dd, 1H, J = 7,5, 7,6 Hz), 7,19 (m, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,97 (dd, 1H, J = 7,1, 8,0 Hz), 4,79 (s, 2H), 3,83 (s, 3H); APCIMS *m/z* 392 $[M + H]^+$.

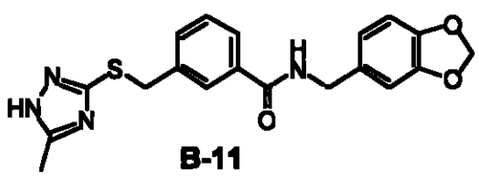
Ejemplo B-10: N-[3-(N-Metil-N-fenilamino)propil]-3-[(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanilmetil]benzamida



B-10

El ejemplo B-10 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó N-(3-aminopropilo)-N-metilanilina en vez de 3,4,5-metilanilina, y 3-mercapto-5-metilo-1H-1,2,4-triazol en vez de 4-mercapto-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina: ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 7,5, 8,0 Hz), 7,15 (m, 2H), 6,74-6,77 (m, 2H), 6,64 (dd, 1H, J = 7,1, 7,1 Hz), 4,36 (s, 2H), 3,41-3,45 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,85-1,96 (m, 2H); APCIMS *m/z* 396 $[M + H]^+$.

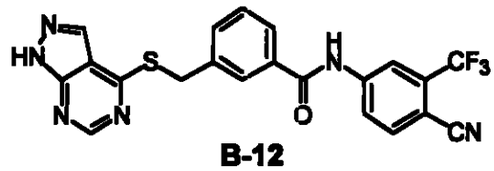
Ejemplo B-11: N-(1,3-Benzodioxil-5-ilmetil)-3-[(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanilmetil]benzamida



B-11

El Ejemplo B-11 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó (3,4-metilendioxi)bencilamina en vez de 3,4,5-trimetilanilina, y 3-mercapto-5-metilo-1H-1,2,4-triazol en vez de 4-mercapto-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina: ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 7,50, 7,6 Hz), 6,76-6,86 (m, 3H), 5,93 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,38 (s, 3H); APCIMS *m/z* 383 $[M + H]^+$.

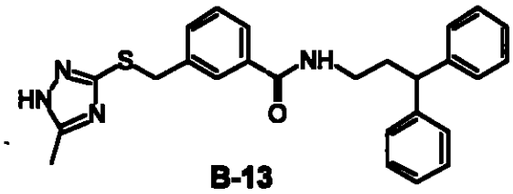
Ejemplo B-12: N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-[(1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-il-sulfanil)metil]benzamida



B-12

El Ejemplo B-12 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 4-ciano-3-trifluorometilanilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,07 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,26-8,31 (m, 2H), 8,15 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,53 (dd, 1H J = 7,50, 7,9 Hz), 4,79 (s, 2H); APCIMS *m/z* 455 $[M + H]^+$.

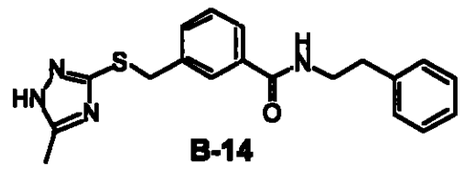
Ejemplo B-13: N-(3,3-Difenilpropil)-3-{[(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-sulfanil]metil}benzamida



B-13

El Ejemplo B-13 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 3,3-difenil-1-propilamina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina, y 3-mercapto-5-metil-1H-1,2,4-triazol en vez de 4-mercapto-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina: ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,25-7,38 (m, 9H), 7,13-7,18 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,05 (dd, 1H, J = 7,6, 7,9 Hz), 3,34-3,37 (m, 2H), 2,38 (m, 5H); APCIMS *m/z* 443 $[M + H]^+$.

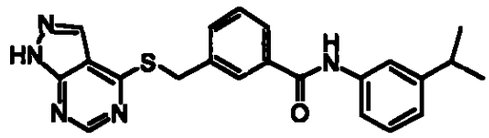
Ejemplo B-14: 3-{[(5-Metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-sulfonil]metil}-N-fenetilbenzamida



B-14

El Ejemplo B-14 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 2-feniletilamina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina, y 3-mercapto-5-metil-1H-1,2,4-triazol en vez de 4-mercapto-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina: ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 7,5, 7,9 Hz), 7,18-7,33 (m, 5H), 4,35 (s, 2H), 3,57-3,62 (m, 2H), 2,90-2,93 (m, 2H), 2,40 (s, 3H); APCIMS *m/z* 353 $[M + H]^+$.

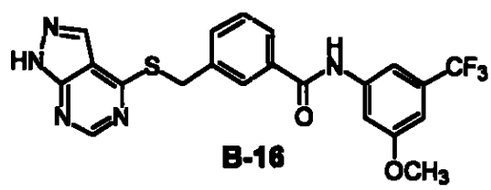
Ejemplo B-15: 3-[(1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]-N(3-iso-propilfenil)-benzamida



B-15

El Ejemplo B-15 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 3-isopropilanilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,61 (m, 2H), 7,48 (dd, 1H, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,25 (dd, 1H, J = 7,5, 8,0 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,78 (s, 2H), 2,83-2,91 (m, 1H), 1,21 (d, 6H, J = 6,0 Hz); APCIMS *m/z* 404 $[M + H]^+$.

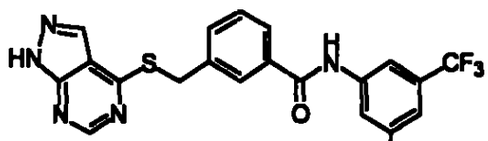
Ejemplo B-16: 3-[(1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]-N(3-tri-fluorometil-5-metoxifenil)-benzamida



B-16

El Ejemplo B-16 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 3-trifluorometil-5-trifluorometoxianilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H, J = 7,50, 8,0 Hz), 6,98 (s, 2H), 6,46-6,50 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,83 (s, 3H); APCIMS *m/z* 460 $[M + H]^+$.

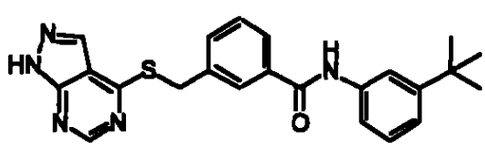
Ejemplo B-17: 3-[(1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]-N(3,5-bis-trifluorometilfenil)-benzamida



B-17

El Ejemplo B-17 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 3,5-bis(trifluorometil)anilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,20 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 7,50, 8,0 Hz), 4,86 (s, 2H); APCIMS *m/z* 498 $[M + H]^+$.

Ejemplo B-18: 3-[(1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]-N(3-t-butilfenil)-benzamida

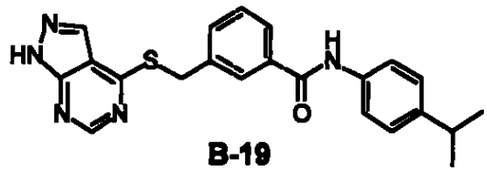


B-18

El ejemplo B-18 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 3-(*terc*-butil)anilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,85-7,88 (d, 1H, J =

7,6 Hz), 7,75 (s, 1H), 7,65-7,71 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H, J = 7,6, 7,9 Hz), 7,26 (dd, 1H, J = 7,5, 8,0 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,78 (s, 2H), 1,29 (s, 9H); APCIMS *m/z* 418 $[M + H]^+$.

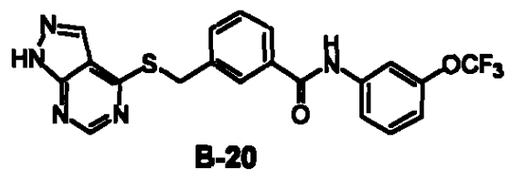
Ejemplo B-19: 3-[(1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]-N(4-isopropilfenil)-benzamida



B-19

El Ejemplo B-19 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 4-isopropilanilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,64-7,70 (m, 3H), 7,47 (dd, 1H, J = 7,5, 8,0 Hz), 7,21 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 4,78 (s, 2H), 2,81-2,90 (m, 1H), 1,19 (d, 6H, J = 6,0 Hz); APCIMS *m/z* 404 $[M+H]^+$.

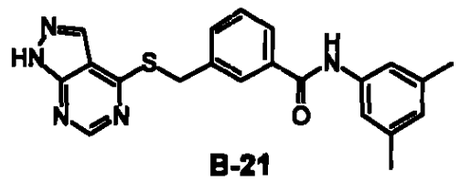
Ejemplo B-20: 3-[(1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]-N(4-trifluorometoxifenil)-benzamida



B-20

El Ejemplo B-20 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 3-trifluorometoxianilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,71-7,78 (m, 2H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,09 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,79 (s, 2H); APCIMS *m/z* 446 $[M + H]^+$.

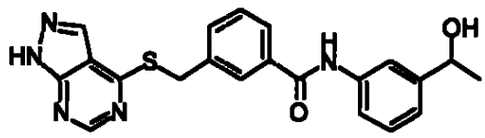
Ejemplo B-21: 3-[(1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]-N(3,5-dimetilfenil)-benzamida



B-21

El Ejemplo B-21 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 3,5-dimetilanilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83-7,85 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,68-7,71 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,45-7,50 (dd, 1H, J = 7,50, 7,6 Hz), 7,39 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 2,26 (s, 6H); APCIMS *m/z* 390 $[M + H]^+$.

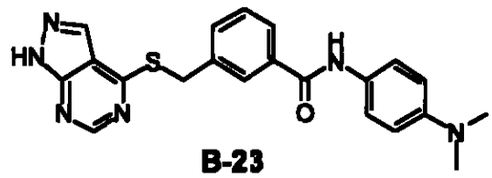
Ejemplo B-22: 3-[(1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]-N(3-(2-hidroxietil)fenil)-benzamida



B-22

El ejemplo B-22 se preparó en forma similar al descrito para B-1, excepto que se utilizó 3-(1-hidroxietil)anilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,74-7,84 (m, 2H), 7,48 (dd, 1H, J = 7,6, 7,9 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 7,9, 8,0 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 5,18 (d, 1H, J = 3,0), 4,78 (s, 2H), 4,68 (q, 1H), 1,32 (d, 3H, J = 9,0 Hz); APCIMS *m/z* 406 $[M + H]^+$.

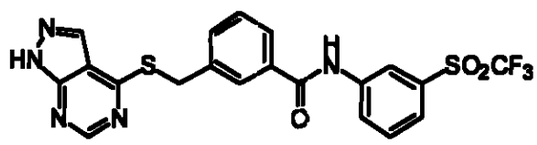
Ejemplo B-23: 3-[(1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]-N(4-dimetilaminofenil)-benzamida



B-23

El Ejemplo B-23 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 4-dimetilaminoanilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 13,76 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,301 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,10 (dd, 1H, J = 7,5, 7,6 Hz), 6,35 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,56 (s, 2H), 2,13 (s, 6H); APCIMS *m/z* 405 $[M + H]^+$.

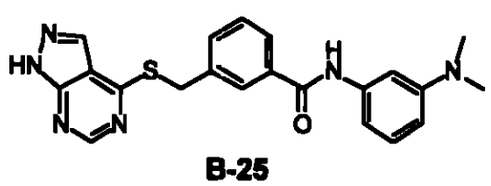
Ejemplo B-24: 3-[(1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]-N(3-trifluorometilsulfonilfenil)-benzamida



B-24

El ejemplo B-24 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 3-(trifluorometilsulfonil)anilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,35-8,39 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,85 (m, 2H), 7,75 (d, 1H, J = 7,60), 7,53 (dd, 1H, J = 7,5, 7,6 Hz), 4,79 (s, 2H); APCIMS *m/z* 494 $[M + H]^+$.

Ejemplo B-25: 3-[(1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]-N(3-dimetilaminofenil)-benzamida



B-25

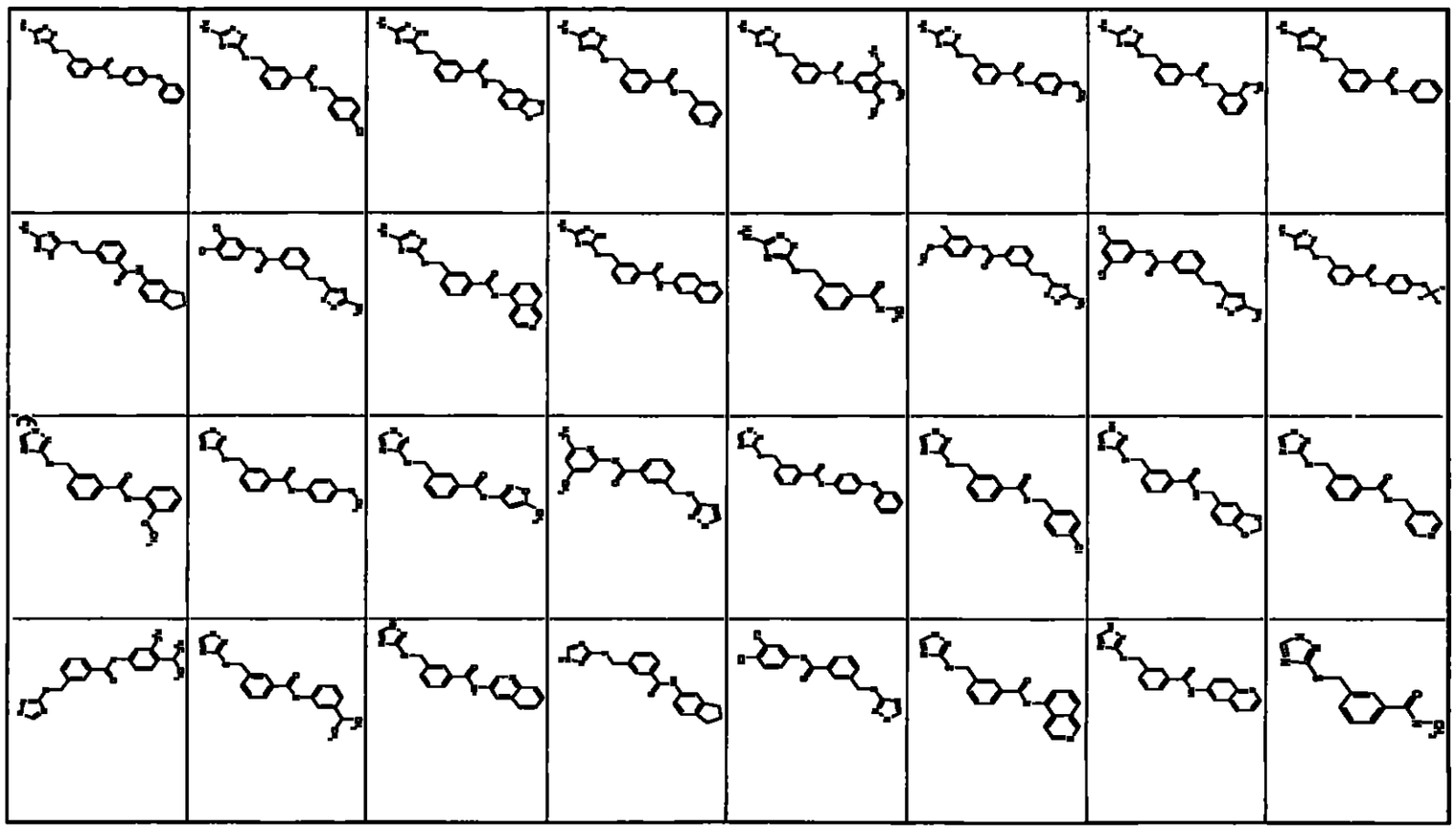
El ejemplo B-25 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 3-dimetilaminoanilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 14,14 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,680 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,46 (dd, 1H, J = 7,5, 7,6 Hz), 7,20 (s, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,46-6,50 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 2,89 (s, 6H); APCIMS *m/z* 405 $[M + H]^+$.

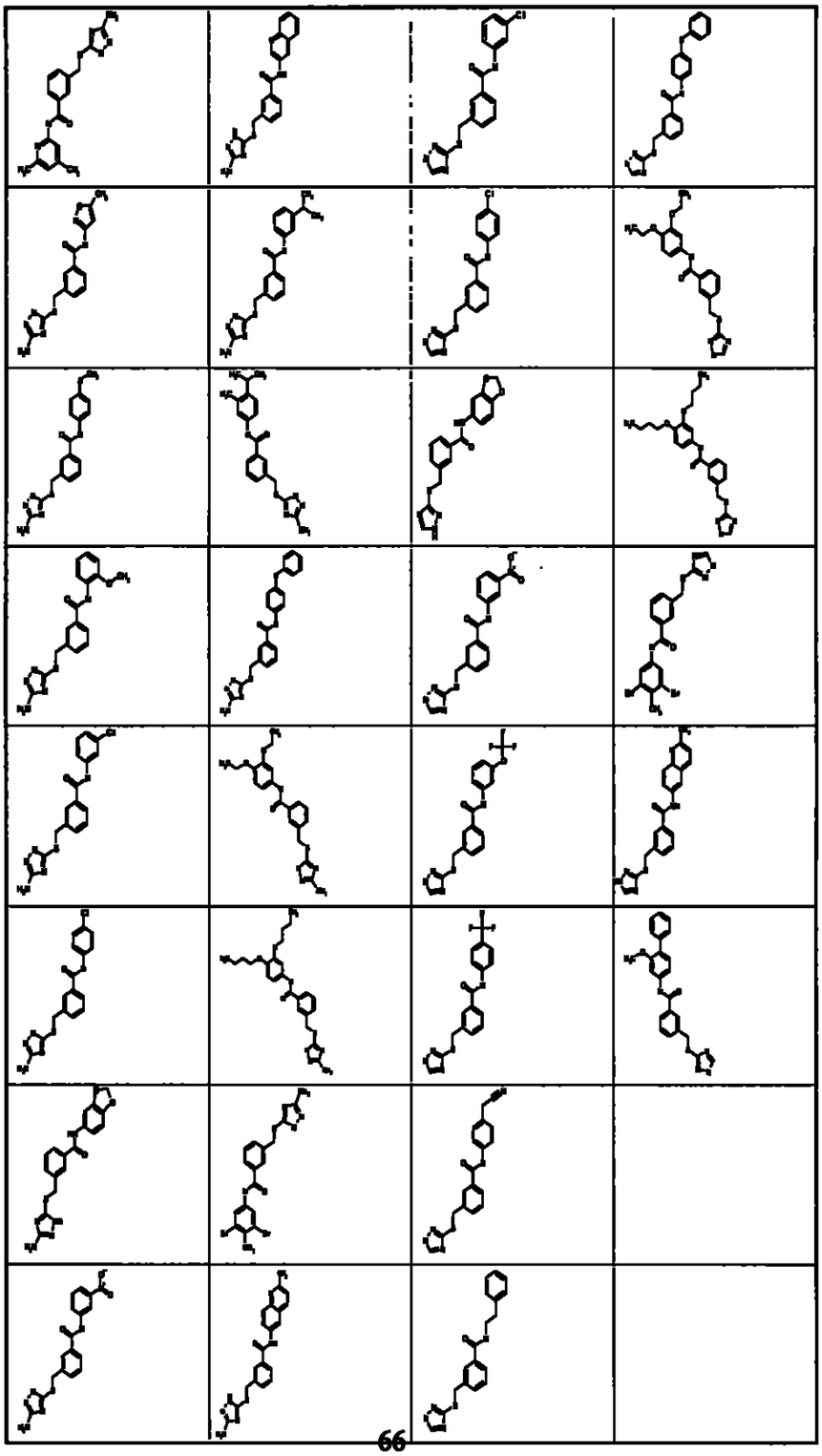
Ejemplo B-26

(a) A un grupo de 40 µL de soluciones de 0,25 M de diferentes aminas (0,01 mmol) en acetonitrilo distribuidas en las once columnas de una placa de 96 pozas, se le añadió 40 µL de solución M de trietilamina (0,01 mmol) y el grupo de reacciones se agitó por poco tiempo. A cada una de las pozas se le añadió 40 µL de una solución de 0,25 M de 3-(clorometil) benzoilcloruro (0,01 mmol) en acetonitrilo, y se agitó la placa en un agitador por 2 horas a temperatura ambiente.

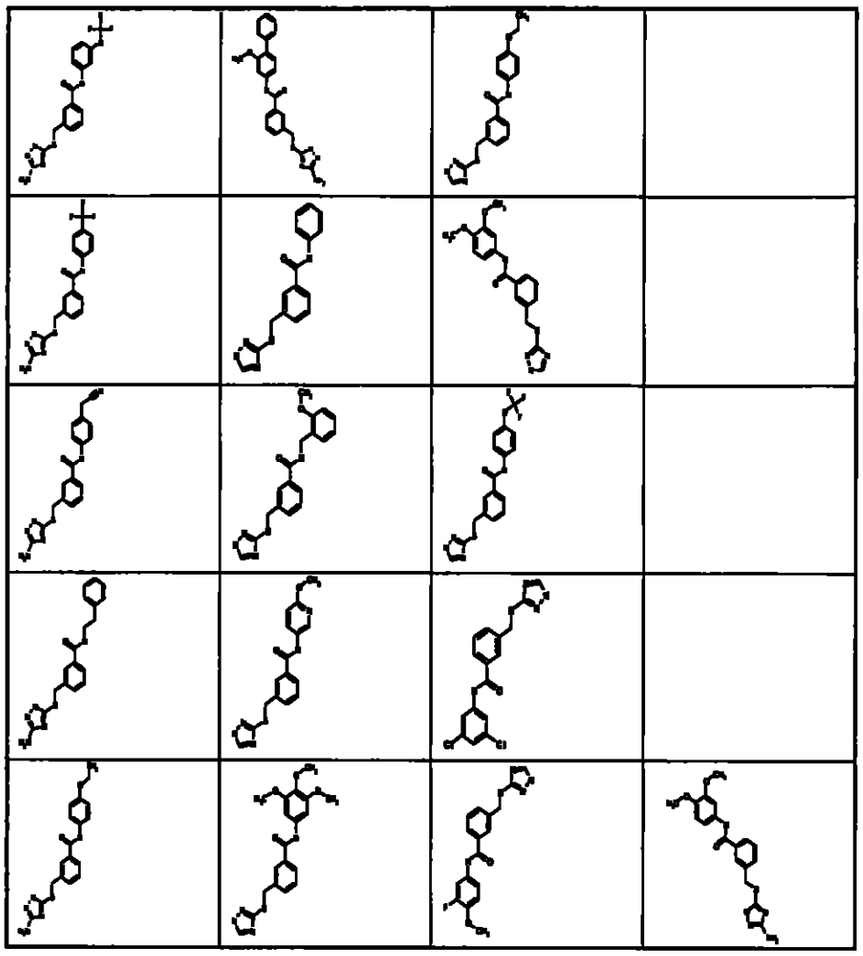
(b) Se preparó una solución de 0,25M de diferentes compuestos de mercapto en DMF y 40 µL (0,01 mmol) y se le añadió a ocho diferentes líneas a intermedios apropiados del paso (a) arriba descrito. A cada mixtura de reacción se le añadió aproximadamente de 8 a 15 mg de carbonato de cesio y se calentaron las mixturas hasta 60°C en un calentador Vortex por 16 horas. Se quitaron los solventes utilizando el aparato SpeedVac™ y la mixtura de reacciones crudas se redisolvió en DMSO y se transfirió a una placa de 96 pozas de 1 mL por medio de un manipulador de líquidos, para obtener una concentración nominal final de 10 mM.

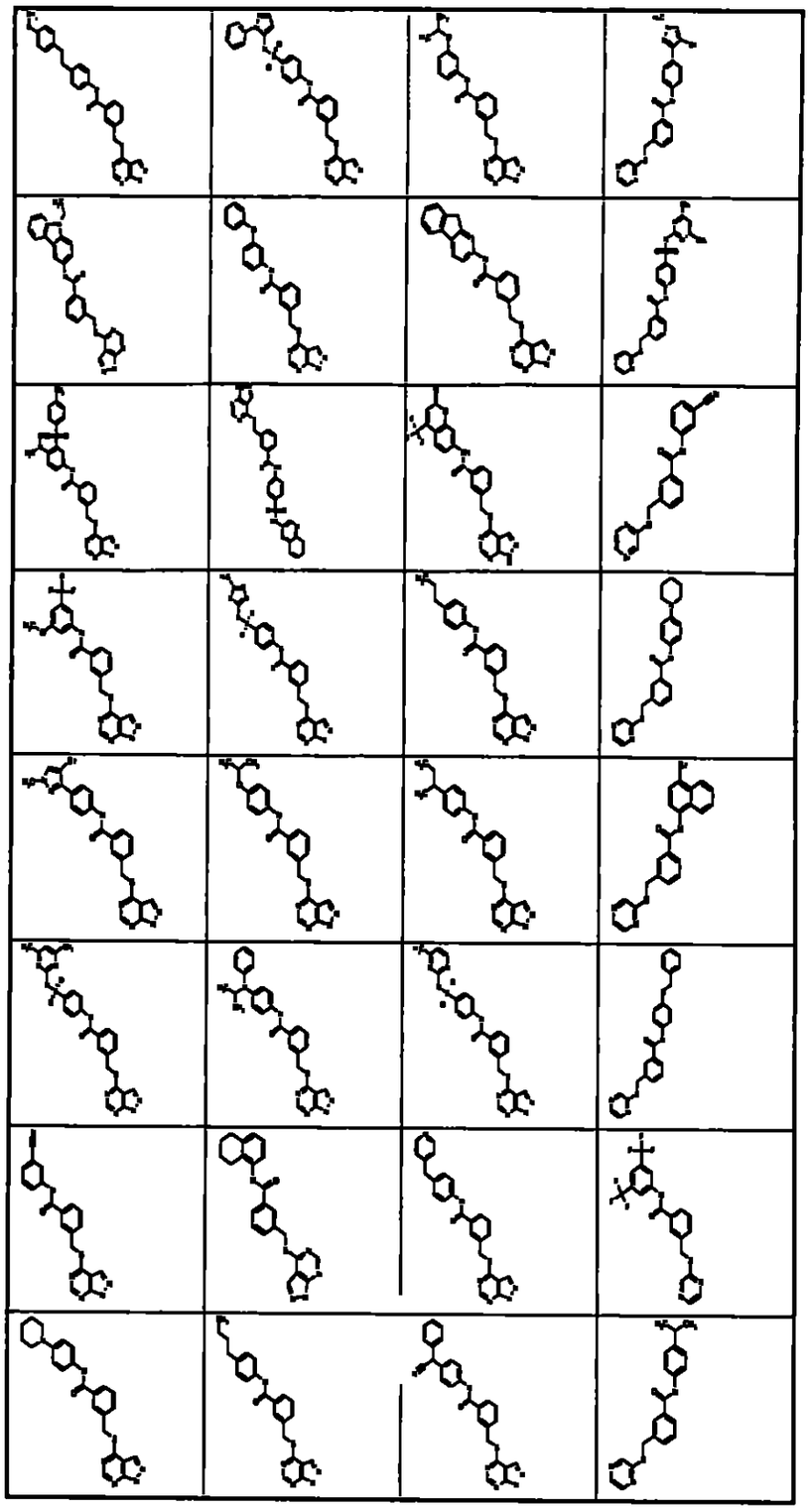
Los siguientes compuestos se prepararon utilizando este procedimiento (donde por conveniencia, y tal como lo entienden los expertos en la materia, no se ha indicado expresamente que todos los átomos de hidrógeno se enlazan a cada átomo de carbono y/o hidrógeno).

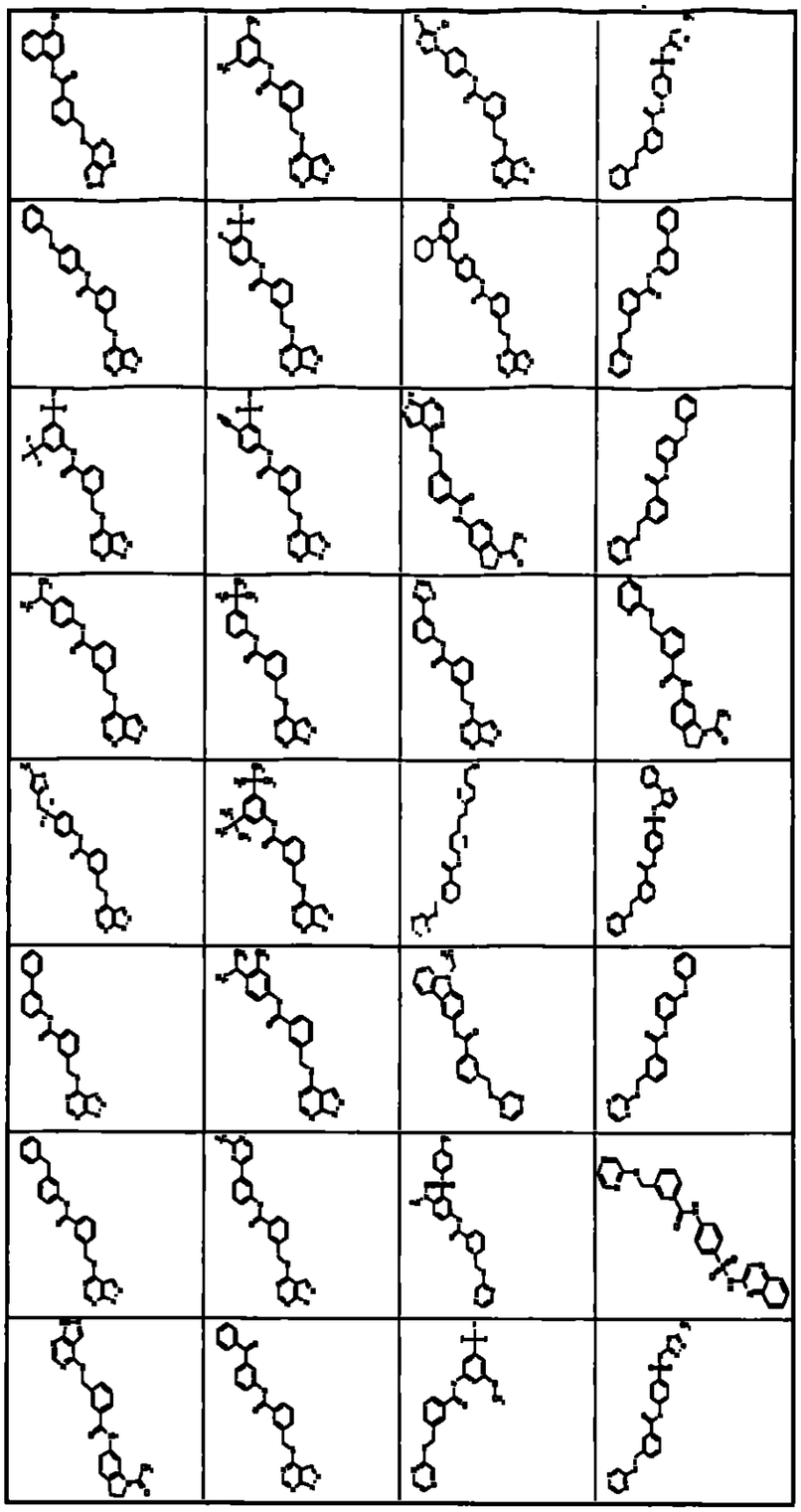


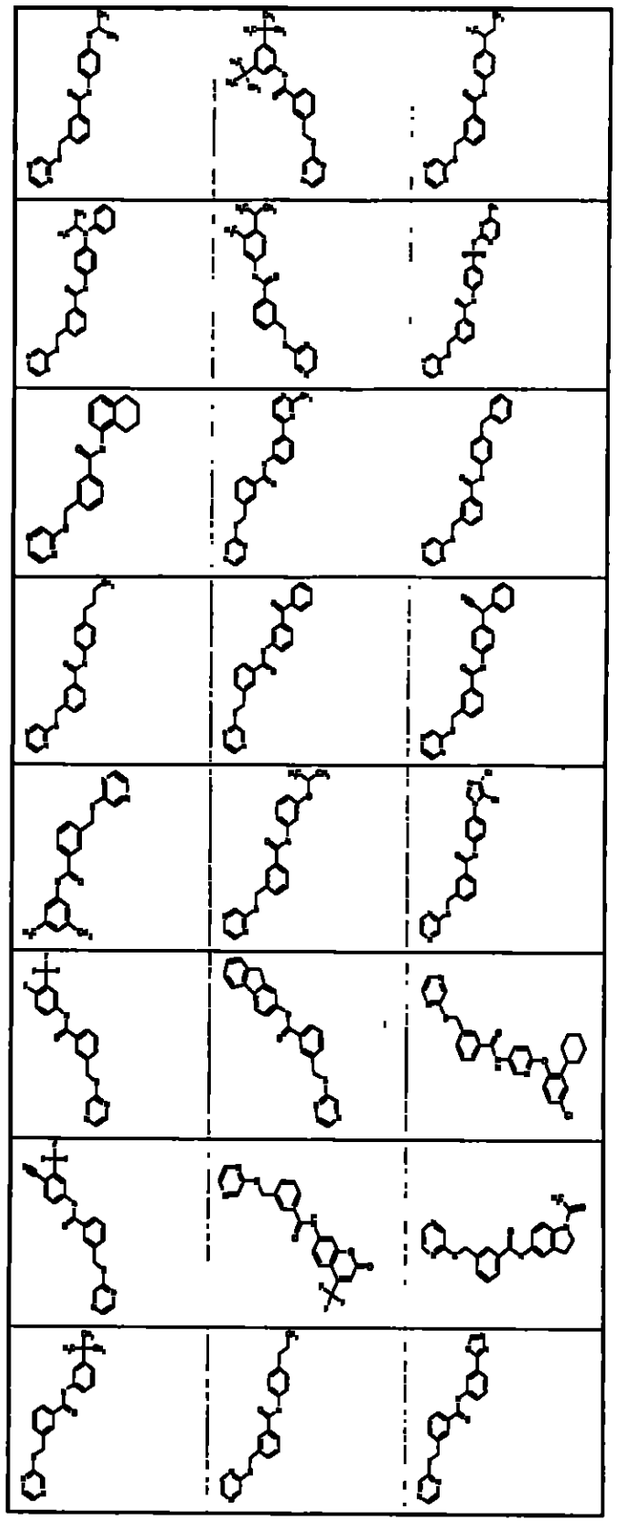


70

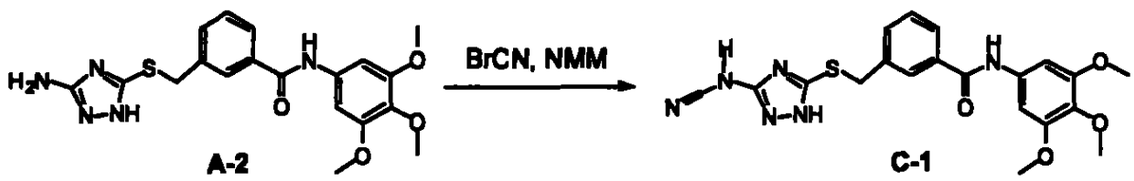








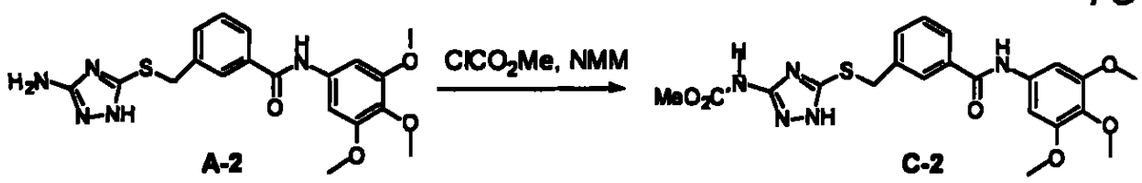
Ejemplo C-1: 3-[(5-Cianoamino-2H-[1,2,4]triazol-3-il)sulfanilmetil]-N-(3,4,5-trimetoxifenil)benzamida



A-2 C-1

A una suspensión de 0,300 g (0,73 mmol) de N-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-[(5-amino-2H-[1,2,4]triazol-3-il)sulfanilmetil]benzamida, **A-2**, en 10 mL de THF le fue agregada etanol hasta que la mezcla se volviera homogénea. La mezcla fue enfriada a 0 °C y le fue agregada 4-metilmorfolina (0,095 mL; 0,86 mmol) seguido por una porción de bromuro de cianógeno (0,115 g; 1,08 mmol). Después de ser agitada por más de 2 horas entre 0 a 20 °C, la mezcla fue dividida entre acetato de etilo (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa acuosa fue extraída dos veces con acetato de etilo (50 mL) y los orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (25 mL), secados en presencia de Na_2SO_4, y concentrados hasta secarse. El residuo bruto fue triturado con una mezcla de MTBE, acetato de etilo, y hexanos para producir el producto deseado en forma de un sólido amarillo pálido (0,27 g; 85%) el cual fue recogido por medio de filtración: mp>165 °C (dec); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,14 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,84 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,62 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,49 (t, 1H, J = 7,7 Hz); 7,18 (s, 2H); 4,39 (s, 2H); 3,77 (s, 6H); 3,69 (s, 3H). Calculado analíticamente para $C_{20}H_{20}N_6O_4S \cdot 0{,}3$ EtOAc: C, 54,53; H, 4,84; N, 18,00; S, 6,87. Encontrado: C, 54,86; H, 4,83; N, 17,91;S, 6,64.

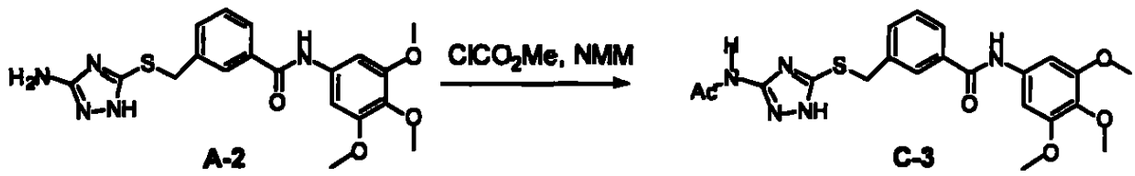
Ejemplo C-2: 3-[(5-(Metoxicarbonilamino)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)sulfanilmetil]-N-(3,4,5-Trimetoxifenil)benzamida



A-2 C-2

A una suspensión de 0,154 g (0,37 mmol) de N-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-[(5-amino-2H-[1,2,4]triazol-3-il)sulfanilmetil]benzamida, **A-2**, en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente le fue agregado DMF hasta que la mezcla se volvió homogénea. A la mezcla le fue agregada N-metilmorfolina (0,075 mL; 0,7 mmol) seguido por cloroformiato de metilo (0,050 mL; 0,65 mmol). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla fue dividida entre MTBE (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa acuosa fue extraída con 1:1 MTBE/acetato de etilo (2 x 50 mL) y los orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (25 mL), secados en presencia de Na_2SO_4, y concentrados hasta secarse. El residuo bruto fue triturado con MTBE y luego filtrado. El sólido fue triturado por segunda vez con MTBE/acetato de etilo para producir N-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-[(5-metilcarbamoil-2H-[1,2,4]triazol-3-il) sulfanilmetil]benzamida, **C-2**, en forma de un sólido blanco (0,13 g; 74%): mp >150 °C (dec); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,10 (s, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,84 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,61 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,48-7,45 (m, 2H); 7,21 (s, 2H); 4,38 (s, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,77 (s, 6H); 3,64 (s, 3H). Calculado analíticamente para $C_{21}H_{23}N_5O_6S \cdot 0{,}75\ H_2O$: C, 51,79; H, 5,07; N, 14,38; S, 6,58. Encontrado: C, 52,13; H, 5,29; N, 14,11; S, 6,17.

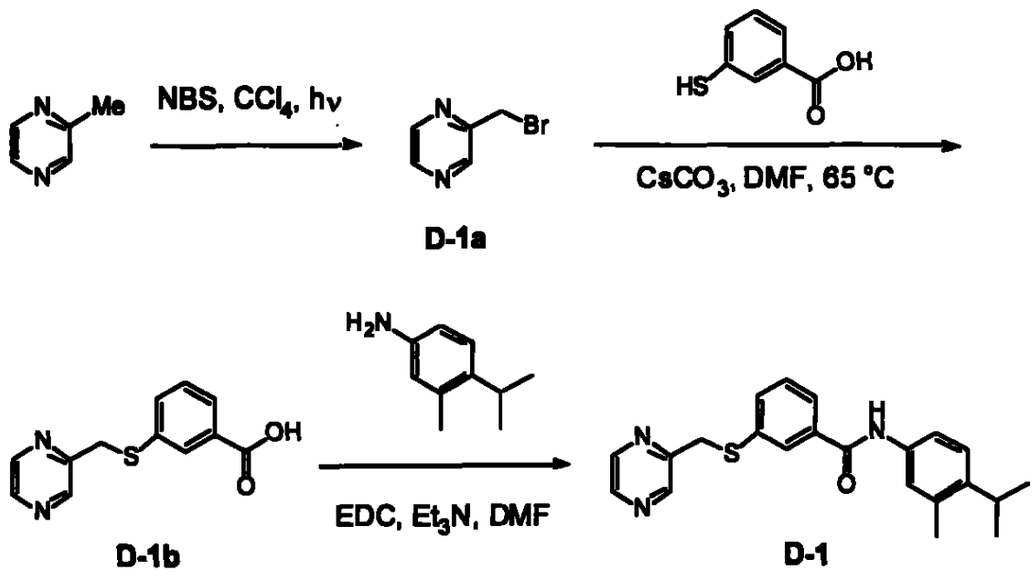
Ejemplo C-3: N-(3,4,5-Trimetoxifenil)-3-[(5-acetilamino-2H-[1,2,4]triazol-3-il)sulfanilmetil]benzamida



A-2 C-3

A una solución de 0,15 g (0,37 mmol) de N-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-[(5-amino-2H-[1,2,4]triazol-3-il)sulfanilmetil]benzamida, **A-2**, en ácido acético (5 mL) le fue agregado anhídrido acético (0,200 mL; 2,1 mmol) a temperatura ambiente. Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas, la mezcla fue agregada en gotas a una solución amortiguadora fría de fosfato (1M, pH 7, 60 mL). El precipitado resultante fue recogido mediante la filtración, lavado con agua y secado bajo vacío. El sólido seco fue triturado con MTBE/acetato de etilo y filtrado para producir N-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-[(5-acetilamino-2H-[1,2,4]triazol-3-il) sulfanilmetil]benzamida, **C-3**, en forma de un sólido blanco (0,12 g; 71%): mp 196-201 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,14 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,85 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,65 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,49 (t, 1H, J = 7,7 Hz); 7,22 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,78 (s, 6H); 3,65 (s, 3H); 2,50 (s, 3H, oscurecido con DMSO). Calculado analíticamente para $C_{21}H_{23}N_5O_5S \cdot 0{,}9\ H_2O$: C, 53,24; H, 5,28; N, 14,78; S, 6,77. Encontrado: C, 53,28; H, 4,98; N, 14,48; S, 6,68.

Ejemplo D-1: N-(4-Isopropil-3-metilfenil)-3-[(pirazin-2-il)metilsulfanil]benzamida



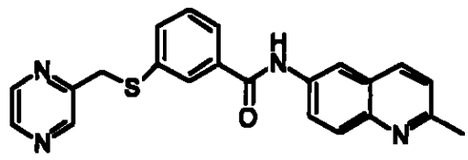
(a) Una suspensión de pirazina de metilo (5 g, 53 mmol) y N-bromosuccinimida (9,45g; 53 mmol) en tetracloruro de carbono (200 mL) fue calentada hasta llegar a reflujo mientras era expuesta a una fuente de luz de 100 vatios. Al cabo de 4 horas, la mezcla oscura fue permitida que se enfríe a temperatura ambiente y luego fue decantada. El sobrenadante fue filtrado y el filtrado fue reducido a ~25 mL de volumen y luego pasado a través de gel sílice utilizando un gradiente de 0% a 5% de acetato de etilo en $CHCl_3$. La descomposición fue evidente al momento de la concentración del producto cromatografiado. El residuo fue recogido en CH_2Cl_2, lavado con agua, secado en presencia de sulfato sódico y concentrado en frío. 2-(bromometil)pirazina, **D-1a**, instable y aceitosa (2 g, 22%) fue rápidamente utilizada en la siguiente reacción: ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,72 (s, 1H); 8,55 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 8,51 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 4,56 (s, 2H).

(b) Ácido 3-[(Pirazin-2-il)metilsulfanil] benzoico, **D-1b**, fue preparado de manera similar a lo descrito en el ejemplo A-1, paso (b): mp 131-135 °C.

(c) A una solución de ácido 3-[(pirazin-2-il)metilsulfanil] benzoico, **D-1b**, (0,15 g; 0,61 mmol), clorhidrato de 4-isopropil-3- metilanilina (0,113 g; 0,61 mmol), y trietilamina (0,09 mL; 0,65 mmol) en 2 mL de DMF a temperatura ambiente le fue agregado EDC (0,116 g; 0,61 mmol). Después de ser agitada durante 24 horas a temperatura ambiente, la mezcla fue dividida entre acetato de etilo (30 mL) y salmuera (30 mL). La capa acuosa fue extraída dos veces con acetato de etilo (30 mL) y los orgánicos combinados fueron lavados dos veces con agua (20 mL), una vez con salmuera (25 mL), secados en presencia de sulfato sódico y concentrados hasta secarse. El residuo fue filtrado a través de gel sílice utilizando 10% de metanol en cloroformo y luego purificado mediante la cromatografía radial con un rotor de 2 mm utilizando un gradiente de 0% a 50% de acetato de etilo en hexanos como eluyente para producir N-(4-isopropil-3-metilfenil)-3-[(pirazin-2-il)metilsulfanil]benzamida, **D-1**, en forma de un aceite ámbar pálido (0,09g; 35%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,10 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 8,57 (d, 1H, J = 1,6 Hz); 8,51 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 7,92 (s, 1H); 7,76 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,59 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,55 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,52 (d, 1H, J = 1,9 Hz); 7,46 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 7,21 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 4,50 (s, 2H); 3,11-3,05 (m, 1H); 2,30 (s, 3H); 1,18 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

Calculado analíticamente para $C_{22}H_{23}N_3OS \cdot 0,4\ H_2O$: C, 68,68; H, 6,24; N, 10,92; S, 8,33. Encontrado: C, 68,86; H, 6,11; N, 10,70; S, 8,23

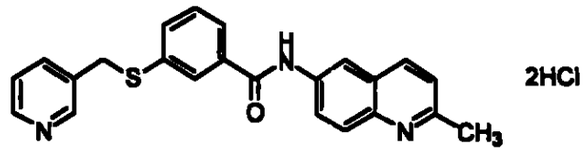
Ejemplo D-2: N-(2-Metilquinolin-6-il)-3-[(pirazin-2-il)metilsulfanil]benzamida



D-2

El ejemplo D-2 fue preparado de manera similar a lo descrito para el D-1, con la excepción de que 6-amino-2-metilquinolina fue utilizado en lugar de 4-isopropil-3-metilanilina en el paso (c): mp 102-105 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,53 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,57 (d, 1H, J = 1,3 Hz); 8,52 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 8,46 (s, 1H); 8,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,80-7,97 (m, 2H); 7,91 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 7,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,63 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,51 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,40 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 4,52 (s, 2H); 2,65 (s, 3H). Calculado analíticamente para $C_{22}H_{18}N_4OS \cdot 0{,}3\ H_2O \cdot 0{,}2$ EtOAc: C, 66,87; H, 4,97; N, 13,68; S, 7,83. Encontrado: C, 66,77; H, 5,18; N, 13,40; S, 7,61.

Ejemplo D-3: *N*-(2-Metil-quinolin-6-il)-3-(piridin-3-ilmetilsulfanil)-benzamida diclorhidrato

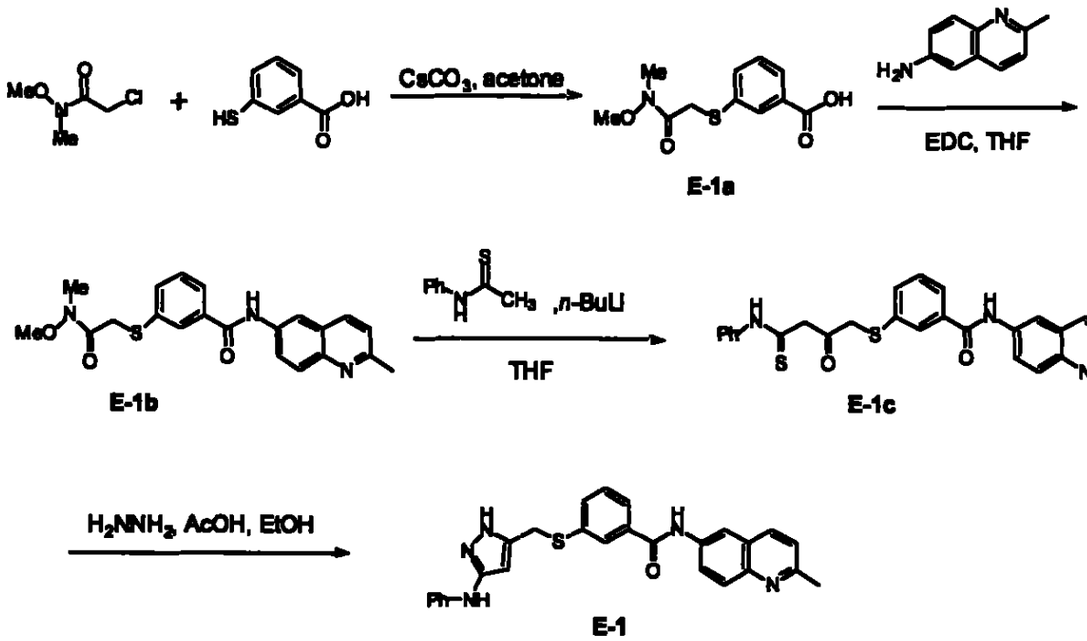


D-3

El ejemplo D-3 fue preparado de manera similar a lo descrito para el D-1, con la excepción de que cloruro de 3-picolilo fue utilizado en lugar de 2-(bromometil)pirazina en el paso (b), y 6-amino-2-metilquinolina fue utilizado en lugar de 4-isopropil-3-metilanilina en el paso (c): HPLC R_t = 12,2 min.; TLC R_f = 0,4 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6 w/ D_2O) δ 8,95 (d, 1H, J = 8,6 Hz);

8,77-8,73 (m, 2H); 8,66 (dd, 1H, J = 1,1; 5,5 Hz); 8,41-8,33 (m, 2H); 8,20 (d, 1H, J = 9.2 Hz); 7,97-7,83 (m, 4H); 7,66-7,53 (m, 2H); 4,51 (s, 2H); 2,94 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6 w/ D_2O) δ 167.8,;158,4; 146,8; 146,4; 144,5; 143,8; 140,5; 139,5; 136,7; 136,6; 136,4; 134,9; 131,7; 130,5; 130,4; 129,2; 128,4; 128,2; 126,0; 122,7; 119,0; 35,2; 22,3; MS (ESI) *m/z* 386 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{23}H_{19}N_3O_2S \cdot 2\ HCl \cdot 0{,}3\ H_2O$: C, 59,56; H, 4,69; N, 9,06; S, 6,91. Encontrado: C, 59,56; H, 4,66; N, 9,00; S, 6,82.

Ejemplo E-1: N-(2-metil-quinolin-6-il)-3-[{5-(fenilamino)-2-H-pirazol-3-il}metilsulfanil]benzamida



(a) A una solución de ácido 3- tiobenzoico (5,0 g; 32,4 mmol) en 150 mL de acetona le fue agregado carbonato de cesio (22,2 g; 68,1 mmol) y 2-cloro-*N* -metoxi-*N* -metilacetamida (4,9 g; 35,7 mmol). Después de ser agitada por 1 hora, la reacción fue apagada con la adición de 1N HCl en gotas. La mezcla de reacción fue dividida entre 100

mL de acetato de etilo y 50 mL de 1N HCl, secada en presencia de sulfato sódico y evaporada. El residuo fue cromatografiado sobre gel sílice utilizando 33% de hexano/66% de acetato de etilo/1% de ácido acético para producir 2-[(3-carboxifenil)sulfanil]-N-metoxi-N-metilacetamida, **E-1a**, en forma de un sólido blanco 8,5 g (96%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (t, 1H, J = 1,5 Hz); 8,06 (br s, 1H); 7,92 (dt, 1H, J = 7,8; 1,2 Hz); 7,68 (dq, 1H, J = 6,0; 1,2 Hz); 3,88 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,22 (s, 3H).

(b) A una solución de 2-[(3-carboxifenil)sulfanil]-N-metoxi-N-metilacetamida, **E-1a**, (0,84 g; 3,1 mmol) y EDC (0,66 g; 3,4 mmol) en 10 mL de THF le fue agregado 6-amino-2-metilquinolina (0,54 g; 3,4 mmol). Al término de 3 horas, la solución fue concentrada y el residuo fue purificado mediante la cromatografía de columna con 1:2 hexano/acetato de etilo para producir 3-[(N-metoxi-N-metilcarbamoil)metilsulfanil]-N-(2-metilquinolin-6-il)benzamida, **E-1b**, en forma de un sólido cristalino blanco 0,89 g (72 %): ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (br s, 1H); 8,45 (d, 1H, J = 1,2 Hz); 8,05-7,97 (m, 3H); 7,73 (dd, 1H, J = 7,8; 1,5 Hz); 7,57 (dt, 1H, J = 13,4; 4,8 Hz); 7,56 (d, 1H; 4,5 Hz); 7,39 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 7,27 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 3,88 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,24 (s, 3H); 2,71 (s, 3H); MS (ESI): Calculado para $C_{21}H_{21}N_3O_3S$ ($M+H^+$): 395. Encontrado: 395. Calculado analíticamente para $C_{20}H_{24}N_2O_6S \cdot 0{,}2\ H_2O$: C, 63,20; H, 5,41; N, 10,53; S, 8,03. Encontrado: C, 63,03; H, 5,32; N, 10,35; S, 7,92.

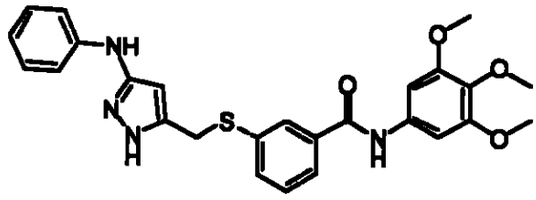
(c) A una solución de tioacetanilida (0,30 g; 1,95 mmol) en 10 mL de THF anhidro a -78 °C le fue agregado *n*- BuLi (1,56 mL; 3,89 mmol; 2,5 M en hexano) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla fue calentada a 0 °C durante 1 hora, luego fue enfriada nuevamente a -78 °C. A esta solución le fue agregada una solución de 3-[(N-metoxi-N-

metilcarbamoil) metilsulfanil]-N-(2-metilquinolin-6-il)benzamida, E-1b, (0,35 g; 0,89 mmol) en 5 mL en THF, y la solución resultante fue calentada a 0 °C. Después de 1 hora, fue agregada en gotas una solución de 1:1 metanol:ácido acético (1,0 mL) durante 1 minuto. La solución de reacción fue dividida entre 30 mL de MTBE y extraída con 1N ácido clorhídrico (2 x 20 mL) y salmuera saturada (1 x 30 mL), y la capa orgánica fue secada en presencia de sulfato sódico y concentrada para producir un aceite amarillo. La purificación utilizando la cromatografía de columna con 3:1 hexano/acetato de etilo produjo N-(2-metil-quinolin-6-il)-[2-oxo-3-feniltiocarbamoil-propilsulfanil]benzamida, E-1c, en forma de una espuma amarilla pálida 0,25 g (56%): ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (br s, 1H); 8,26 (br s, 1H); 7,94-7,85 (3H, m); 7,81 (br s, 1H); 7,71-7,66 (m, 2H); 7,51 (br s, 1H); 7,45-7,41 (m, 1H); 7,26-7,21 (m 4H); 7,13-7,10 (m, 1H); 3,50 (br s, 2H); 2,67 (s, 3H); 2,03 (s, 2H); MS (ESI): Calculado para $C_{27}H_{23}N_3O_2S_2$ ($M+H^+$): 486 Encontrado: 486.

(d) A una solución conteniendo N-(2-metil-quinolin-6-il)-[2-oxo-3-feniltiocarbamoil-propilsulfanil]benzamida, E-1c, en 4 mL de etanol le fue agregado ácido acético (0,038 mL; 0,67 mmol) seguido por monohidrato de hidrazina (0,032 mL; 0,63 mmol). La solución fue agitada durante 2 horas, luego fue concentrada para producir el producto bruto en forma de un aceite ámbar. La purificación mediante la cromatografía radial (1mm placa de sílice) con 90% de acetato de etilo/10% de metanol como eluyente produjo un sólido bronceado. La precipitación del producto del diclorometano por la adición en gotas de hexano produjo 0,12 g (58%) de N-(2-metil-quinolin-6-il)-3-[{5-(fenilamino)-2-H-pirazol-3-il}metilsulfanil]benzamida, E-1, en forma de un sólido blanco: mp 172-174 °C. HPLC Rt = 13,51 min.; ^{1}H NMR (500 MHz, Acetona-d_6) δ 8,40-

8,38 (m, 1H); 8,01 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,91 (s, 1H); 7,86 (dd, 1H, J = 8,0; 1,2 Hz); 7,76 (t, 2H, J = 9,5 Hz); 7,47 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,35 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,24 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,16 (br s, 2H); 7,02 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 6,59 (t, 1H, J = 7,0 Hz); 5,73 (s, 1H); 4,18 (s, 2H); 2,52 (s, 3H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{27}H_{23}N_5OS$ ($M+H^+$): 466,1702. Encontrado: 466,1715. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{23}N_5OS \cdot 0,5\ CH_2Cl_2$: C, 65,05; H, 4,76; N, 13,79; S, 6,31. Encontrado C, 64,94; H, 4,72; N, 13,47; S, 6,51.

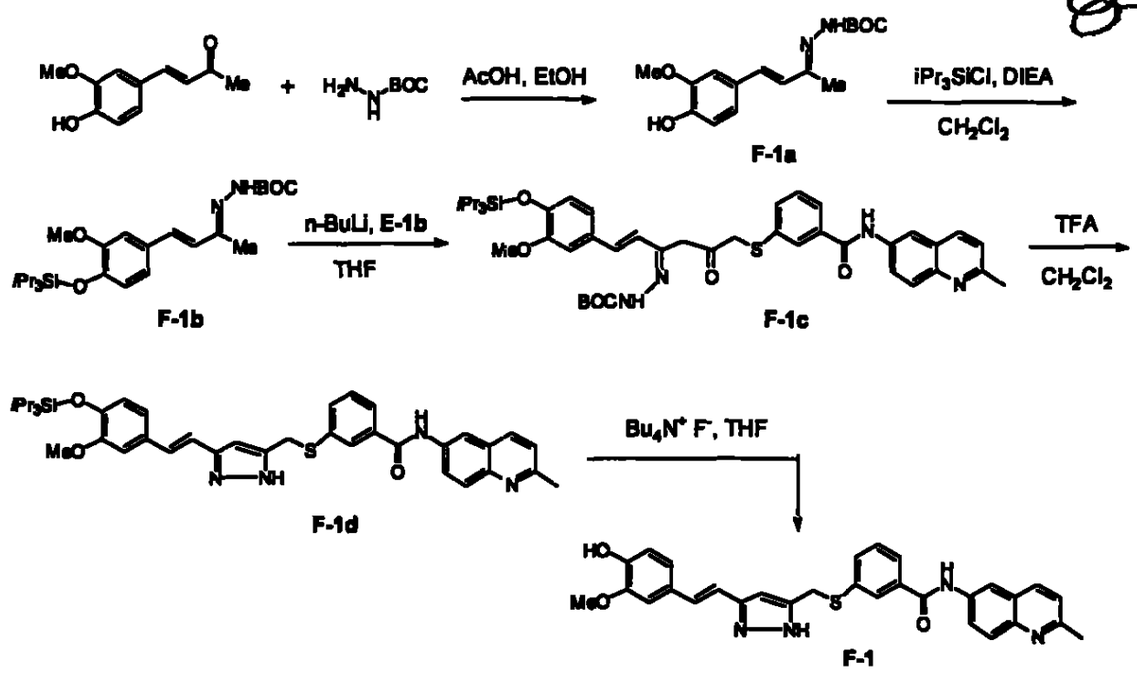
Ejemplo E-2 N-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-[2-(5-fenilamino-2H-pirazol-3-il)etil]benzamida.



E-2

El ejemplo E-2 fue preparado de manera similar a lo descrito para el E-1, con la excepción de que 3,4,5-trimetoxianilina fue utilizada en lugar de 6-amino-2-metilquinolina en el paso (b): mp 67-69 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (br s, 1H); 7,75 (br s, 1H); 7,64 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,42 (d, 1H, J = 7,2 Hz); 7,29 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 6,96-6,91 (m, 3H); 6,83 (t, 1H, J = 7,2 Hz); 5,89 (s, 1H); 4,05 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,75 (s, 6H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{26}H_{26}N_4O_4S$ ($M+H^+$): 491,1753 Encontrado: 491,1737. Calculado analíticamente para $C_{26}H_{26}N_4O_4S \cdot 0,4\ Et_2O$: C, 63,72; H, 5,81; N, 10,77; S, 6,16. Encontrado: C, 63,47; H, 5,88; N, 10,52; S, 6,34.

Ejemplo F-1 3-[{5-((E)-2-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)etenil)-2H-pirazol-3-il}-metilsulfanil]-N-(2-metilquinolin-6-il)benzamida



(a) A 5 mL de etanol le fue agregado (E)-4-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-but-3-en-2-ona (0,50 g; 2,60 mmol), 1 g de cedazos moleculares 4 Å, ácido acético (0,16 mL; 2,60 mmol), y ácido carboxílico de hidrazina *t*-éster butílico (0,34 g; 2,60 mmol). Después de ser agitada durante 18 horas, la mezcla fue filtrada y el filtrado fue concentrado produciendo el producto bruto en forma de un sólido bronceado, el cual fue cromatografiado sobre sílice con 2:1 hexano/acetato de etilo para producir N-[3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1-metil-(E)-2-propenilideno]ácido carboxílico de hidrazina *t*-éster butílico, **F-1a**, 0,68 g (86%) en forma de un sólido blanco. TLC Rf = 0,45 (40 % hexano/60 % acetato de etilo). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (br s, 1H); 7,11-7,08 (m, 2H); 6,98-6,52 (m, 2H); 6,89 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 5,82 (br s, 1H); 3,93 (s, 3H); 2,13 (s, 3H); 1,53 (s, 9H); LRFAB: Calculado para $C_{16}H_{22}N_2O_4$ ($M+H^+$): 307. Encontrado: 307.

(b) A una solución de N-[3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1-metil-(E)-2-propenilideno]ácido carboxílico de hidrazina *t* - éster butílico, **F-1a**, (0,50 g; 1,63) en 5 mL de diclorometano le fue agregado diisopropiletilamina (64 mL; 3,92 mmol) y clorotriisopropilsilano (0,77 mL; 3,59 mmol). Al cabo de 20 horas, la mezcla fue concentrada y el residuo fue dividido entre 30 mL de MTBE y bicarbonato sódico saturado (2 x 30 mL). La capa orgánica fue filtrada a través de 10 g de sílice y concentrada produciendo un aceite amarillo. La purificación fue efectuada utilizando un cromatotron con un rotor de 2 mm eluyendo con 80% de hexano/20% de acetato de etilo para producir 0,48 g (65%) de N-{3-[4-metoxi-3-(triisopropil-silaniloxi)-fenil]-1-metil-(E)-2-propenilideno}ácido carboxílico de hidrazina *t*-éster butílico, **F-1b**, en forma de un sólido blanco: TLC Rf = 0,82 (60% hexano/40% acetato de etilo); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (br s, 1H); 7,02 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 6,94 (d, 1H, J = 16,5 Hz); 6,87 (dd, 1H, J = 8,3 Hz; 1,5 Hz); 6,82 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 6,77 (d, 1H, J = 16,5 Hz); 3,81 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,50 (s, 9H); 1,29-1,23 (m, 3H); 1,09 (d, 18H, J = 7,0 Hz); LRFAB: Calculado para $C_{25}H_{42}N_2O_4Si$ ($M + H^+$): 463; Encontrado: 463.

(c) A una solución de -78 °C de N-{3-[4-metoxi-3-(triisopropilsilaniloxi)-fenil]-1-metil-(E)-2-propenilideno}ácido carboxílico de hidrazina *t*-éster butílico, **F-1b**, (0,33 g; 0,72 mmol) en 10 mL de THF anhidro le fue agregado *n*- BuLi (0,61 mL; 3,89 mmol; 2,5 M en hexano) durante 5 minutes. Al término de la adición, la mezcla fue calentada a 0 °C durante 1 hora y nuevamente fue enfriada a -78 °C. A la mezcla resultante le fue agregada una solución de 3-[(N-metoxi-N-metilcarbamoil)metilsulfanil]-N-(2-metilquinolin-6-il)benzamida, **E-1b**, (0,14 g; 0,36 mmol) en 5 mL en THF, y la mezcla resultante fue calentada a 0 °C. Después de 1 hora, la reacción fue enfriada a -78 °C y

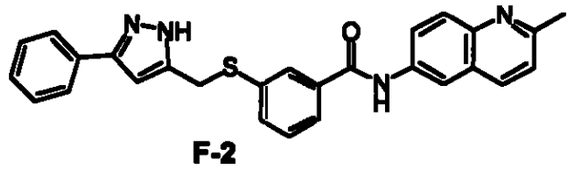
apagada al agregarle 1:1 de ácido acético:metanol (1 mL). Luego la mezcla de reacción fue dividida entre 30 mL de MTBE y 1 N aq. HCl (2 x 20 mL). La capa orgánica fue secada en presencia de sulfato sódico y concentrada para producir un aceite amarillo. La purificación por medio de la cromatografía de gel sílice, con 2:1 hexano/acetato de etilo como eluyente, produjo 0,12 g (43%) de N^2-[1-{4-metoxi-3-(triisopropilsilaniloxi)-fenil}-6-{3-(2-metil-quinolin-6-ilcarbamoil)fenilsulfanil}-5-oxo-(E)-hex-1-en-3-ilideno]-ácido carboxílico de hidrazina *t*-éster butílico, **F-1e**, en forma de una espuma amarilla pálida: TLC R_f = 0,50 (60% acetato de etilo/hexano); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (s, 1H); 8,12-8,10 (m, 2H); 8,03 (br s, 1H); 7,90 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,77 (d, 2H, J = 7,0 Hz); 7,46 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 7,31 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 6,91-6,78 (m, 5H); 3,92-3,60 (m, 4H); 2,73 (s, 3H); 1,54-1,43 (m, 3H); 1,20 (s, 9H); 1,07 (d, 18H, J = 9,5 Hz).

(d) A una solución de 0,10 g (0,14 mmol) de N^2-[1-{4-metoxi-3-(triisopropilsilaniloxi)-fenil}-6-{3-(2-metil-quinolin-6-ilcarbamoil)fenilsulfanil}-5-oxo-(E)-hex-1-en-3-ilideno]-ácido carboxílico de hidrazina *t*-éster butílico, **F-1e**, en 5 mL de diclorometano le fue agregada 5 mL de ácido trifluoroacético. Al término de 1 hora, la mezcla de reacción fue concentrada, le fue agregado 5 mL de tolueno y el solvente fue removido nuevamente para producir un aceite ámbar. El residuo fue purificado mediante la cromatografía de gel sílice con 1:1:1 hexano/diclorometano/acetato de etilo como eluyente produciendo 0,089 g (92%) de 3-[{5-{(E)-2-(3-metoxi-4-triisopropilsilaniloxifenil)etenil}-2H-pirazol-3-il}metilsulfanil]-N-(2-metilquinolin-6-il)benzamida, **F-1d**, en forma de un sólido bronceado: TLC Rf = 0,18 (50% acetato de etilo/hexano); ^{1}H NMR (300 MHz, Acetona-d_6) δ 10,21 (br s, 1H); 8,95 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 8,71 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 8,43-8,31 (m, 3H); 8,10 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,88-7,82 (m, 2H); 7,85 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 7,41-7,19 (m,

4H); 7,11 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 6,69 (s, 1H); 4,57 (s, 2H); 4,10 (s, 3H); 3,05 (s, 3H); 1,57-1,47 (m, 3H); 1,34 (d, 18H, J = 8,5 Hz); MS (ESI): Calculado para $C_{39}H_{46}N_3OSi$ (M + H^+): 678; Encontrado: 678.

(e) A una solución de 3-[{5-{(E)-2-(3-metoxi-4-triisopropilsilaniloxifenil)etenil}-2H-pirazol-3-il}metilsulfanil]-N-(2-metilquinolin-6-il)benzamida, F-1d, (0,057 g; 0,084 mmol) en 5 mL de THF le fue agregado fluoruro tetrabutilamónico (1M) en tetrahidrofurán (0,093 mL; 0,092 mmol). Después de 3 horas, la solución fue concentrada y el residuo fue dividido entre 20 mL de acetato de etilo y 20 mL de 1M de armotiguador de fosfato a 7,0 pH. La capa orgánica fue filtrada a través de 10 g de sílice con 50 mL de diclorometano y concentrado para crear un producto bruto en forma de un aceite ámbar. El residuo fue purificado aún más mediante la cromatografía radial sobre una placa de 1 mm con 3:1 hexano/acetato de etilo como eluyente. El producto purificado fue disuelto en 1 mL de diclorometano y hexano fue agregado en gotas para precipitar 0,34 g (77%) de 3-[{5-((E)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etenil)-2H-pirazol-3-il}-metilsulfanil]-N-(2-metilquinolin-6-il)benzamida, F-1, en forma de un sólido blanco: HPLC Rt = 13,12 min.; TLC Rf = 0,30 (50% acetato de etilo/hexano); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,67 (br s, 1H); 8,41 (br s, 1H); 8,03 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,89-7,87 (m, 2H); 8,79 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 7,71 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,33 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 7,25 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,01 (s, 1H); 6,78 (d, 1H, J =16,5 Hz); 6,83-6,78 (m, 2H); 6,67 (d, 1H, J = 8 Hz); 6,29 (s, 1H); 4,19 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); 2,53 (s, 3H). HRMS (FAB): Calculado para $C_{30}H_{26}N_4O_3S$ ($M+H^+$): 655,0780 Encontrado: 655,0804. Calculado analíticamente para $C_{30}H_{26}N_4O_3S$ •0,8 EtOAc: C, 67,23; H, 5,51; N, 9,45; S, 5,41. Encontrado: C, 67,08; H, 5,60; N, 9,73; S, 5,45.

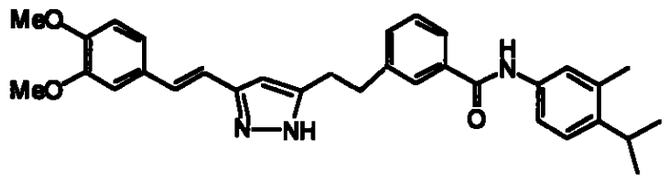
Ejemplo F-2: 3-[5-(2-(3,4-Dimetoxifenil)etenil)-2H-pirazol-3-il)metilsulfanil]-N-(2-metilquinolin-6-il)benzamida



F-2

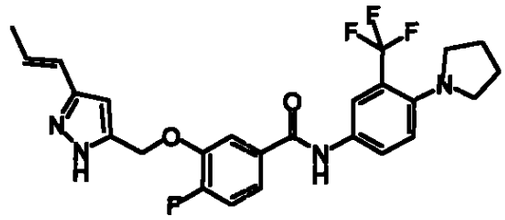
El ejemplo F-2 fue preparado de manera similar a lo descrito para el F-1, con la excepción de que acetofenona fue utilizada en lugar de 4-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-but-3-en-2-ona en el paso (a), y los pasos de protección / desprotección (b) y (e) no fueron necesarios: mp 99-101 °C; TLC Rf = 0,50 (75% diclorometano/25% acetato de etilo); HPLC Rt = 14,04 min.; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (br s, 1H); 8,21 (d, 1H, J = 2,0 Hz); 7,95 (br s, 1H); 7,80 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,75 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 7,70 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,61 (d, 2H, J = 7,5 Hz); 7,51 (dd, 1H, J = 9,3; 2,5 Hz); 7,43 (d, 1H , J = 8,0 Hz); 7,32-7,25 (m, 5H); 7,15 (d; 8,5 Hz); 6,57 (s, 1H); 4,26 (s, 2H); 2,61 (s, 3H). HRMS (FAB): Calculado para $C_{27}H_{22}N_4OS$ (M + H^+): 451,1593. Encontrado: 451,1580. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{22}N_4OS$•0,8 EtOAc: C, 70,42; H, 5,30; N, 11,33; S, 6,48. EtOAc Encontrado: C, 70,39; H, 5,34; N, 11,29; S, 6,48.

Ejemplo F-3. 3-(2-{5-[(E)-2-(3,4-Dimetoxifenil)etenil]-2H-pirazol-3-il}-etil)-N-(3-metil-4-isopropilfenil)-benzamida



El ejemplo F-3 fue preparado de manera similar a lo descrito para el F-1, con la excepción de que (E)-4-(3,4-dimetoxifenil)-but-3-en-2-ona fue utilizado en lugar de (E)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-but-3-en-2-ona en el paso (a), N-(4-isopropil-3-metil-fenil)-3-[2-(N-metoxi-N-metilcarbamoil)-etil]benzamida, **G-1f**, (del Ejemplo G-1, paso (f)) fue utilizado en lugar de 3-[(N-metoxi-N-metilcarbamoil)metilsulfanil]-N-(2-metilquinolin-6-il)benzamida, **E-1b**, en el paso (c) y los pasos de protección / desprotección (b) y (e) no fueron necesarios: HPLC Rt = 16,37 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 (br s, 1H); 7,69-7,66 (m, 2H); 7,44-7,17 (m, 5H); 7,01-6,81 (m, 5H); 6,25 (s, 1H); 3,89 (d, 6H, J = 1,5 Hz); 3,12-3,01 (m, 5H); 2,32 (s, 3H); 1,20 (d, 6H, J = 5,1 Hz); HRMS (FAB): Calculado para *m/z* $C_{32}H_{35}N_3O_3$ ($M+Cs^+$): 642,1733, Encontrado: 642,1712. Calculado analíticamente para $C_{32}H_{35}N_3O_3$: C, 75,42; H, 6,92; N, 8,24. Encontrado C, 75,45; H, 7,08; N, 8,16.

Ejemplo F-4: 4-Fluoro-3-[{5-((E)-1-propenil)-2H-pirazol-3-il}metoxi]-N-[4-(pirrolidin-1-il)-3-trifluorometilfenil]benzamida



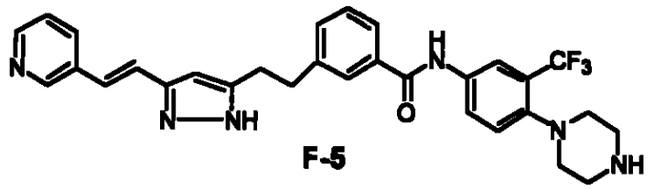
F-4

El ejemplo F-4 fue preparado de la misma manera a lo descrito en el F-1, con la excepción de que (E)-3-penten-2-ona fue utilizado en lugar de (E)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-but-3-en-2-ona en el paso (a), 4-fluoro-N-[4-(pirrolidin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-[2-(N-metoxi-N-metilcarbamoil)metoxi]benzamida, (preparado de manera similar a lo descrito en 4-fluoro-N-[4-(imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-3-

[(N-metoxi-N-metilcarbamoil)metoxi]benzamida, J-1d, en Ejemplo J-1) fue utilizado en lugar de 3-[(N-metoxi-N-metilcarbamoil)metilsulfanil]-N-(2-metilquinolin-6-il)benzamida, E-1b, en el paso (c) y los pasos de protección / desprotección (b) y (e) no fueron necesarios: HPLC Rt = 16,27 min. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (m, 4H); 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,42-7,37 (m, 1H); 7,35-7,28 (m, 2H); 7,15 (t, 1H, J = 8,4 Hz); 7,00 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,56 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,37 (s, 1H); 6,27-6,15 (m, 2H); 5,60 (s, 1H); 5,23 (s, 1H); 3,30-3,29 (m, 4H); 1,98-1,95 (m, 4H); 1,92 (d, 3H, J = 6,3 Hz); MS (ESI): *m/z* Calculado para $C_{25}H_{24}F_4N_4O_2$ ($M+H^+$): 489, Encontrado:489.

Calculado analíticamente para $C_{25}H_{24}F_4N_4O_2$: C, 61,47; H, 4,95; N, 11,47. Encontrado C, 61,32; H, 5,06; N 11,33.

Ejemplo F-5: 3-(2-{5-[(E)-2-(3,4-Dimetoxifenil)etenil]-2H-pirazol-3-il}-etil)-N-(3-metil-4-isopropilfenil)-benzamida

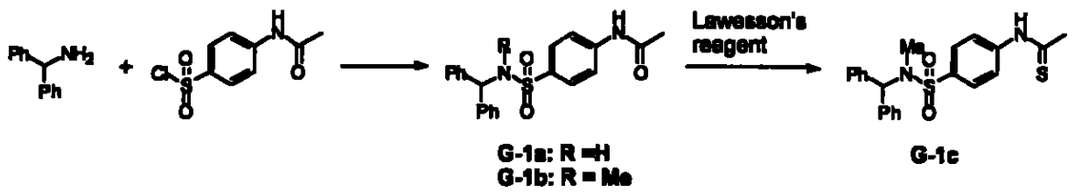


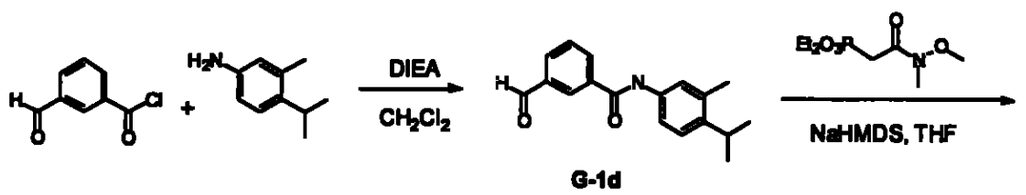
F-5

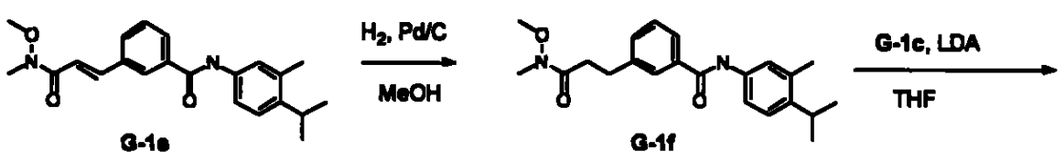
El ejemplo F-5 fue preparado de manera similar a lo descrito para el F-3, con la excepción de que (E)-4-(piridin-3-il)-3-buten-2-ona fue utilizado en lugar de (E)-4-(3,4-dimetoxifenil)-but-3-en-2-ona en el paso (a), y 4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-trifluorometilanilina, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 99/21845 (p. 58) para la preparación de 1-metil-4-(4-nitrofenil)piperazina, fue utilizado en lugar de 4-isopropil-3-metilanilina en el paso (d) del Ejemplo G-1, y el paso final de desprotección (e) fue efectuado de manera similar a lo descrito en el Ejemplo G-10: HPLC Rt = 13,53 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, DSMO-d_6) δ 8,69 (s, 1H); s 8,4 (d, 1H, J =

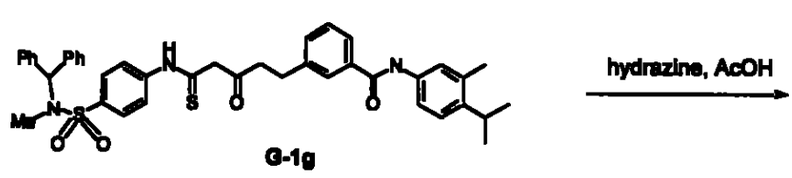
3,3 Hz); 8,14 (s, 1H); 8,07-7,82 (m, 2H); 7,86 (s, 1H); 7,81-7,79 (m, 1H); 7,54-7,43 (m, 3H); 7,39-7,37 (m, 1H); 7,25-7,04 (m, 2H); 3,10-2,98 (m, 4H); 2,83-2,78 (m, 8H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{30}H_{29}F_3N_6O$ ($M+H^+$): 547,2433 Encontrado: 547,2445. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{30}N_4O \cdot 0{,}5\ H_2O \cdot 0{,}2\ CH_2Cl_2$: C, 63,35; H 5,35; N, 14,68. Encontrado C, 63,26; H, 5,38; N 14,25.

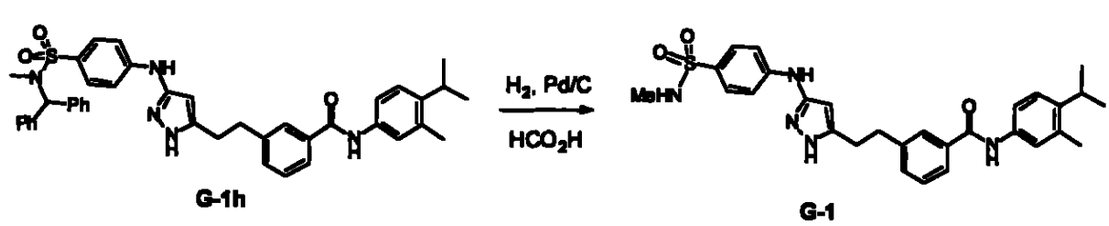
Ejemplo G-1: N-(4-Isopropil-3-metil-fenil)-3-{2-[5-(4-(metilsulfamoil)-fenilamino)-2H-pirazol-3-il]-etil}-benzamida











92

(a) A una solución de 4-acetilamino-bencenocloruro de sulfonilo (2,00 g; 8,56 mmol) en 25 mL de DMF le fue agregado 4-dimetilaminopiridina (0,11 g; 0,86 mmol) y difenilaminometano (1,79 mL; 10,27 mmol). Después de 4 horas, la mezcla de reacción fue añadida a 125 mL de agua, y el precipitado fue recogido por medio de filtración, lavado con éter dietílico (2 x 20 mL), luego fue secado bajo vacío por 4 horas para producir 1,98 g (61%) de N-(difenilmetil)-4-(acetilamino)bencenosulfonamida, **G-1a**: HPLC Rt =12,90 min.; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,20 (br s, 1H); (8,82 (d, 1H, J = 2,0 Hz); 7,57 (s, 4H); 7,24-7,20 (m, 8H); 7,18-7,13 (m, 2H); 5,58-7,52 (m, 1H); 3,38 (s, 3H); LRFAB: Calculado para $C_{21}H_{20}N_2O_3S$ ($M+H^+$): 381 Encontrado: 381.

(b) A DMF (15 mL) le fue agregado N-(difenilmetil)-4-(acetilamino) bencenosulfonamida, **G-1a**, (1,50 g; 3,94 mmol), carbonato potásico (1,37 g;9,86 mmol), y yodometano (0,37 mL; 5,93 mmol). La mezcla de reacción fue agitada por 3 horas a 60 °C, enfriada a 25 °C, y dividida entre 50 mL de MTBE y 1N HCl (2 x 50 mL). La capa orgánica fue secada en presencia de sulfato sódico y concentrada para producir un aceite ámbar, el fue purificado por medio de la cromatografía de gel sílice (3:1 hexano:acetato de etilo) para producir 1,50 g (98%) de N-(difenilmetil)-N-metil-4-(acetilamino) - bencenosulfonamida, **G-1b**: TLC Rf = 0,62 40% hexano/acetato de etilo; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67-7,64 (m, 1H); 7,58-7,52 (m, 2H); 7,28-7,23 (m, 8H); 7,21-7,08 (m, 3H); 6,47 (s, 1H); 2,68 (s, 3H); 2,20 (s, 3H).

(c) A una solución de 2,00 g, (5,30 mmol) de N-(difenilmetil)-N-metil-4-(acetilamino)-bencenosulfonamida, **G-1b**, en tolueno (30 mL) le fue agregado 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro (1,07 g; 2,64 mmol). La solución fue calentada a

100 °C durante 2 horas y luego fue enfriada a 25 °C. La mezcla de reacción fue filtrada a través de un tapón de gel sílice utilizando 50 mL de MBTE y concentrada. El residuo fue purificado mediante la cromatografía de gel sílice (5:1 hexano/acetato de etilo) para producir 1,62 g (77%) de 4-[N-(difenilmetil)-N-metilsulfamoil]-tioacetanilida, G-1c, en forma de un aceite amarillo: HPLC Rt =18,67 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,72 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,28-7,25 (m, 8H); 7,09-7,07 (m, 2H); 6,46 (s, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,56 (s, 3H).

(d) A una solución de 5,00 g (33,26 mmol) ácido 3-formilbenzoico en diclorometano a 0 °C le fue agregado cloruro de oxalio (3,48 mL; 39,92 mmol) y DMF (0,01 mL). La reacción fue agitada durante 3 horas a 25 °C, y luego fue concentrada hasta secarse. El residuo (2,1 g; 12,45 mmol) fue disuelto en diclorometano (30 mL) y 4-isopropil-3-metilanilina•HCl (2,55 g; 13,70 g) agregado, seguido por diisopropiletilamina (4,48 mL). Después de ser agitada durante 2 horas, la solución fue lavada con bicarbonato sódico saturado (2 x 20 mL) y 1N HCl (2 x 20 mL) y la capa orgánica fue secada en presencia de sulfato sódico y concentrada hasta secarse. El residuo fue purificado sobre gel sílice (3:1 hexano:acetato de etilo) para producir 2,99 g (90%) de 3-formil-N-(4-isopropil-3-metilfenil)benzamida, G-1d, en forma de un sólido blancuzco: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,12 (s, 1H); 8,60-8,58 (m, 1H); 8,38-8,36 (m, 1H); 8,21-8,15 (m, 2H); 8,07-8,04 (m, 1H); 7,93 (br s, 1H); 7,71-7,67 (m, 1H); 7,44 (br s, 1H); 7,27-7,24 (s, 1H); 3,15-3,10 (m, 1H); 2,35 (s, 3H); 1,23 (d, 6H, J = 6,7 Hz).

(e) A una solución de 2-dietil (N-metoxi-N metil-carbamoilmetil) fosfonato (1,70 mL; 7,82 mmol) en 15 ml de THF a –78 °C le fue agregada amida bis(trimetilsilil)sódica (9,24 mL; 1M en THF) en gotas durante 2 min. Al término de la adición, la reacción fue

calentada a 0 °C durante 1hora. A esta solución le fue agregada una solución de 2,00 g (7,11 mmol) de 3-formil-N-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, **G-1d**, en 20 mL de THF. La solución fue agitada durante 1 hora y luego fue apagada con 1:1 MeOH/AcOH (1 mL). La mezcla fue dividida entre 50 mL de acetato de etilo y 1N HCl (2 x 20 mL), y la capa orgánica fue secada en presencia de sulfato sódico y concentrada. El residuo fue purificado sobre gel sílice (2:1 hexano:acetato de etilo) para producir 1,33 g (51%) de N-(4-isopropil-3-metilfenil)-3-[(E)-2-(N-metoxi-N-metilcarbamoil)etenil]-benzamida, **G-1e**, en forma de una espuma sólida blanca: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (br s, 1H); 7,83-7,79 (m, 2H); 7,73-7,68 (m, 2H); 7,52-7,45 (m, 3H); 7,28-7,24 (m, 1H); 7,12 (d, 1H, J = 15,9 Hz); 3,78 (s, 3H); 3,31 (s, 3H); 3,15-3,10 (m, 1H); 2,36 (s, 3H); 1,23 (d, 6H, J = 6,0 Hz).

(f) Una mezcla de 0,90 g (2,46 mmol) N-(4-isopropil-3-metilfenil)-3-[(E)-2-(N-metoxi-N-metilcarbamoil)etenil]-benzamida, **G-1e**, y 0,1 g de 10% de paladio en carbono en 20 ml de 1:1 MeOH:EtOAc fue agitada bajo 1 atm H_2 durante 18 horas. La reacción fue filtrada a través de un filtro de Teflón de 0,5 uM y concentrada para producir 0,90 g (100%) de N-(4-isopropil-3-metilfenil)-3-[2-(N-metoxi-N-metilcarbamoil)etil]-benzamida, **G-1f**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (s, 2H); 7,68 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 7,44-7,40 (m, 4H); 7,25-7,23 (m, 1H); 3,63 (s, 3H); 3,18 (s, 3H); 3,14-3,11 (m, 1H); 3,06-3,03 (m, 2H); 2,79 (t, 2H, J = 4,5 Hz); 2,36 (s, 3H); 1,22 (d, 6H, J = 4,2 Hz).

(g) A una solución de 0,45 g (1,34 mmol) de 4-[N-(difenilmetil)-N-metilsulfamoil] tioacetanilida, **G-1c**, y 0,16 mL (1,34 mmol) de N,N'-dimetilpropileneurea (DMPU) en 15 mL de THF a –78 °C le fue agregado 1,07 mL (2,68 mmol) de 2,5 M n-BuLi en hexano. Al término de 0,25 hora, la reacción fue calentada a 0 °C durante 0,5 hora, luego

fue nuevamente enfriada a –78 °C. A la mezcla de reacción le fue agregada una solución 0,23 g (0,62 mmol) de N-(4-isopropil-3-metilfenil)-3-[2-(N-metoxi-N-metilcarbamoil)etil]-benzamida, **G-1f**, en 5 mL de THF. La reacción fue calentada a 0 °C durante 1 hora y luego apagada agregándole 0,5 mL en gotas de 1:1 MeOH/AcOH. La mezcla fue dividida entre 30 mL de acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado (2 X 10 mL). La capa orgánica fue secada en presencia de sulfato sódico y concentrada. El residuo fue purificado mediante la cromatografía de gel sílice (1:2 acetato de etilo:hexano) para producir 0,24 g (54%) de 3-[4-{4-(N-(difenilmetil)-N-metilsulfamoil)feniltiocarbamoil}-3-oxo-butil]-N-(4-isopropil-3-metilfenil)benzamida, **G-1g**, en forma de un aceite ámbar: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91-7,83 (m, 2H); 7,74-7,64 (m, 3H); 7,59-7,47 (m, 3H); 7,41-7,23 (m, 8H); 7,12-7,04 m, 6H); 6,43 (s, 1H); 7,25-7,23 (m, 1H); 3,63 (s, 3H); 3,18 (s, 3H); 3,18-3,13 (m, 1H); 3,11-3,01 (m, 2H); 2,83 (s, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,37-2,32 (m, 2H); 1,21 (d, 6H, 1,5 Hz).

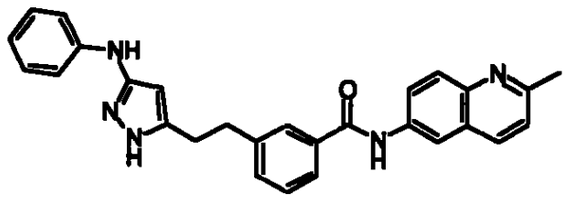
(h) A una solución de 0,36 g (0,51 mmol) de 3-[4-{4-(N-(difenilmetil)-N-metil-sulfamoil)feniltiocarbamoil}-3-oxo-butil]-N-(4-isopropil-3-metilfenil)benzamida, **G-1g**, en 5 ml de etanol le fue agregado ácido acético (0,20 mL; 0,34 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,016 mL; 0,34 mmol). Después de 1 hora, la solución fue dividida entre acetato de etilo (30 mL) y 1N HCL (2 x 20 mL). La capa orgánica fue lavada con bicarbonato sódico saturado (2 X 20 mL), secada en presencia de sulfato sódico, y concentrada para producir un aceite amarillo. La purificación mediante la cromatografía de gel sílice (25% acetato de etilo:hexano) produjo 0,28 g (79%) de 3-{2-[5-{4-(N-(difenilmetil)-N-metilsulfamoil)fenilamino}-2H-pirazol-3-il]etil}-N-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, **G-1h**, en forma de un sólido amarillo: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ

96

8,09 (s, 1H); 7,67 (br s, 1H); 7,63 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,48-7,42 (m, 3H); 7,60-7,22 (m. 10H); 7,01-7,04 (m, 3H); 7,01 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 6,43 (s, 1H), 5,78 (s, 1h); 3,13-3,04 (m, 1H); 2,93-2,84 (m, 4H); 2,61 (s, 3H); 2,28 (s, 3H);1,19 (d, 6H, J = 6,6 Hz); MS (ESI): *m/z* Calculado para $C_{42}H_{43}N_5O_3S$ ($M-H^-$): 696 Encontrado 696.

(i) A una solución de 3-{2-[5-{4-(N-(difenilmetil)-N-metilsulfamoil)fenilamino}-2H-pirazol-3-il]etil}-N-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, **G-1h**, en 0,025 mL de ácido fórmico y 1,2 mL de ácido acético le fue agregado 0,08 g de 10% paladio en carbono. La mezcla fue agitada durante 96 horas a 80 °C, luego fue enfriada a temperatura ambiente y filtrada a través de un filtro de Teflón de 0,5 μM. El filtrado fue concentrado y el residuo fue purificado mediante la cromatografía de gel sílice (2:1 acetato de etilo:hexano) para producir N-(4-isopropil-3-metil-fenil)-3-{2-[5-(4-(N-metilsulfamoil)fenilamino)-2H-pirazol-3-il]etil}benzamida, **G-1**, (0,053 g, 87 %): HPLC Rt =14,65 min; ^{1}H NMR (Acetona-d_6) δ 7,91 (br s, 1H);7,59 (br s, 1H); 7,69 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 7,52-7,25 (m, 7H); 7,08 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 3,51-2,89 (m, 5H); 2,40 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 1,08 (d, 6H, J = 6,9 Hz); HRMS (FAB): Calculado para $C_{29}H_{33}N_5O_3S$ ($M+H^+$): 532,2382, Encontrado: 532,2891.

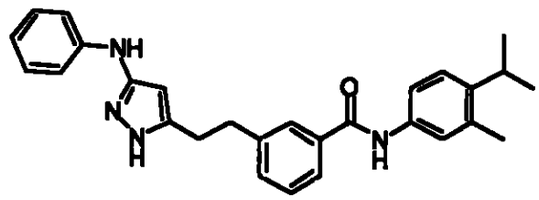
Ejemplo G-2: N-(2-Metilquinolin-6-il)-3-[2-(5-fenilamino-2H-pirazol-3-il)etil]benzamida.



G-2

El ejemplo G-2 fue efectuado de manera similar a lo descrito para el G-1, con la excepción de que 6-amino-2-metilquinolina fue utilizada en lugar de 4-isopropil-3-metilanilina en el paso (d), y tioacetanilida fue utilizada en lugar de 4-[N-(difenilmetil)-N-metilsulfamoil]tioacetanilida, G-1c, en el paso (g), y el paso final de desprotección (i) no fue necesario: mp 98-102 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (d, 1H, J = 2 Hz); 8,32 (br s, 1H); 7,95 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,92 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 7,22 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 6,74 (dd, 1H, J = 9,0; 2,0 Hz); 7,37 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,31-7,20 (m, 6H); 7,06 (d, 2H, J = 8,0 Hz); 6,85 (t. 1H, J = 7,5 Hz); 5,81 (s, 1H); 2,96 (t, 2H, J = 6,0 Hz); 2,91 (t, 2H, J = 6,0 Hz); 2,65 (s, 3H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{28}H_{25}N_5O$ ($M+H^+$): 448,2137 Encontrado:448,2129. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{25}N_5O$•0,3 EtOAc: C, 73,99; H, 5,83; N, 14,78. Encontrado C, 73,72; H, 5,88; N, 14,78.

Ejemplo G-3: N-(4-isopropil-3-metilfenil)-3-[2-(5-fenilamino-2H-pirazol-3-il)etil]benzamida



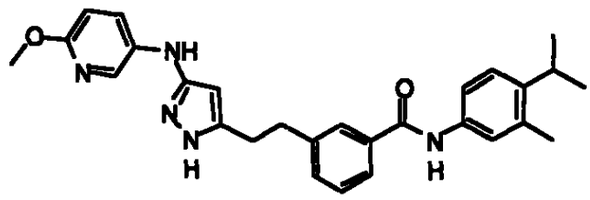
G-3

El ejemplo G-3 fue efectuado de manera similar a lo descrito para el G-1, con la excepción de que tioacetanilida fue utilizada en lugar de 4-[N-(difenilmetil)-N-metilsulfamoil]tioacetanilida, G-1c, en el paso (g), y el paso final de desprotección (i) no fue necesario: mp 150-151 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (s, 1H); 7,65 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,62 (s, 1H); 7,42-7,35 (m, 3H); 7,36 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,28-7,17 (m, 4H); 7,05 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 5,80 (s, 1H); 3,12-3,07 (m, 1H); 2,97 (t, 2H, J = 7,5 Hz); 2,90 (t,

98

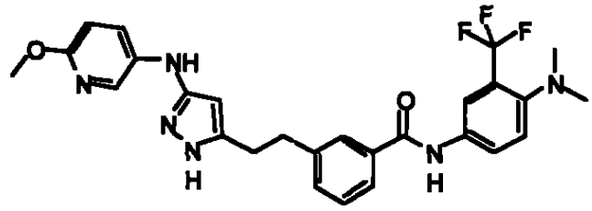
2H, J = 7,0 Hz); 2,30 (s, 3H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{28}H_{30}N_4O$ ($M+H^+$): 439,2498 Encontrado: 439,2488. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{30}N_4O \cdot 0,1CH_2Cl_2$ Encontrado: C, 75,49; H 6,81; N, 12,53. Encontrado C, 75,44; H, 6,81; N 12,53.

Ejemplo G-4: N-(4-Isopropil-3-metil-fenil)-3-{2-[5-(6-metoxipiridin-3-il)amino-2H-pirazol-3-il]-etil}-benzamida.



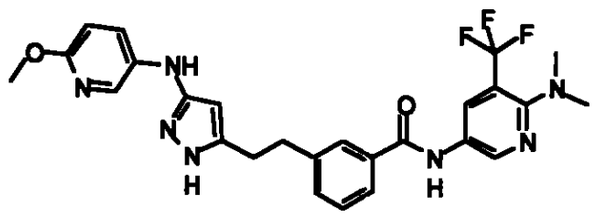
El ejemplo G-4 fue efectuado de manera similar a lo descrito para el G-1, con la excepción de que N-(6-metoxi-piridin-3-il)acetamida fue utilizada en lugar de N-(difenilmetil)-N-metil-4-(acetilamino)-bencenosulfonamida, G-1b, en el paso (c). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,84 (br s, 1H); 7,67-7,62 (m, 2H); 7,49 (dd, 1H, J = 8,9; 3,0 Hz); 7,42-7,40 (m, 3H); 7,30-7,61 (m, 2H); 7,19 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 5,66 (s, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,10 (q, 1H, J = 6,6 Hz); 2,97-2,90 (m, 4H); 2,17 (s, 3H); 1,23 (d, 6H, J =4,2 Hz); HRMS (FAB): Calculado para $C_{28}H_{31}N_5O_2$ ($M+H^+$): 470,2556, Encontrado: 470,2563. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{33}N_5O_2Cl_2$: C, 61,99; H, 6,13; N, 12,91. Encontrado C, 61,83; H, 6,39; N 12,83.

Ejemplo G-5: N-(4-Dimetilamino-3-trifluorometilfenil)-3-{2-[5-(6-metoxipiridin-3-il)amino-2H-pirazol-3-il]etil}-benzamida



El ejemplo G-5 fue efectuado de manera similar a lo descrito para el G-1, con la excepción de que 4-(dimetilamino)-3-trifluorometilanilina, preparado según el procedimiento descrito en WO 99/21845 (p. 58) para la preparación de 1-metil-4-(4-nitrofenil)piperazina, fue utilizado en lugar de 4-isopropil-3-metilanilina en el paso (d), y N-(6-metoxi-piridin-3-il)acetamida fue utilizado en vez de N-(difenilmetil)-N-metil-4-(acetilamino)-bencenosulfonamida, G-1b, en el paso (c): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (br s, 1H); 7,93 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 7,84 (dd, 1H, J = 4,5; 1,5 Hz); 7,88 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,64 (d, 1H, J = 5,7 Hz); 7,60 (s, 1H); 7,37 (dd, 1H, J = 8,7; 3,0 Hz); 7,66 (d, 1H, 4,5 Hz); 7,58 (s, 1H); 7,43 (dd, 1H, J = 5,40; 1,5 Hz); 7,33 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 7,29-7,26 (m, 2H); 6,63 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,62 (s, 1H); 3,86 (s, 3H); 2,94-2,86 (m, 4H); 2,69 (s, 6H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{27}H_{27}F_3N_6O_2$ ($M+H^+$): 525,2226, Encontrado: 525,2208. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{27}F_3N_6O_2 \cdot 0{,}5H_2O$: C, 60,78; H, 5,29; N, 15,75. Encontrado C, 61,15; H, 5,25; N 15,7

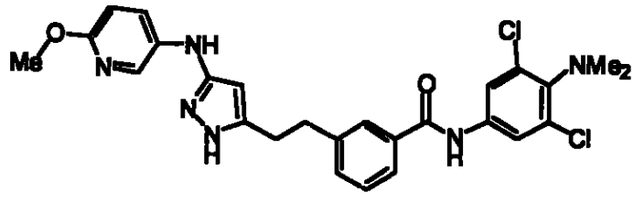
Ejemplo G-6: N-(6-Dimetilamino-5-trifluorometilpiridin-3-il)-3-{2-[5-(6-metoxipiridin-3-il)amino-2H-pirazol-3-il]etil}-benzamida



El ejemplo G-6 fue efectuado de manera similar a lo descrito para el G-1, con la excepción de que 5-amino-2-(dimetilamino)-3-trifluorometilpiridina, preparado según el procedimiento descrito en WO 99/21845 (p. 58) para la preparación de 1-metil-4-(4-nitrofenil)piperazina, fue utilizado en lugar de 4-isopropil-3-metilanilina en el paso (d), y

N-(6-metoxi-piridin-3-il)acetamida fue utilizado en vez de N-(difenilmetil)-N-metil-4-(acetilamino)-bencenosulfonamida, G-1b, en el paso (c): HPLC Rt = 14,04 min; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (br s, 1H); 8,47 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 8,18 (d, 1H, J = 2,0 Hz); 7,88 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,64 (d, 1H, J = 5,7 Hz); 7,60 (s, 1H); 7,37 (dd, 1H, J = 8,7; 3,0Hz); 7,29-7,21 (m, 2H); 6,58 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,78 (s, 1H); 3,83 (s, 3H); 2,94 (s, 6H); 2,86-2,76 (m, 4H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{26}H_{26}F_3N_7O_3$ ($M+H^+$): 526,2178, Encontrado: 526,2194. Calculado analíticamente para $C_{26}H_{26}F_3N_7O_3 \cdot 0,4$ Et_2O: C, 59,71; H, 5,45; N, 17,66. Encontrado C, 59,58; H, 5.44; N 17,53.

Ejemplo G-7: N-(3,5-Dicloro-4-dimetilaminofenil)-3-{2-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)amino-2H-pirazol-3-il]etil}benzamida

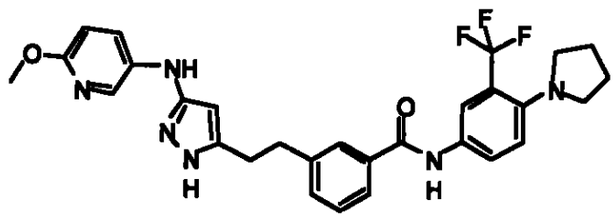


G-7

El ejemplo G-7 fue efectuado de manera similar a lo descrito para el G-1, con la excepción de que 3,5-dicloro-4-(pirrolidino)anilina, preparado según el procedimiento descrito en WO 99/21845 (p. 58) para la preparación de 1-metil-4-(4-nitrofenil)piperazina, fue utilizado en lugar de 4-isopropil-3-metilanilina en el paso (d), y N-(6-metoxi-piridin-3-il)acetamida fue utilizado en vez de N-(difenilmetil)-N-metil-4-(acetilamino)-bencenosulfonamida, G-1b, en el paso (c): HPLC Rt = 16,07 min; ^{1}H NMR (300 MHz, Acetona-d_6) δ 8,25 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,91 (br s, 2H); 7,87 (s, 1H); 7,82-7,78 (m, 2H); 7,45-7,38 (m, 3H); 6,61 (d, 1H, J = 9,3 H); 5,62 9s, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,31-

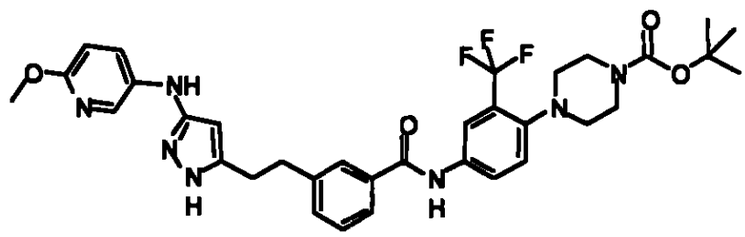
2,97 (m, 4H); 2,84 (m, 6H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{26}H_{26}N_6O_2$ ($M+H^+$): 525,1573, Encontrado: 525,1559. Calculado analíticamente para $C_{26}H_{26}N_6O_{23}$•0,3 Et_2O: C, 59,65; H, 5,34; N, 15,35. Encontrado C, 59,35; H, 5,25; N 17,35.

Ejemplo G-8: 3-{2-[5-(6-metoxipiridin-3-il)amino-2H-pirazol-3-il]-etil}-N-(4-pirrolidin-1-il-3-trifluorometilfenil)benzamida



El ejemplo G-8 fue efectuado de manera similar a lo descrito para el G-1, con la excepción de que 4-(pirrolidin-1-il)-3-trifluorometilanilina, preparado según el procedimiento descrito en WO 99/21845 (p. 58) para la preparación de 1-metil-4-(4-nitrofenil)piperazina, fue utilizada en lugar de 4-isopropil-3-metilanilina en el paso (d), y N-(6-metoxi-piridin-3-il)acetamida fue utilizada en vez de N-(difenilmetil)-N-metil-4-(acetilamino)-bencenosulfonamida, G-1b, en el paso (c): HPLC Rt = 15,66 min; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (br s, 1H); 7,91 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 7,70 (d, 1H, J = 1,2 Hz); 7,64 (dd, 2H, J = 12,5; 4,5 Hz); 7,57 (s, 1H); 7,38 (dd, 1H, J = 5,3; 1,5 Hz); 7,27-7,20 (m, 1H); 6,90 (d. 1H, J = 5,4 Hz); 6,59 (d, 1H, J = 5,1 Hz); 5,60 (s, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,25 (t, 4H; 3,6 Hz); 2,88-2,76 (m, 4H); 1,94-1,90 (m, 4H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{29}H_{29}F_3N_6O_2$ ($M+H^+$): 551,2382, Encontrado: 551,2389. Calculado analíticamente para $C_{29}H_{29}F_3N_6O_2$•0,2CH_2Cl_2: C, 61,09; H, 5,18; N, 14,59. Encontrado C, 61,36; H, 5,18; N 14,59.

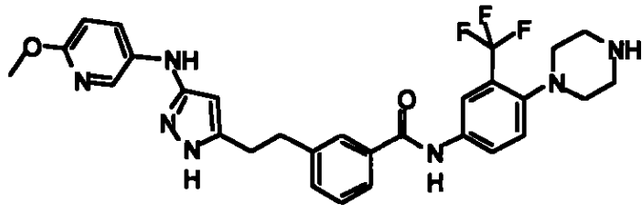
Ejemplo G-9: 3-{2-[5-(6-metoxipiridin-3-il)amino-2H-pirazol-3-il]-etil}-N-[4-(4-t-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]benzamida



El ejemplo G-9 fue efectuado de manera similar a lo descrito para el G-1, con la excepción de que 4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-trifluorometilanilina, preparado según el procedimiento descrito en WO 99/21845 (p. 58) para la preparación de 1-metil-4-(4-nitrofenil)piperazina, fue utilizada en lugar de 4-isopropil-3-metilanilina en el paso (d), y N-(6-metoxi-piridin-3-il)acetamida fue utilizado en vez de N-(difenilmetil)-N-metil-4-(acetilamino)-bencenosulfonamida, G-1b, en el paso (c): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (br s, 1H); 7,95-7,87 (m, 3H); 7,70 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,59 (br s, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,47 (dd, 1H, J = 8,7; 3,0 Hz); 7,43-7,32 (m, 2H); 7,29-7,21 (m, 2H); 7,28-7,26 (m, 2H); 6,66 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,60 (s, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,56-3,51 (m, 4H); 3,26-3,24 (m, 4H); 3,00-2,93 (m, 4H); 2,83-2,82 (m, 4H); 1,49 (s, 9H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{34}H_{38}F_3N_7O_4$ ($M+Na^+$): 688,2835, Encontrado: 688,2856.

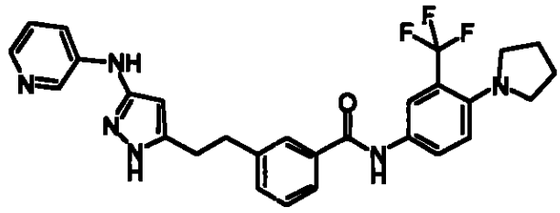
Calculado analíticamente para $C_{34}H_{38}F_3N_7O_4 \cdot 0{,}4H_2O$: C, 60,68; H, 5,81; N, 14,57. Encontrado C, 60,90; H, 5,88; N 14,57.

Ejemplo G-10: 3-{2-[5-(6-Metoxipiridin-3-il)amino)-2H-pirazol-3-il]etil}-N-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometilfenil)benzamida



A una solución de 0,075 g (0,113 mmol) de 3-{2-[5-(6-metoxipiridin-3-il)amino-2H-pirazol-3-il]-etil}-N-[4-(4-*t*-butoxicarbonil)piperazin-1-il-3-trifluorometilfenil]benzamida, G-9, en 5 mL de diclorometano le fue agregado 5 mL de ácido trifluoroacético. Al término de 2 horas, la mezcla de reacción fue concentrada. El residuo fue disuelto en 20 mL de cloroformo/isopropanol (10:1) y lavado con bicarbonato sódico saturado (2 x 10 mL). La capa orgánica fue filtrada a través de un tapón de sílice utilizando etanol para eluir el producto y luego fue concentrado para producir 3-{2-[5-(6-metoxipiridin-3-il)amino)-2H-pirazol-3-il]etil}-N-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometilfenil)benzamida, G-10, en forma de un sólido blancuzco (0,056 g, 88%): HPLC Rt = 12,95 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,38 (br s, 1H); 8,51 (br s, 1H); 7,95 (d, 1H, J = 2,1 Hz); 8,20-8,10 (m, 1H); 8,01 (d, 1H, J = 8,7); 7,87 (s, 1H); 7,75 (d, 1H, J = 6,6 Hz); 7,64 (dd, 1H, J = 6,5; 2,7 Hz); 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,35-7,28 (m, 2H); 6,56 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 5,60 (s, 1H); 3,85 (s, 3H); 2,99-2,80 (m, 12H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{29}H_{30}F_3N_7O_2$ ($M+H^+$): :566,2491, Encontrado: 566,2511.

Ejemplo G-11: 4-Fluoro-3-[{5-(piridin-3-il)amino-2H-pirazol-3-il}metoxi]-N-[((4-pirrolidin-1-il)-3-trifluorometilfenil)benzamida

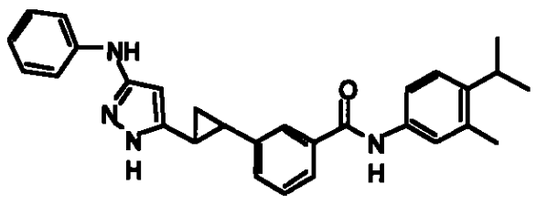


G-11

El ejemplo G-11 fue efectuado de manera similar a lo descrito para el G-1, con la excepción de que 4-(pirrolidin-1-il)-3-trifluorometilanilina, preparado según el

procedimiento descrito en WO 99/21845 (p. 58) para la preparación de 1-metil-4-(4-nitrofenil)piperazina, fue utilizada en lugar de 4-isopropil-3-metilanilina en el paso (d), y N-(piridin-3-il)acetamida fue utilizado en vez de N-(difenilmetil)-N-metil-4-(acetilamino)-bencenosulfonamida, G-1b, en el paso (c): HPLC Rt = 14,78 min; ^{1}H NMR (300 MHz, Acetona-d_6) δ 9,53 (br s, 1H); 8,55 (d, 1H, J = 2,1 H); 8,10 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,93-7,76 (m, 6H); 7,45-7,37 (m, 2H); 7,20 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 7,14-7,10 (m, 1H); 3,28-3,21 (m, 4H); 3,09-2,96 (m, 4H; 1,96-1,92 (m, 4H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{28}H_{27}F_3N_6O$ ($M+H^+$): 521,2277, Encontrado: 521,266. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{27}F_3N_6O \cdot 0{,}9H_2O$: C, 62,65; H, 5,41; N, 15,66. Encontrado C, 62,84; H, 5,33; N 15,66.

Ejemplo H-1: N-(4-Isopropil-3-metil-fenil)-3-[2-(5-fenilamino-2-H-pirazol-3-il)-ciclopropil]-benzamida

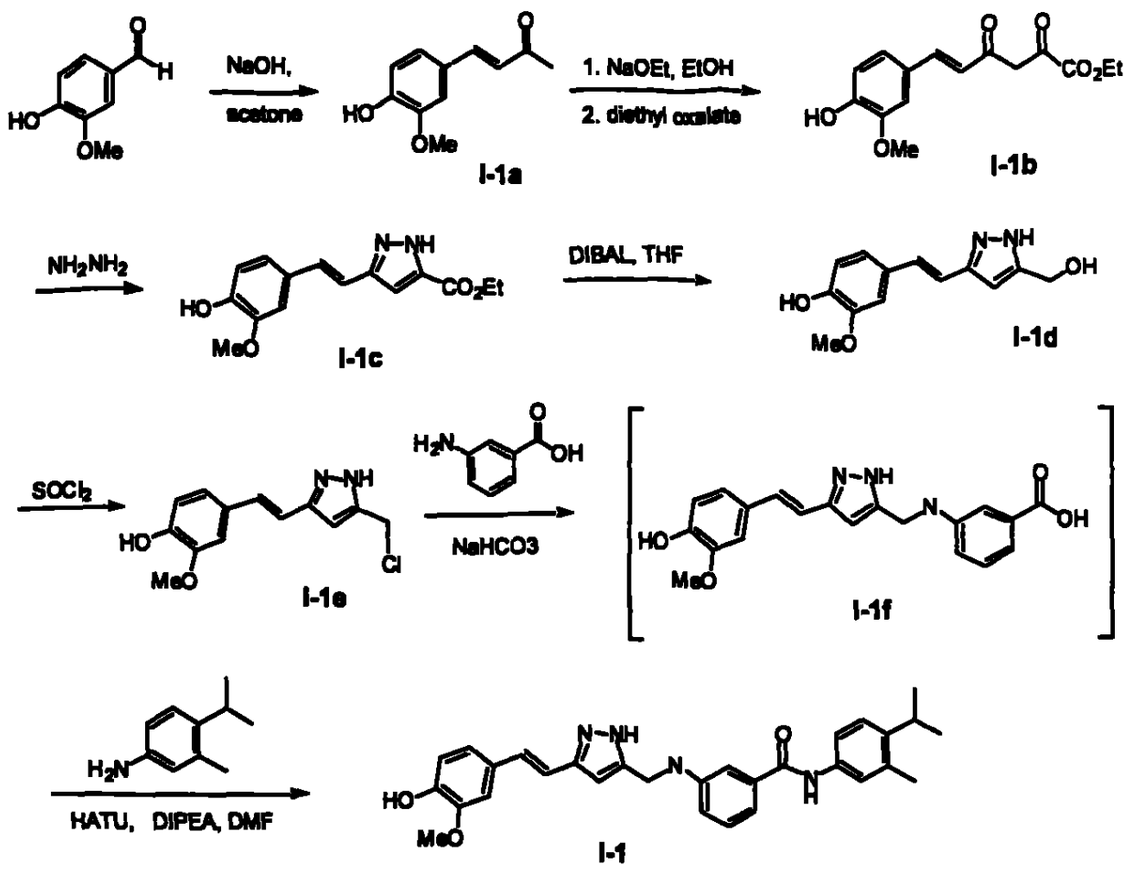


El ejemplo H-1 fue efectuado de manera similar a lo descrito para el E-1, con la excepción de que *N*-(4-isopropil-3-metilfenil)-3-[2-(N-metoxi-N-metilcarbamoil) ciclopropil]benzamida, preparado como descrito abajo, fue utilizado en lugar del paso (c): HPLC R_t = 16,47 min.;^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (br s, 1H); 7,59-7,50 (m, 1H); 7,44-7,40 (m, 2H); 7,31-7,25 (m, 3H); 7,22-7,17 (m, 3H); 7,02 (d, 2H, J = 7,8 Hz); 6,83 (t, 1H, J = 7,5Hz); 5,71 (s, 1H); 3,14-3,53 (m, 1H); 2,18-2,16 (m, 1H); 2,08-2,04 (m, 1H); 1,38-1,35 (m, 2H); 1,23 (d, 6H, J = 6,9 Hz); HRMS (FAB): Calculado para

$C_{29}H_{30}N_4O$ ($M+H^+$): 451,2498, Encontrado: 451,2510. Calculado para $C_{29}H_{30}N_4O \cdot 0{,}5H_20$: C, 75,79; H, 6,80; N, 12,19. Encontrado C, 75,83; H, 6,81; N 12,19.

N-(4-Isopropil-3-metil-fenil)-3-[2-(N-metoxi-N-metil-carbamoil)-ciclopropil]-benzamida fue preparado de la manera siguiente: A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (0,46 g; 2,01 mmol) en 10 mL de DMSO le fue agregado hidruro sódico (0,08 g; 2,01 mmol, 60% de dispersión de aceite) a –10 °C. Después de 30 min, a la solución de reacción le fue agregada en gotas una solución de 0,35 g (0,96 mmol) de *N*-(4-isopropil-3-metilfenil)-3-[2-(N-metoxi-N-metilcarbamoil)etenil]-benzamida, G-1e, en 5 ml de DMSO. La reacción fue permitida que se caliente a 25 °C. Al cabo de 2 horas, la reacción fue apagada agregándole 1N HCl en gotas. La mezcla de reacción fue dividida entre 30 mL de diclorometano y 30 mL de $NaHCO_3$ saturado y la capa orgánica fue secada en presencia de sulfato sódico y evaporada para producir un aceite bruto amarillo. El aceite fue purificado mediante la cromatografía de gel sílice utilizando 75% de hexano/25% de acetato de etilo para producir 0,11g (29%) de *N*-(4-isopropil-3-metilfenil)-3-[2-(N-metoxi-N-metilcarbamoil)ciclopropil]benzamida en forma de un aceite transparente: ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (br s, 1H); 7,67-7,62 (m, 2H); 7,46-7,44 (m, 2h); 7,36-7,26 (m, 3H); 7,20 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 3,67 (s, 3H); 3,21 (S, 3H); 2,55-2,45 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 1,65-1,59 (m, 1H); 1,37-1,31 (m, 1H); 1,21 (d, 6H, J = 6,9 Hz); MS (ESI): Calculado para $C_{23}H_{28}N_2O_3$ (M-H): 379, Encontrado: 379.

Ejemplo I-1: 3-[({3-[(E)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etenil]-1H-pirazol-5-il}metil)amino]-N-(3-metil-4-isopropilfenil)benzamida



(a) Vainillina (9,12 g; 0,06 mol) fue disuelta en 36 mL de acetona y 12,5 mL de 50% de una solución acuosa de NaOH le fue agregada en gotas durante una agitación vigorosa. Al sólido resultante le fue agregado 25 mL de agua y la solución roja oscura fue llevada a reflujo durante 5 min. Esta mezcla de reacción fue mantenida a temperatura ambiente durante 24 horas y acidificada con ácido acético. La mezcla de reacción fue concentrada para proveer un sólido amarillo, el cual fue filtrado, lavado con agua y secado para producir 10,2 g (88%) de (E)-1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-1-buteno-3-ona, I-1a: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 (d, 1H, J = 16,3 Hz); 7,04-7,09 (m, 2H); 6,91 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 6,57 (d, 1H, J = 16,3 Hz); 6,02 (s, 1H); 3,92 (s, 3H); 2,35 (s, 3H).

(b) Metal de sodio (3,7 g; 0m16 mol) fue disuelto en 100 mL de etanol absoluto bajo una atmósfera inerte. Una solución de 16,2 g (953 mmol) de E-1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-1-buteno-3-ona, **I-1a**, de etanol luego fue agregada lentamente durante 30 min a la solución de etoxido sódico. Al término de la adición, la mezcla de reacción fue agitada durante 15 minutos seguido por la adición de oxalato de dietilo (7,7 g; 0,53 mol) y la solución roja oscura fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. HCl concentrado fue agregado a la mezcla de reacción hasta que ésta se volvió acídica. Un sólido amarillo oscuro fue separado, el cual fue agitado en un baño de hielo durante 1 hora. El sólido fue filtrado, lavado y secado para producir 8,4 g (55%) del deseado etil (*E*)-6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2,4-dioxo-5-hexenoato, **I-1b**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 14,86 (br s, 1H); 7,54 (d, 1H, J = 15,9 Hz); 7,00 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 6,93 (s, 1H); 6,81 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 6,36-6,41 (m, 2H); 5,84 (s, 1H); 4,23 (q, 2H, J = 7,2 Hz); 3,81 (s, 3H); 1,25 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

(c) A una solución de 8,1 g (27,7 mmol) de etil 6-(3'-metoxi-4'-hidroxifenil)-2,4-dioxo-5-hexenoato, I-1b, en 125 mL de ácido acético le fue agregado 1 mL de hidrazina (30,5 mmol) y la reacción fue agitada a 65 °C durante 90 min. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y fue agregada lentamente a 500 mL de agua helada al cabo del cual se separó un sólido blanco. El sólido fue filtrado, lavado y secado para producir 7,25 g (91%) de etil (E)-3-[(*Z*)-(4-pidroxi-3-metoxifenil)etenil]-1H-pirazol-5-carboxilato, **I-1c**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,61 (s, 1H); 9,34 (s, 1H); 7,23 (d, 1H, J = 16,6 Hz); 7,19 (s, 1 H); 6,92-7,01 (m, 2H); 6,84 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 4,32 (q, 2H, J = 7,2 Hz); (s, 1H); 3,88 (s, 3H); 1,36 (t, 3H, J = 7,2 Hz); APCIMS *m/z* 289 $[M + H]^+$.

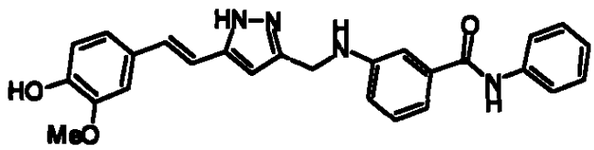
(d) A 40 ml de 1 M hidruro de diisobutilauminum en THF le fue agregado 2,5 g (9,8 mmol) en gotas de etil (E)-3-[2-(3-metoxi-4-hidroxifenil)etenil]-1H-pirazol-5-carboxilato, **I-1c**, en 25 mL de THF y la reacción fue agitada a temperatura ambiente. La reacción fue controlada mediante TLC y apagada con agua después de 6 horas y extraída con 3x150 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron concentradas y el residuo fue purificado utilizando la cromatografía de columna con gel sílice para producir 1,2 g (53%) de 4-{(*E*)-2-[5-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-3-il]etenil}-2-metoxifenol, I-1d: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,58 (br s, 1H); 9,13 (s, 1H); 7,12 (s, 1 H); 6,98 (d, 1H, J = 16,6 Hz); 6,88-6,92 (m, 2H); 6,74 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 6,34 (s, 1H); 5,10 (brs, 1H); 4,42 (d, 2H, J = 5,6 Hz); 3,81 (s, 3H); APCIMS *m/z* 247 $[M + H]^+$.

(e) A 72 mg (0,3 mmol) de 4-{(*E*)-2-[5-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-3-il]etenil}-2-metoxifenol, **I-1d**, le fue agregado 1 mL de cloruro de tionilo. Al cabo de 10 min, la reacción fue apagada agregándole lentamente10 mL de agua helada y la mezcla fue extraída con 2x10 mL de acetato de etilo. Los extractos fueron combinados, concentrados, y filtrados a través de un tapón de gel sílice. Todos los lavados fueron recolectados, el solvente fue removido bajo *vacuo* para obtener 32 mg (76%) de 4-{(*E*)-2-[5-(clorometil)-1*H*-pirazol-3-il]etenil}-2-metoxifenol, I-1e: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (brs, 1H); 9,20 (s, 1H); 7,11 (s, 1 H); 7,04 (d, 1H, J = 16,7 Hz); 6,74-6,90 (m, 2H); 6,75 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 6,45 (s, 1H); 4,69 (s, 2H); 3,81 (s, 3H); APCIMS *m/z* 265 $[M + H]^+$.

(f) A 132 mg (0,5 mmol) de 4-{(*E*)-2-[5-(clorometil)-1*H*-pirazol-3-il]etenil}-2-metoxifenol, **I-1e**, en 2 mL de DMF le fue agregado ácido 3- amino benzoico (75 mg, 0,55 mmol) y un exceso de $NaHCO_3$ y la mezcla de reacción fue agitada a

temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción bruta fue filtrada a través de un tapón de gel sílice para remover el $NaHCO_3$ y lavada con acetato de etilo. Los filtrados fueron recogidos y los solventes fueron removidos en *vacuo* para producir 60 mg de 3-[({3-[(E)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etenil]-1H-pirazol-5-il}metil)amino]ácido benzoico bruto, I-1f, el cual fue disuelto nuevamente en 2 mL de DMF. A la solución resultante le fueron agregados HATU (95 mg; 0,25 mmol) y diisopropiletilamina (0,04 mL; 0,23 mmol) seguido por 3-metil-4-isopropilanilina (90 mg, 0,6 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de los procesos acuosos convencionales, 16 mg de 3-[({3-[(E)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etenil]-1H-pirazol-5-il}metil)amino]-N-(3-metil-4-isopropilfenil)benzamida, I-1, fue aislado utilizando HPLC; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H); 7,51–7,54 (m, 2H); 7,03–7,20 (m, 7H); 6,98 (d, 1H, J = 15,5 Hz); 6,82–6,90 (m, 4H); 6,74 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 6,35 (s, 1H); 4,28 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,01-3,08 (m, 1H); 2,27 (s, 3H); 1,16 (d, 6H, J = 6,0 Hz); APCIMS *m/z* 497 $[M + H]^+$.

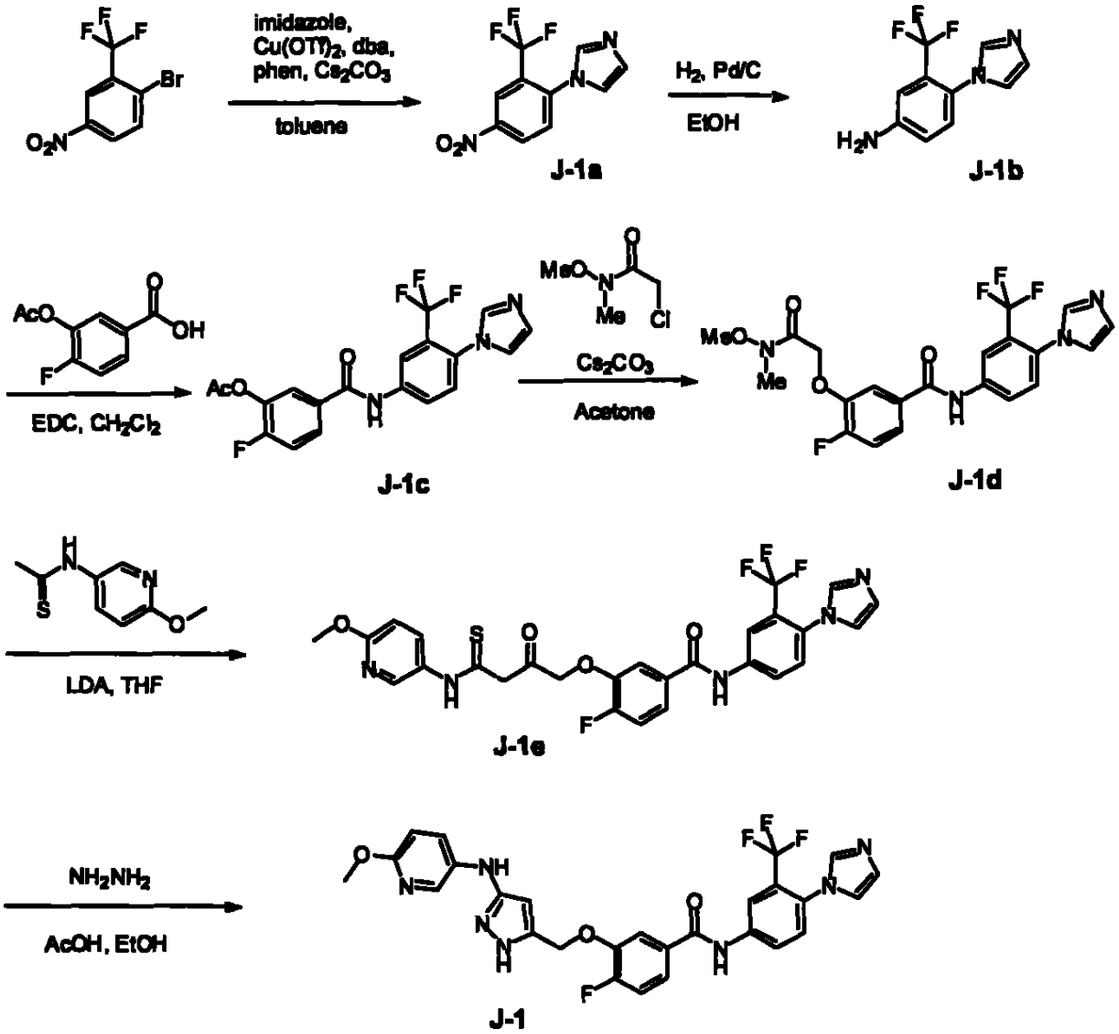
Ejemplo I-2: 3-[({5-[(*E*)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etenil]-1*H*-pirazol-3-il}metil)amino]-*N*-fenilbenzamida



El ejemplo I-2 fue preparado de manera similar a lo descrito para el I-1, con la excepción de que anilina fue utilizada en lugar de 3-metil-4-isopropilanilina en el paso (f): HPLC R_t = 6,38 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,55 (d, 2H, J = 9,0 Hz); 7,21–7,26 (m, 2H); 7,11–7,16 (m, 2H); 7,02–7,08 (m, 2H); 6,97–6,98 (m, 1H); 6,90 (d, 1H, J = 15,0

Hz); 6,78-6,86 (m, 2H); 6,74 (d, 1H, J = 15,0 Hz); 6,65-6,67 (m, 1H); 6,33 (s, 1H); 4,27 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); APCIMS *m/z* 441 $[M + H]^+$.

Ejemplo J-1: 4-Fluoro-N-[4-(imidazol-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-[5-(6-metoxipiridin-3-il)amino-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-benzamida



(a) A una solución de 2-bromo-5-nitrobenzotrifluoruro (1,50 g; 5,54 mmol) en tolueno (11 mL) bajo una purga de argón le fue agregado imidazol (0,57 g; 8,31 mmol), trans,trans-dibencilideno acetona (0,13g; 0,56 mmol), 1,10-fenantrolina (1,00 g; 5,54 mmol), carbonato de cesio (1,99 g; 6,10 mmol) y cobre (II)triflato•benceno (0,015 g;

0,028 mmol). La suspensión fue calentada a 90 °C durante 18 horas y luego enfriada a 25 °C. La mezcla fue filtrada a través de un tapón de gel sílice con 30 mL de acetato de etilo y el filtrado fue concentrado. El residuo fue purificado mediante la cromatografía de gel sílice (hexano/acetato de etilo) para producir 0,83 g (58,2%) de 1-(4-Nitro-2-trifluorometilfenil)-1H-imidazol, **J-1a**, en forma de un sólido ámbar: HPLC Rt = 10,45 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (d, 1H, J = 2,1 Hz); 8,58 (dd, 1H, J = 8,7; 2,7Hz); 7,70-7,67 (m, 2H); 7,26 (s, 1H); 7,21 (s, 1H); MS (ESI): Calculado para $C_{10}H_6F_3N_3O_2$ ($M+H^+$): 257, Encontrado: 257.

(b) A una solución de 0,60 g (2,33 mmol) de 1-(4-nitro-2-trifluorometilfenil)-1H-imidazol, **J-1a**, en 10 mL de metanol le fue agregado 0,10 g de 10% Pd/C. La mezcla fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 18 horas y luego filtrada a través de una membrana filtro de Teflón de 0.22 μM. El filtrado fue concentrado para producir 0,51 g (100%) de 1-(4-amino-2-trifluometilfenil)imidazol, **J-1b**, en forma de un sólido amarillo: HPLC Rt = 8,89 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (s, 1H); 7,13-7,02 (m, 4H); 6,86 (d, 1H, J = 8,4; 2,4 Hz). MS (ESI): Calculado para $C_{10}H_8F_3N_3$ ($M+H^+$): 228, Encontrado: 228.

(c) A una solución de ácido 3-acetoxi-4-fluorobenzoico (0,49 g; 2,48 mmol) en diclorometano (5 mL) le fue agregado cloruro de oxalilo (0,26 ml; 2,97 mmol) y DMF (0,1 mL). Después de 1 hora, la mezcla fue concentrada y luego fue disuelta nuevamente en 5 mL de diclorometano. A esta solución le fue agregado 0,56 g (2,47 mmol) de 1-(4-amino-2-trifluometilfenil)imidazol, **J-1b**, y diisopropiletilamina (0,39 mL; 2,48 mmol). Al cabo de 1 hora, la solución fue dividida entre 30 mL de acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 20 mL). La capa orgánica fue secada en presencia de sulfato

112

sódico y concentrada. El residuo fue purificado mediante la cromatografía de gel sílice (1:1 hexano:acetato de etilo) para producir 0,49 g (57%) de 3-acetoxi-4-fluoro-N-[4-(imidazol-1-il)-3-trifluorometilfenil]-benzamida, J-1c, en forma de un aceite transparente: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12-8,02 (m, 3H); 7,92-7,89 (m, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,37-7,12 (m, 5H); 2,36 (s, 1H); MS (ESI): Calculado para $C_{19}H_{13}F_4N_3O_3$ ($M+H^+$): 408, Encontrado: 408.

(d) A una solución de 0,33 g (0,83 mmol) 3-acetoxi-4-fluoro-N-[4-(imidazol-1-il)-3-trifluorometilfenil]-benzamida, J-1c, en 5 mL de acetona y 0,5 mL de metanol le fue agregado carbonato de cesio (0,54 g; 1,65 mmol) y 2-cloro-N-metoxi-N-metil-acetamida (0,15 g; 1,07 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante 6 horas a 45 °C. Después de ser enfriada a temperatura ambiente, la mezcla fue dividida entre acetato de etilo y salmuera saturada (2 x 20 mL). La capa orgánica fue filtrada a través de un tapón de gel sílice y concentrada. El residuo fue purificado mediante la trituración con éter de dietilo (2 x 20 mL) para producir 0,35 g (92%) de 4-fluoro-N-[4-(imidazol-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-[(N-metoxi-N-metilcarbamoil)metoxi]benzamida, J-1d, en forma de un sólido blanco: Rt = 11,95 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 8,11 (dd, 1h, J = 8,7 Hz); 7,64-7,54 (m, 3H); 7,42 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,22-7,15 (m, 2H); 6,97 (s, 1H); 502 (s, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,06 (s, 3H); MS (ESI): Calculado para $C_{21}H_{18}F_4N_4O_4$ ($M+H^+$): 467, Encontrado: 467.

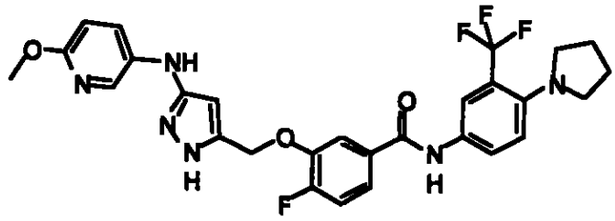
(e) A una solución a -78 °C de 0,13 g (0,71 mmol) N-(6-metoxi-piridin-3-il)-tioacetamida en 5 mL de THF seco le fue agregado 0,71 mL (1,42 mmol) en gotas de LDA (2,0 M en THF). La solución fue agitada durante 15 min a -78 °C, calentada a 0 °C por 1 hora, y luego enfriada a –78 °C. A la solución resultante le fue agregada durante un

periodo de 5 min una solución de 0,15 g (0,32 mmol) 4-fluoro-N-[4-(imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-3-[(N-metoxi-N-metilcarbamoil)metoxi]benzamida, **J-1d**, en 5 mL de THF. Después de ser agitada durante 1 hora a 0 °C, la reacción fue apagada con 1 mL de 1:1 metanol: ácido acético. La mezcla fue dividida entre acetato de etilo y carbonato sódico saturado (2 x 20 mL) y la capa orgánica fue secada en presencia de sulfato sódico y concentrada. El aceite amarillo residual fue purificado por medio de la cromatografía radial (placa de 2 mm eluyendo con 1:2:1 hexano:acetato de etilo:diclorometano) para producir 0,091 g (49%) de 4-fluoro-N-[4-(imidazol-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-[3-(6-metoxipiridin-3-il)tiocarbamoil-2-oxo-propoxi]-benzamida, **J-1e**, en forma de un sólido amarillo: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (br s, 1H); 8,19 (d, 2H, J = 2,7 Hz); 8,05 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,96 (dd, 2H, J = 10,2; 3,0 Hz); 7,41 (dd, 1H, J = 8,4; 2,7 Hz); 7,28 (s, 1H); 6,82-6,77 (m, 4H); 2,74 (s, 2H); MS (ESI): Calculado para $C_{27}H_{21}F_4N_5O_4S$ ($M+H^+$): 588, Encontrado: 588.

(e) A una solución de 0,061g (0,10 mmol) de 4-fluoro-N-[4-(imidazol-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-[3-(6-metoxipiridin-3-il) tiocarbamoil-2-oxo-propoxi]-benzamida, **J-1e**, en etanol (2 mL) le fue agregado monohidrato de hidrazina (0,080 mL; 0,16 mmol) y ácido acético (0,09 mL; 0,16 mmol). Al término de 2 horas, la solución fue concentrada y el residuo fue purificado mediante la cromatografía de gel sílice (1:2 hexano:acetato de etilo) para producir 0,031 g (54%) de 4-fluoro-N-(4-(imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenil)-3-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)amino-2H-pirazol-3-ilmetoxi]benzamida, **J-1**, en forma de un sólido blancuzco: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (s, 1H); 8,12-8,10 (m, 2H); 7,85 (t, 1H; 3,0 Hz); 7,69-7,57 (m, 2H); 7,41 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,22-7,13 (m, 2H); 6,97 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 6,52 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 5,88 (s, 1H); 5,19 (s, 2H);

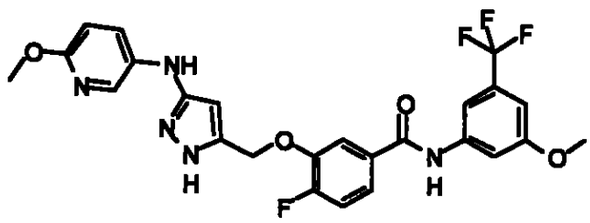
3,68 (s, 3H); LCESI: Calculado para $C_{27}H_{21}F_4N_7O_3$ ($M+H^+$): 568, Encontrado: 568. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{21}F_4N_7O_3 \cdot 1,2CH_2Cl_2$. Encontrado: C, 50,59; H 3,52; N, 14,65. Encontrado C, 50,69; H, 3,78; N 14,79.

Ejemplo J-2: 4-Fluoro-3-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)amino-2H-pirazol-3-il]metoxi-N-(4-pirrolidin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-benzamida



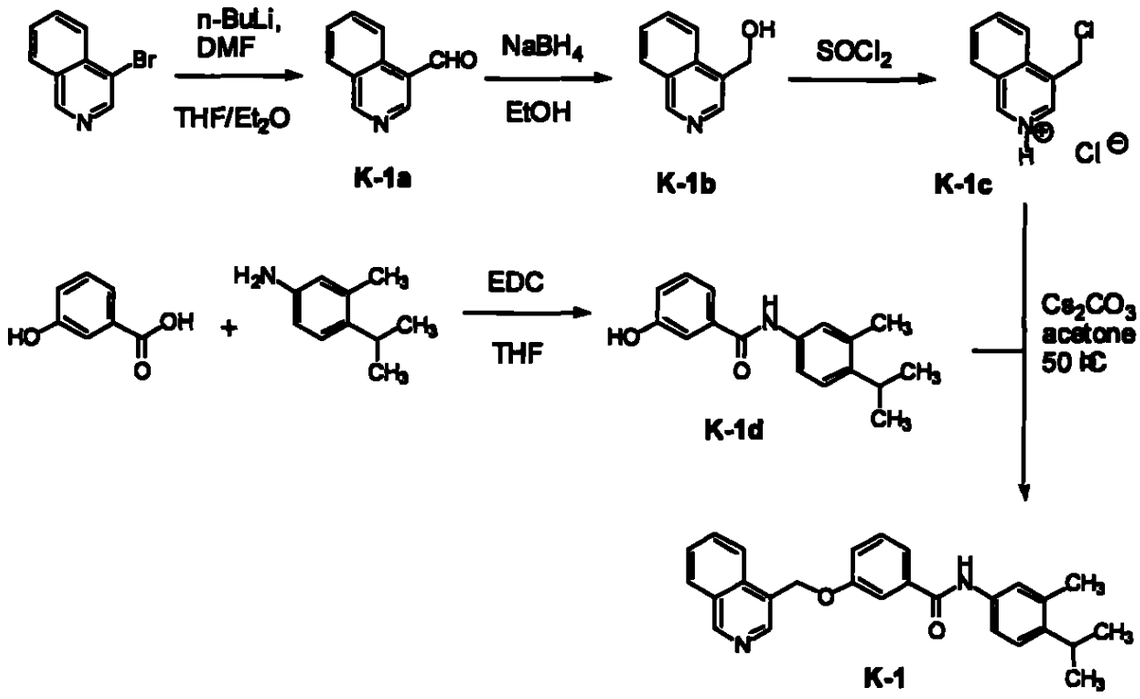
El ejemplo J-2 fue preparado de manera similar a lo descrito para el J-1, con la excepción de que 4-(pirrolidino)-3-trifluorometilanilina (ver ejemplo G-8) fue utilizado en lugar de 1-(4-amino-2-trifluometilfenil)imidazol, **J-1b**, en el paso (c): HPLC Rt = 15,55 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,85 (br s, 1H); 7,68-7,63 (m, 3H); 7,49 (dd, 1H, J = 8,7; 3,0 Hz); 7,18-7,11 (m, 1H); 6,95 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,67 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,93 (s, 1H); 5,87 (s, 1H); 5,17 (s, 2H); 3,88 (s, 3H), 3,31-3,27 (m, 4H); 2,05-1,96 (m, 4H); HRMS (MALDI):: Calculado analíticamente para $C_{28}H_{26}F_4N_6O_3$ ($M+Na^+$): 593,1900, Encontrado: 593,1873. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{26}F_4N_6O_3$: C, 58,95; H, 4,95; N, 14,73. Encontrado C, 58,87; H, 4,91; N 14,87.

Ejemplo J-3: 4-Fluoro-3-[5-(6-metoxipiridin-3-il)amino-2H-pirazol-3-il]metoxi-N-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-benzamida



El ejemplo J-3 fue preparado de manera similar a lo descrito para el J-1, con la excepción de que 5-metoxi-3-trifluorometilanilina (Aldrich) fue utilizado en lugar de 1-(4-amino-2-trifluometilfenil)imidazol, J-1b, en el paso (c): Rt = 14,50 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, 1H, J = 3,0 Hz); 7,88 (s, 1H); 7,68 (dd, 1H, J = 9,5; 2,1 Hz); 7,56-7,53 (m , 2H); 7,42-7,39 (m, 1H); 7,34 (s, 1H); 7,26-7,17 (m, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,70 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 5,95 (s, 1H); 5,76 (br s, 1H); 5,21 (s, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{25}H_{21}F_4N_5O_4$ ($M+Na^+$): 554,1427, Encontrado: 554,1423. Calculado analíticamente para $C_{25}H_{21}F_4N_5O_4 \cdot 0{,}2$ hexano: C, 57,35; H, 4,37; N, 12,76. Encontrado C, 57,00; H, 4,60; N 13,00.

Ejemplo K-1: *N*-(4-Isopropil-3-metil-fenil)-3-(Isoquinolin-4-il)metoxi-benzamida



(a) Una solución de 2,6 M de *n*-BuLi en hexanos (7,4 mL; 19,2 mmol; 2,0 eq) fue añadida a una solución de THF (40 mL) y éter (40 mL) y enfriada a -78 °C. Fue

agregado 4-Bromoisoquinolina (Aldrich, 2,0 g; 9,6 mmol; 1,0 eq) al anión en una porción y la solución anaranjada oscura se dejó reposar a -78 °C durante 30 minutos para rendir una suspensión marrón. La mezcla fue tratada con DMF (1,7 mL; 24,0 mmol; 2,5 eq) para producir una solución marrón. Al cabo de 15 min, la reacción fue apagada con etanol (40 mL). La solución amarilla pálida resultante fue tratada con una solución saturada de cloruro amónico (200 mL) y extraída con MTBE (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y concentrados bajo presión reducida para producir un sólido anaranjado (1,8 g). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía flash sobre gel sílice utilizando 50% de acetato de etilo/ciclohexano (R_f 0,5) para producir isoquinolin-4-carbaldehído, **K-1a**, en forma de un sólido amarillo (1,3 g; 84%): HPLC R_t = 8,8 min.; TLC R_f = 0,2 (5% acetato de etilo/35% ciclohexano/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,41 (s, 1H); 9,46 (s, 1H); 9,23 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 8,95 (s, 1H); 8,12 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,97 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 7,78 (t, 1H, J = 7,3 Hz); MS (ESI) *m/z* 158 $[M + H]^+$.

(b) A una solución de 1,4 g (8,9 mmol) de isoquinolin-4-carbaldehído, **K-1a**, en etanol (50 mL) a 0 °C le fue agregado borohidrato sódico (372 mg; 9,8 mmol; 1,1 eq). La mezcla fue agitada a 0 °C durante 1,5 horas y a temperatura ambiente durante 1,0 hora. La reacción fue apagada con 25% de acetato amónico (500 mL). El etanol fue removido bajo presión reducida y la mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo (3 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y concentrados bajo presión reducida para producir un aceite amarillo (1,5 g). El producto bruto fue purificado

mediante la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 5-10% de metanol/ diclorometano produciendo, después de la concentración de 50% acetato de etilo/ciclohexano, 4-(hidroximetil)isoquinolina, **K-1b**, en forma de un sólido bronceado (0,95 g; 68%): HPLC R_t = 6,7 min.; TLC R_f = 0,2 (50% acetato de etilo/ciclohexano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,24 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,14 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,82 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 7,70 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 5,36 (t, 1H, J = 5,4 Hz); 4,95 (d, 2H, J = 5,2 Hz); MS (FAB) *m/z* 160 $[M + H]^+$.

(c) Una solución de 4-(hidroximetil)isoquinolina, **K-1b**, (900 mg; 5,7 mmol; 1,0 eq) en etanol (10 mL) fue tratada con ácido clorhídrico concentrado (1,0 mL; 12,6 mmol; 2,1 eq). La mezcla fue agitada durante 30 min y luego el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo bronceado fue evaporado repetidamente del tolueno (3 x 10 mL) para producir un sólido bronceado (1,1 g; 100%). Luego la resultante clorhidrato de 4-(hidroximetil)isoquinolina sin purificar fue tratada con cloruro de tionilo (10 mL) y la mezcla resultante fue calentada a 70 °C. Después de 1,5 horas, el solvente fue removido bajo presión reducida para dar clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, **K-1c**, en forma de un sólido bronceado (1,1 g; 95%): HPLC R_t = 11,2 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,81 (s, 1H); 8,83 (s, 1H); 8,52 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 8,42 (d, 1H, J = 8,6 Hz); 8,23 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 8,01 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 5,41 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 149,6; 136,2; 135,9; 134,1; 131,9; 131,4; 130,6; 127,8; 124,2; MS (FAB) *m/z* 177/179 $[M^+]$. Calculado analíticamente para $C_{10}H_8ClN \cdot HCl$: C, 56,10; H, 4,24; Cl, 33,12; N, 6,54. Encontrado: C, 56,15; H, 4,32; Cl, 33,23; N, 6,37.

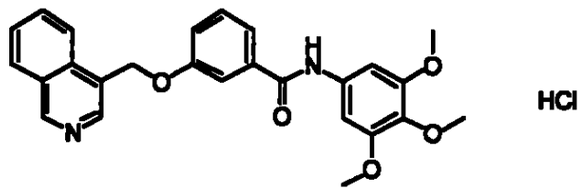
(d) Una suspensión de clorhidrato de 3-metil-4-isopropil anilina (6,7 g; 36,2 mmol; 1,0 eq) en THF (240 mL) fue tratada con trietilamina (5,0 mL; 36,2 mmol; 1,0 eq). La

mezcla gris luego fue tratada con ácido 3-hidroxibenzoico (Aldrich; 5,0 g; 36,2 mmol; 1,0 eq), seguido por clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (7,6 g; 39,8 mmol; 1,1 eq). La suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo fue extraído con agua (200 mL) y acetato de etilo (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con 5% $KHSO_4$ (2 x 200 mL), agua, (200 mL), salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y concentrados bajo presión reducida para producir un sólido marrón (8,0 g). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía flash sobre gel sílice utilizando 3-5% de metanol/diclorometano para producir 3-hidroxi-*N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, **K-1d**, en forma de un sólido blancuzco (1,1 g; 11%): HPLC R_t = 13,9 min.; TLC R_f = 0,4 (3% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,99 (s, 1H); 9,71 (s, 1H); 7,55-7,29 (m, 5H); 7,19 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,97-7,95 (m, 1H); 3,09-3,06 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 1,18 (d, 6H, J = 6,9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165,6; 157,7; 142,0; 136,9; 134,9; 129,7; 125,0; 122,4; 118,8; 118,7; 118,4; 114,8; 28,7; 23,5; 19,5; MS (ESI) *m/z* 268 $[M - H]^-$. Calculado analíticamente para $C_{17}H_{19}NO_2$: C, 75,81; H, 7,11; N, 5,20. Encontrado: C, 75,35; H, 7,23; N, 5,12.

(e) A una solución transparente de 3-hidroxi-*N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, **K-1d**, (0,538 g; 2,0 mmol; 1,0 eq) en acetona (40 mL) le fue agregado carbonato de cesio (5,2 g; 16,0 mmol; 8,0 eq). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos, tratada con clorhidrato de 4-clorometil-isoquinolina, **K-1c**, (0,469 g; 2,2 mmol; 1,1 eq) y calentada a 50 °C. Después de 18 horas, la reacción fue diluida con agua (200 mL) y extraída con acetato de etilo (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos

combinados fueron lavados con salmuera (300 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y concentrados bajo presión reducida para producir un aceite amarillo (1,7 g). El aceite fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel sílice eluyendo con 50% de acetato de etilo/ciclohexano (R_f 0,3) para producir, después de la concentración de MTBE, *N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-3-(Isoquinolin-4-il)metoxi-benzamida, **K-1**, (0,69 g; 83%) en forma de una espuma amarilla clara: HPLC R_t = 16,9 min.; TLC R_f = 0,6 (3% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (s, 1H); 9,37 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,22 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 8,17 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,90 (t, 1H J = 7,7 Hz); 7,77 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,69 (s, 1H); 7,60-7,34 (m, 5H); 7,21 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 5,66 (s, 2H); 3,09-3,07 (m, 1H); 2,30 (s, 3H); 1,18 (d, 6H, J = 6,8 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165,1; 158,6; 153,9; 143,5; 142,2; 136,8; 136,7; 135,0; 134,1; 131,5; 130,0; 128,6; 128,3; 128,0; 126,0; 125,0; 123,6; 122,5; 120,7; 118,8; 118,3; 114,3; 66,2; 28,7; 23,5; 19,4; MS (ESI) *m/z* 411 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{26}N_2O_2 \cdot 0{,}3\ H_2O$: C, 77,97; H, 6,45; N, 6,74. Encontrado: C, 77,76; H, 6,64; N, 6,48.

Ejemplo K-2: clorhidrato de 3-(Isoquinolin-4-il)metoxi-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-benzamida

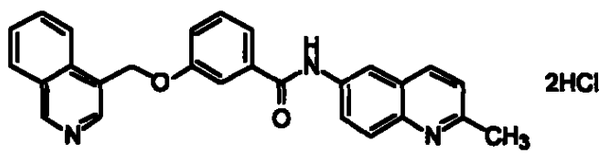


El ejemplo K-2 fue preparado de manera similar a lo descrito para el K-1, con la excepción de que 3,4,5-trimetoxianilina (Aldrich) fue utilizado en lugar de 3-metil-4-

120

isopropilanilina en el paso (d). El producto fue aislado en forma de una sal clorhidrata de la manera siguiente. Una solución de 3-(isoquinolin-4-il)metoxi-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)benzamida (116 mg; 0,26 mmol) en etanol fue tratada con ácido clorhídrico concentrado (0,1 mL; 1,2 mmol). Después de varios minutos, el solvente fue removido bajo presión reducida para producir clorhidrato de 3-(isoquinolin-4-il)metoxi-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)benzamida en forma de un sólido blanco (126 mg, 100%): HPLC R_t = 13,4 min.; TLC R_f = 0,5 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,10 (s, 1H); 9,70 (s, 1H); 8,72 (s, 1H); 8,41 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 8,30 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 8,10 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 7,90 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 7,67 (s, 1H); 7,53 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,41 (t, 1H, J = 7,9 Hz); 7,29 (dd, 1H, J = 8,2; 1,6 Hz); 7,16 (s, 2H); 5,70 (s, 2H); 3,66 (s, 6H); 3,53 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165,1; 158,2; 152,9; 149,5; 136,7; 136,1; 135,8; 135,6; 134,2; 133,5; 131,0; 130,9; 130,3; 130,0; 127,6; 124,4; 121,0; 118,6; 114,5; 98,6; 65,4; 60,5; 56,1; MS (ESI) *m/z* 445 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{25}H_{22}N_4O_3 \cdot HCl \cdot 0,5\ H_2O$: C, 63,73; H, 5,35; N, 5,72. Encontrado: C, 63,52; H, 5,51; N, 5,50.

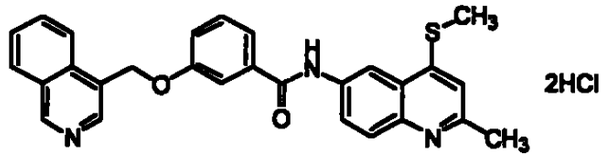
Ejemplo K-3: clorhidrato de 3-(Isoquinolin-4-il)metoxi-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida



El ejemplo K-3, el cual fue aislado en forma de una sal dihidroclórica como detallado en el ejemplo K-2, fue preparado de manera similar a lo descrito para el K-1, con la excepción de que 6-amino-2-metilquinolina (Maybridge) fue utilizado en lugar de 3-metil-4-isopropilanilina en el paso (d): HPLC R_t = 13,2 min.; TLC R_f = 0,5 (5%

metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 w/ D_2O) δ 9.78 (s, 1H), 9.0 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 8,84 (d, 2H, J = 1,9 Hz); 8,55 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 8,45-8,40 (m, 2H); 8,27-8,22 (m, 2H); 8,05 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,92 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,83 (t, 1H, J = 1,8 Hz); 7,72 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,60 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 7,48 (dd, 1H, J = 8,2; 1,8 Hz); 5,84 (s, 2H), 2.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6 w/ D_2O) δ 167.9, 159.8, 158.2, 151.2, 146,7; 140,7; 137,6; 137,4; 136,3; 135,4; 132,6; 132,2; 132,1; 132,0; 130,3; 129,2; 129,1; 125,9; 125,7; 122,9; 122,7; 120,8; 118,7; 116,1; 66,9; 22,0; MS (FAB) *m/z* 420 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{21}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 0{,}3\ H_2O$: C, 65,14; H, 4,78; N, 8,44. Encontrado: C, 65,18; H, 4,84; N, 8,38.

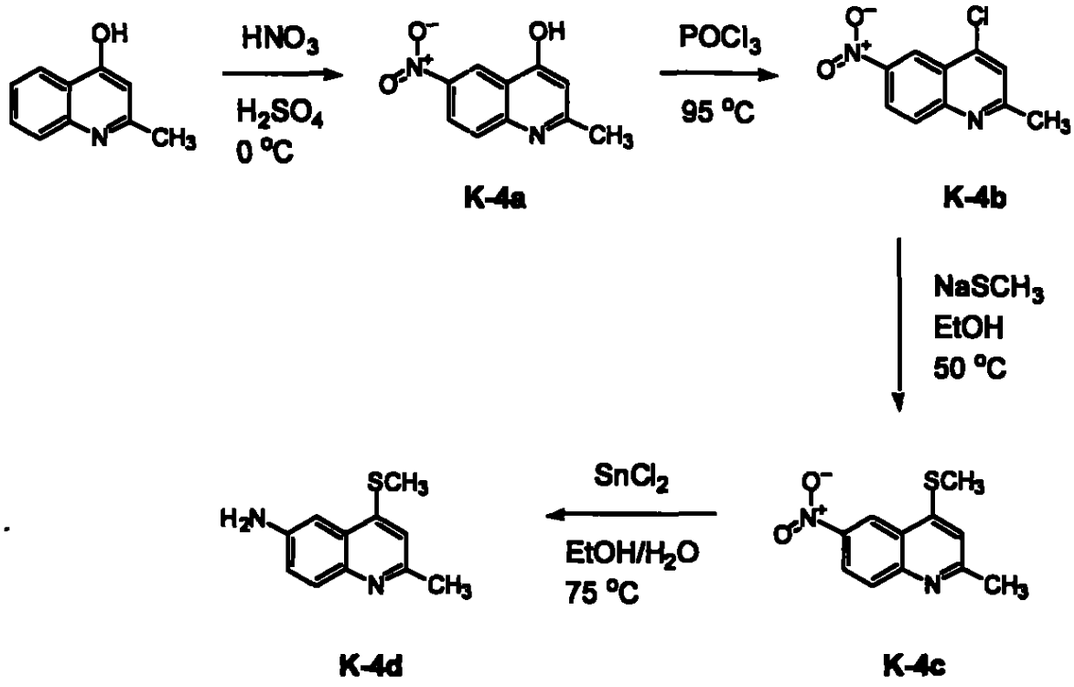
Ejemplo K-4: clorhidrato de 3-(Isoquinolin-4-il)metoxi-*N*-(2-metil-4-metilsulfanil-quinolin-6-il)-benzamida



El ejemplo K-4, el cual fue aislado en forma de una sal dihidroclórica como detallado en el ejemplo K-2, fue preparado de manera similar a lo descrito para el K-1, con la excepción de que 2-metil-4-metilsulfanil-quinolin-6-ilamina, **K-4d** (*vide infra*), fue utilizado en lugar de 3-metil-4-isopropilanilina en el paso (d): HPLC R_t = 14,4 min.; TLC R_f = 0,5 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H); 9,80 (s, 1H); 9,07 (s, 1H); 8,89 (s, 1H); 8,54 (t, 2H, J = 7,6 Hz); 8,46 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 8,33 (d, 1H, J = 9,2 Hz); 8,22 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 8,04 (t, 2H, J = 7,6 Hz); 7,95 (s, 1H); 7,79-7,78 (m, 2H); 7,63 (t, 1H, J = 7,9 Hz); 7,52 (d, 1H, J = 6,6 Hz); 5,88 (s, 2H); 2,94 (s,

3H); 2,92 (s, 3H); HRMS (FAB) Calculado para $C_{28}H_{23}N_3O_2S$ $[M + H]^+$ 466,1589, encontrado 466,1577.

El intermedio 2-metil-4-metilsulfanil-quinolin-6-ilamina, **K-4d**, fue preparado de la siguiente manera:



(a) Una solución de 2-metil-quinolin-4-ol (Aldrich, 9,2 g; 57,9 mmol. 1,0 eq) en ácido sulfúrico concentrado (60 mL) fue enfriada a 0 °C y tratada con ácido nítrico humeante (3,9 mL; 57,9 mmol; 1,0 eq). La solución de color naranja oscuro fue agitada a 0 °C durante 15 minutos y luego vertida en agua helada (1000 mL) para producir un precipitado amarillo. Después de ser agitada durante 18 horas, la mezcla fue filtrada y el precipitado amarillo fue lavado con agua helada para producir 2-metil-6-nitro-quinolin-4-ol, **K-4a**, en forma de un sólido amarillo (6,9 g; 58%): HPLC R_t = 6,8 min.; ^{1}H NMR

(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (s, 1H); 8,42 (dd, 1H, J = 9,2; 2,6 Hz); 7,70 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 6,15 (s, 1H); 2,42 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 203 $[M - H]^-$.

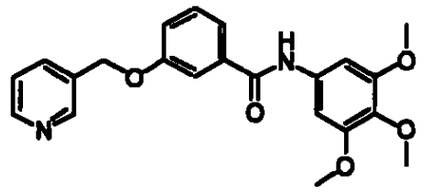
(b) Una solución de 2-metil-6-nitro-quinolin-4-ol, **K-4a**, (6,9 g; 33,8 mmol) en oxicloruro de fósforo (70 mL) fue calentada a 95 °C. Al término de 1 hora, la mezcla de reacción produjo no material de inicio a través del análisis de HPLC. La solución negra fue enfriada a temperatura ambiente y vertida en agua helada (500 mL). La capa acuosa fue neutralizada agregándole hidróxido amónico concentrado, y extraída con cloroformo (3 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con 5,0 N hidróxido amónico (500 mL), agua (500 mL), salmuera (500 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y concentrados bajo presión reducida. El producto bruto fue pasado por un tapón de gel sílice, eluyéndolo con 20% de acetato de etilo/cloroformo, para producir un sólido marrón (6,4 g). El producto fue cristalizado partiendo de etanol caliente para dar 4-cloro-2-metil-6-nitro-quinolin, **K-4b**, en forma de espinillas bronceadas (3,6 g; 48%): mp 142-144 °C; HPLC R_t = 13,5 min.; TLC R_f = 0,3 (20% acetato de etilo/ciclohexano); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92, (d, 1H, J = 2,5 Hz); 8,52 (dd, 1H, J = 9,2; 2,6 Hz); 8,20 (d, 1H, J = 9,2 Hz); 7,94 (s, 1H); 2,73 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 223 $[M + H]^+$.

(c) Una solución de 4-cloro-2-metil-6-nitro-quinolina, **K-4b**, (372 mg; 1,7 mmol; 1,0 eq) en etanol anhidro (70 mL) fue tratada con tiometóxido sódico (619 mg; 8,8 mmol; 5,2 eq), y la suspensión de color verde resultante fue calentada a 50 °C. Al cabo de 2,5 horas, el solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo fue dividido entre agua (100 mL) y cloroformo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (100 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y

concentrados bajo presión reducida para producir un sólido amarillo (430 mg). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 5% de acetato de etilo/cloroformo, seguido por la cristalización a partir de etanol caliente, produciendo 2-metil-4-metilsulfanil-6-nitro-quinolina, **K-4c**, en forma de espinillas amarillas (250 mg, 46%): HPLC R_t = 13,1 min.; TLC R_f = 0,5 (10% acetato de etilo/cloroformo); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 8,32 (dd, 1H, J = 9,2; 2,5 Hz); 7,97 (d, 1H, J = 9,2 Hz); 7,35 (s, 1H); 2,61 (s, 3H); 2,58 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 235 $[M + H]^+$.

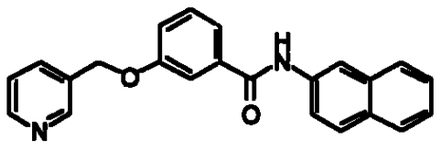
(d) Una mezcla de 2-metil-4-metilsulfanil-6-nitro-quinolina, **K-4c**, (200 mg; 0,85 mmol; 1,0 eq), y cloruro de estaño (II) dihidrato (965 mg; 4,27 mmol; 5,0 eq) en etanol anhidro (50 mL) fue calentada a 75 °C para producir una solución anaranjada. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida a aproximadamente 10 mL. La mezcla resultante fue vertida en agua helada (100 mL), y la capa acuosa fue regulada al pH 10 utilizando hidróxido amónico concentrado. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 100 mL), las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (100 mL), secadas en presencia de sulfato de magnesio, filtradas y concentradas bajo presión reducida para dar un sólido amarillo (250 mg). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 30% de acetato de etilo/diclorometano con 0,5% de metanol para producir 2-metil-4-metilsulfanil-quinolin-6-ilamina, **K-4d**, en forma de un sólido amarillo (70 mg, 40%): HPLC R_t = 9,0 min.; TLC R_f = 0,6 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,08 (dd, 1H, J = 8,9; 2,4 Hz); 7,02 (s, 1H); 6,90 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 5,58 (s, 2H); 2,58 (s, 3H); 2,51 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 205 $[M + H]^+$.

Ejemplo K-5: 3-(Piridin-3-il)metoxi-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)benzamida



El ejemplo K-5, el cual fue obtenido en forma de un sólido blanco en un rendimiento de 62%, fue preparado de manera similar a lo descrito para el K-1, con la excepción de que 3,4,5-trimetoxianilina fue utilizada en lugar de 3-metil-4-isopropilanilina en el paso (d), y clorhidrato de cloruro de 3- picolilo fue utilizado en lugar de clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, K-1c, en el paso (e): HPLC R_t = 18,1 min.; TLC R_f = 0,5 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (s, 1H); 8,60 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 8,22 (s, 1H); 7,91 (d, 1H, J = 7,4 Hz); 7,61 (s, 1H); 7,52-7,41 (m, 3H); 7,16 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 7,04 (s, 2H); 5,19 (s, 2H); 3,87 (s, 6H); 3,85 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 165,2; 158,5; 153,3; 147,9; 147,4; 136,6; 136,4; 134,9; 134,0; 133,0; 130,0; 124,0; 119,7; 118,8; 113,3; 98,0; 67,4; 61,0; 56,1; MS (FAB) *m/z* 395 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{22}H_{22}N_2O_5$: C, 66,99; H, 5,62; N, 7,10. Encontrado: C, 67,00; H, 5,65; N, 7,09.

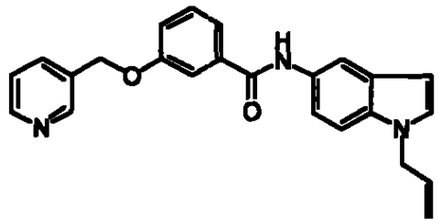
Ejemplo K-6: *N*-(Naftalen-2-il)-3-(piridin-3-il)metoxibenzamida



El ejemplo K-6, el cual fue obtenido en forma de un sólido blanco en un rendimiento de 19%, fue preparado de manera similar a lo descrito para el K-1, con la excepción de que 2-aminonaftalena (Aldrich) fue utilizada en lugar de 3-metil-4-isopropilanilina en el paso

(d), y clorhidrato de cloruro de 3- picolilo fue utilizado en lugar de clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, **K-1c**, en el paso (e): HPLC R_t = 22,5 min.; TLC R_f = 0,4 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,41 (s, 1H); 8,72 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 8,58 (dd, 1H, J = 4,8; 1,6 Hz); 8,44 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 7,94-7,81 (m, 5H); 7,68-7,62 (m, 2H); 7,53-5,28 (m, 5H); 5,27 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ 165,6; 158,5; 149,6; 149,5; 137,0; 136,7; 136,1; 133,7; 132,8; 130,4; 130,0; 128,5; 127,8; 127,7; 126,7; 125,2; 124,0; 121,3; 120,7; 118,4; 117,0; 114,4; 67,6; MS (FAB) *m/z* 355 [M + H]$^+$. Calculado analíticamente para $C_{23}H_{18}N_2O_2$: C, 77,95; H, 5,12; N, 7,70. Encontrado: C, 77,41; H, 5,22; N, 7,79.

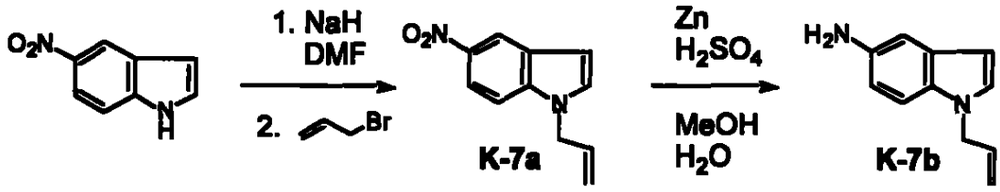
Ejemplo K-7: *N*-(1-Alil-1*H*-indol-5-il)-3-(piridin-3-il)metoxi-benzamida



El ejemplo **K-7**, el cual fue obtenido en forma de un sólido amarillo claro en un rendimiento de 25%, fue preparado de manera similar a lo descrito para el **K-1**, con la excepción de que 1-alil-1*H*-indol-5-ilamina, **K-7b** (*vide infra*), fue utilizada en lugar de 3-metil-4-isopropilanilina en el paso (d), y clorhidrato de cloruro de 3- picolilo fue utilizado en lugar de clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, **K-1c**, en el paso (e): HPLC R_t = 21,6 min.; TLC R_f = 0,7 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,14 (s, 1H); 8,77 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 8,62 (d, 1H, J = 5,1 Hz); 8,05 (s, 1H); 7,98 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,68-7,66 (m, 2H); 7,53-7,28 (m, 7H); 6,49 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 6,10-6,01 (m, 1H); 5,30 (s, 2H); 5,20 (d, 1H, J = 10,3 Hz); 5,05 (d, 1H, J = 17,3 Hz);

4,86 (d, 2H, J = 5,2 Hz); HRMS (FAB) Calculado para $C_{24}H_{21}N_3O_2$ $[M + H]^+$ 384.1712; encontrado 384,1708.

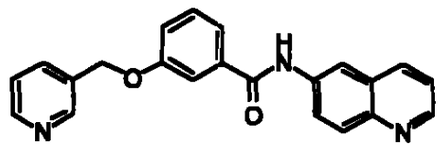
El intermedio 1-alil-1*H*-indol-5-ilamina, **K-7b**, fue preparado de la siguiente manera:



(a) Una solución de 5-nitro-1*H*-indol (Acros 2,0 g; 13,5 mmol; 1,0 eq) en DMF (125 mL) fue enfriada a 0 °C, tratada con hidruro sódico (60% en aceite mineral, 600 mg; 14,9 mmol; 1,1 eq) y agitada durante 2,0 horas. La solución resultante de color rojo fue tratada con bromuro de alilo (1,3 mL; 14,9 mmol; 1,1 eq) y agitada durante 1,0 hora a temperatura ambiente. La reacción fue diluida con agua (1,0 L) y extraída con MTBE (3 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (500 mL), salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y concentrados bajo presión reducida para producir un aceite marrón (2,7 g). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 5-30% de acetato de etilo/ciclohexano para producir 1-alil-5-nitro-1*H*-indol, **K-7a**, en forma de un aceite amarillo claro (2,5 g; 90%): TLC R_f = 0,3 (5% acetato de etilo/ciclohexano); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,60 (d, J = 2,2 Hz; 1H); 8,11 (dd, 1H, J = 9,2; 2,2 Hz); 7,34 (d, 1H, J = 9,2 Hz); 7,26-7,24 (m, 1H); 6,70 (d, 1H, J = 3,3 Hz); 6,06-5,94 (m, 1H); 5,26 (dd, 2H, J = 10,3; 0,7 Hz); 5,08 (dd, 1H, J = 17,3; 0,7 Hz); 4,79 (d, 2H, J = 5,5 Hz); MS (FAB) *m/z* 203 $[M + H]^+$.

(b) Una mezcla de agua (20 mL), metanol (20 mL), cinc (4,2 g; 64,2 mmol; 5,6 eq) y 1-alil-5-nitro-1*H*-indol, **K-7a**, (2,3 g; 11,4 mmol; 1,0 eq) fue tratada con ácido sulfúrico concentrado (6 mL; 333 mmol; 29 eq) a 0 °C. La mezcla fue calentada gradualmente a temperatura ambiente. Al término de 18 horas, la mezcla fue filtrada, y el pH de la solución marrón resultante fue regulado a 9 con una solución saturada de bicarbonato sódico. La suspensión resultante fue filtrada y extraída con cloroformo (3 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y concentrados bajo presión reducida para producir un aceite negro (0,94 g). El producto bruto fue purificado por medio de la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 40% de acetato de etilo/ciclohexano con 0,5% metanol para dar 1-alil-1*H*-indol-5-ilamina, **K-7b**, en forma de un aceite marrón oscuro (233 mg, 5%): TLC R_f = 0,3 (30% acetato de etilo/ciclohexano); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,07-7,03 (m, 2H); 6,77 (dd, 1H, J = 8,6; 2,0 Hz); 6,36 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 6,04-5,91 (m, 1H); 5,18 (dd, 1H, J = 10,3; 1,1 Hz); 5,05 (dd, 1H, J = 16,9; 1,1 Hz); 4,67 (d, 2H, J = 5,5 Hz); 3,8 (br s, 2H); MS (FAB) *m/z* 171 [M - H]$^-$.

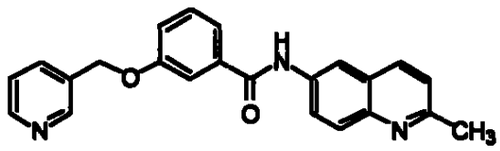
Ejemplo K-8: 3-(Piridin-3-il)metoxi-*N*-quinolin-6-il-benzamida



El ejemplo **K-8**, el cual fue obtenido en forma de un sólido blanco en un rendimiento de 20%, fue preparado de manera similar a lo descrito para el **K-1**, con la excepción de que 6-aminoquinolina (Fluka) fue utilizada en lugar de 3-metil-4-isopropilanilina en el paso (d), y clorhidrato de cloruro de 3- picolilo fue utilizado en lugar de clorhidrato de 4-

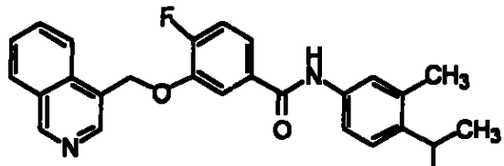
(clorometil) isoquinolina, K-1c, en el paso (e): HPLC R_t = 17,0 min.; TLC R_f = 0,6 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,60 (s, 1H); 8,86 (d, 1H, J = 3,3 Hz); 8,78 (s, 1H); 8,63-8,60 (m, 2H); 8,39 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 8,12-8,04 (m, 2H); 7,98 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,74-7,70 (m, 2H); 7,67-7,49 (m, 3H); 7,37-7,34 (m, 1H); 5,32 (s, 2H); HRMS (FAB) Calculado para $C_{22}H_{17}N_3O_2$ $[M + H]^+$ 356,1399; encontrado 384,1406.

Ejemplo K-9: *N*-(2-Metil-quinolin-6-il)-3-(piridin-3-il)metoxi-benzamida



El ejemplo K-9, el cual fue obtenido en forma de un sólido blanco en un rendimiento de 16%, fue preparado de manera similar a lo descrito para el K-1, con la excepción de que 6-amino-2-metilquinolina (Maybridge) fue utilizado en lugar de 3-metil-4-isopropilanilina en el paso (d), y clorhidrato de cloruro de 3- picolilo fue utilizado en lugar de clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, K-1c, en el paso (e): HPLC R_t = 19,9 min.; TLC R_f = 0,2 (3% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,54 (s, 1H); 8,77 (d, 1H, J = 0,7 Hz); 8,62 (dd, 1H, J = 4,8; 1,4 Hz); 8,5 2 (d, 1H, J = 1,9 Hz); 8,26 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 8,05-7,93 (m, 3H); 7,71-7,69 (m, 2H); 7,66-7,43 (m, 3H); 7,36-7,33 (m, 1H); 5,32 (s, 2H); 2,69 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ 165,4; 158,1; 157,4; 149,3; 14,2; 144,5; 136,3; 135,8; 132,4; 129,7; 128,5; 126,3; 124,1; 123,6; 122,4; 120,4; 118,1; 116,4; 114,1; 67,3; 24,7; HRMS (FAB) Calculado para $C_{23}H_{19}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 370,1556; encontrado 370,1549.

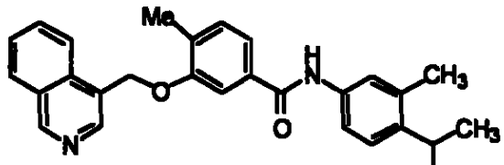
Ejemplo K-10: *N*-(4-Isopropil-3-metil-fenil)-4-fluoro-3-(Isoquinolin-4-il)metoxi-benzamida



K-10

El ejemplo **K-10** fue preparado de manera similar a lo descrito para el **K-1**, con la excepción de que ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico fue utilizado en lugar de ácido 3-hidroxibenzoico en el paso (d): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (s, 1H); 8,63 (s, 1H); 8,11(d, 1H, J = 8,23 Hz);8,05 (d, 1H, J = 8,11 Hz); 7,79 (m, 2H); 7,68 (m, 2H); 7,40 (m, 3H); 7,22 (m, 2H); 5,60 (s, 2H); 3,12 (br, 1H); 2,35 (s, 3H); 1,22 (d, 6H, J = 6,9 Hz). MS (FAB) *m/z* 429 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{25}FN_2O_2 \cdot 0{,}8H_2O$: C, 73,22; H, 6,05; N, 6,33. Encontrado: C, 73,21; H, 5,73; N, 6,19.

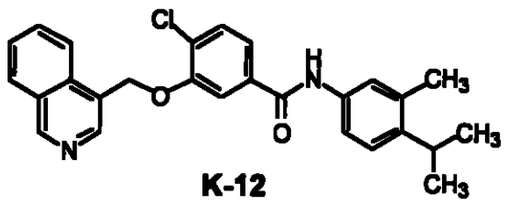
Ejemplo K-11: *N*-(4-Isopropil-3-metil-fenil)-4-metil-3-(Isoquinolin-4-il)metoxi-benzamida



K-11

El ejemplo **K-11** fue preparado de manera similar a lo descrito para el **K-1**, con la excepción de que ácido 4-metil-3-hidroxibenzoico fue utilizado en lugar de ácido 3-hidroxibenzoico en el paso (d): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 8,07 (s, 1H,);8 ,04 (s, 1H); 7,80-7,64 (m, 4H); 7,46-7,30 (m, 4H); 7,23 (m, 1H); 5,54 (s, 2H); 3,19-3,06 (m, 1H); 2,36 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 1,23 (d, 6H, J = 6,84 Hz). MS (ESI) *m/z* 425 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{28}N_2O_2$: C, 79,22; H, 6,65; N, 6,60. Encontrado: C, 79,27; H, 6,74; N, 6,60.

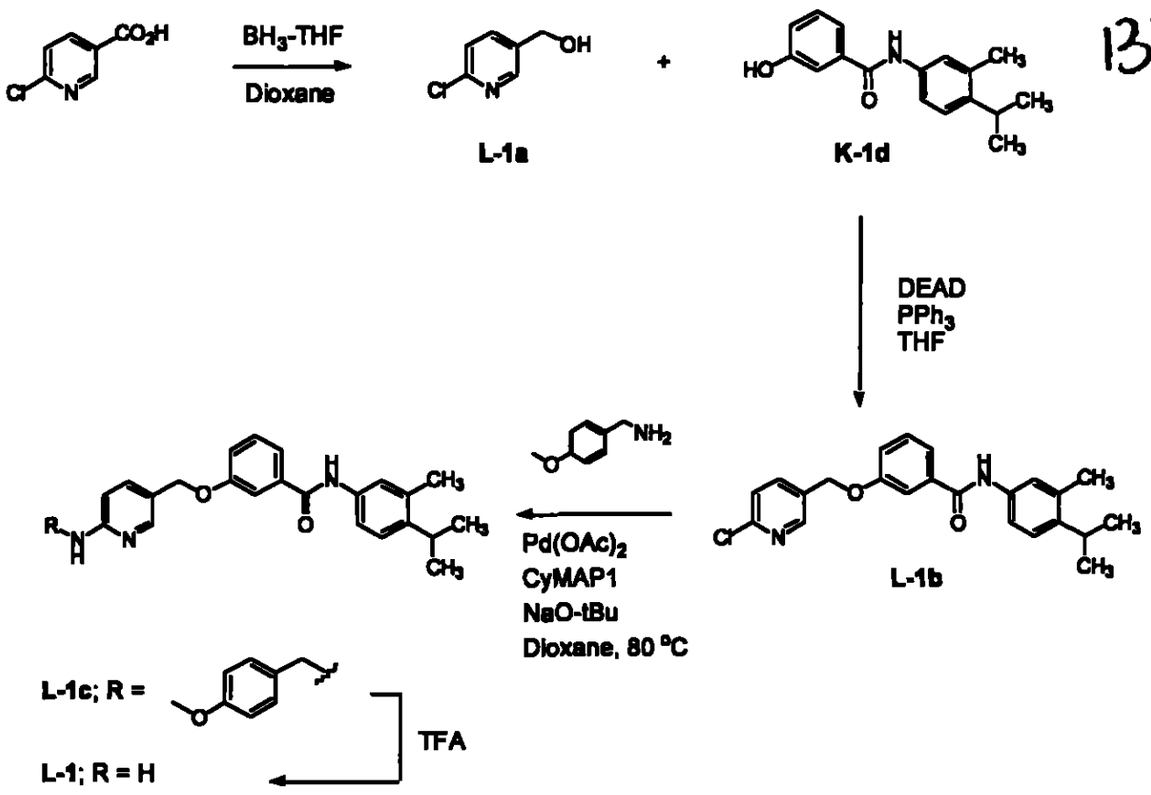
Ejemplo K-12: *N*-(4-Isopropil-3-metil-fenil)-4-cloro-3-(Isoquinolin-4-il)metoxi-benzamida



K-12

El ejemplo **K-10** fue preparado de manera similar a lo descrito para el **K-1**, con la excepción de que ácido 4-cloro-3- hidroxibenzoico fue utilizado en lugar de ácido 3-hidroxibenzoico en el paso (d): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (br, s,1H); 8,70 (br, s, 1H); 8,14-8,04 (m, 2H); 7,82-7,65 (m, 4H); 7,50-7,32 (m, 4H); 7,23 (m, 1H); 5,61 (s, 2H); 3,13 (m, 1H); 2,36 (s, 3H); 1,23(d, 6H, J = 6,89 Hz). EIMS *m/z* 444 [M^+]. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{25}ClN_2O_2$: C, 72,88; H, 5,66; N, 6,30. Encontrado: C, 72,86; H, 5,71; N, 6,24.

Ejemplo L-1: 3-(6-Aminopiridin-3-il)metoxi-*N*-(4-Isopropil-3-metil-fenil)benzamida



(a) Una solución de ácido 6-cloronicotínico (Aldrich, 10,0 g; 63,7 mmol; 1,0 eq) en dioxano (300 mL) fue tratada con 1,0 M de solución de borano en THF (320 mL, 329 mmol; 5,0 eq) a temperatura ambiente. La solución anaranjanda resultante fue agitada durante 1 hora y luego calentada a 75 °C. Después de 2,5 horas, la reacción fue apagada con etanol (100 mL), y el solvente fue removido bajo presión reducida. El producto bruto fue agitado en 1,2 M HCl (350 mL) y el pH fue regulado subsecuentemente a 9 con NaOH sólido. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 200 mL) y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (200 mL), salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y concentrados bajo presión reducida para producir un aceite amarillo (23,4 g). El producto bruto fue purificado por

medio de la cromatografía flash sobre gel sílice utilizando 30-60% de acetato de etilo/ciclohexano para producir (6-cloropiridin-3-il)metanol, **L-1a**, en forma de un sólido blanco cristalino (5,0 g; 54%): HPLC R_t = 2,9 min.; TLC R_f = 0,5 (5% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, 1H, J = 1,9 Hz); 7,79 (dd, 1H, J = 8,2; 2,4 Hz); 7,48 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 5,42 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 4,53 (d, 2H, J = 5,7 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 148,9; 148,4; 138,5; 137,6; 124,2; 60,2; MS (ESI) *m/z* 144 $[M + H]^+$.

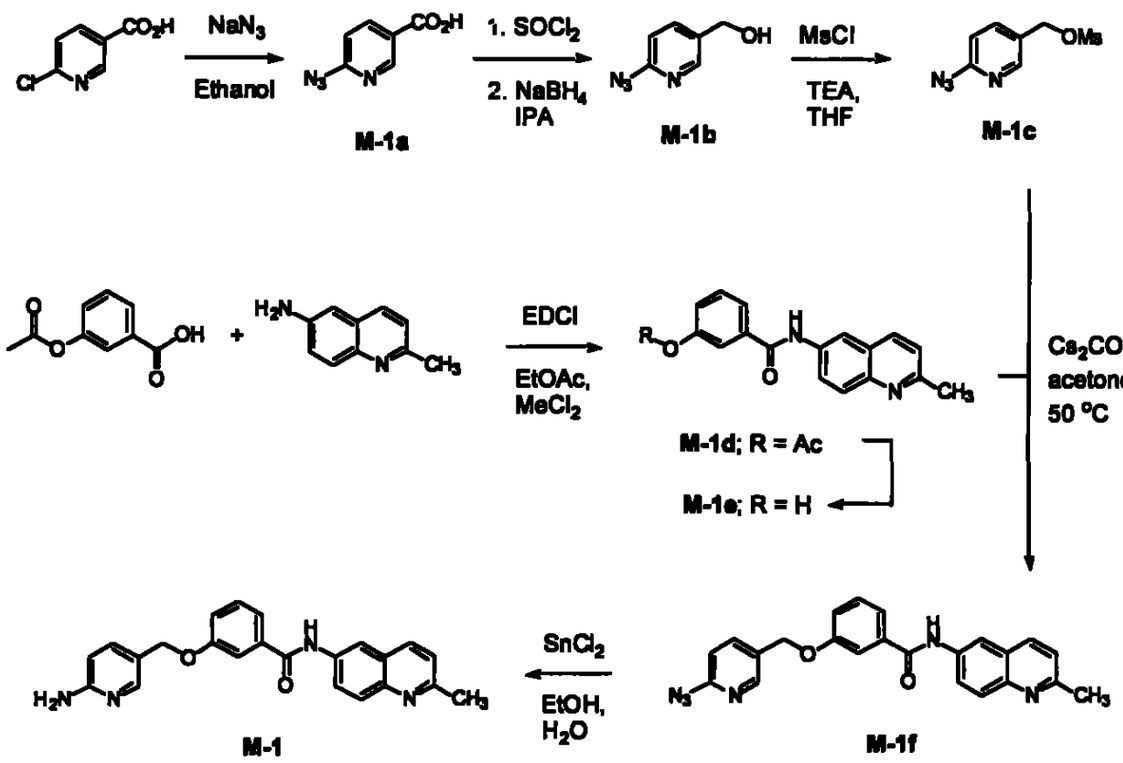
(b) Una solución de (6-cloropiridin-3-il)-metanol, **L-1a**, (186 mg; 1,3 mmol; 1,0 eq), 3-hidroxi-*N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, **K-1d**, (350 mg; 1,3 mmol; 1,0 eq) y trifenilfosfina (1,0 g; 3,9 mmol; 3,0 eq) en THF (15 mL) fue protegida de la luz y tratada con azodicarboxilato de dietilo (0,62 mL; 3,9 mmol; 3,0 eq). Después de 18 horas, la solución amarilla clara resultante fue vertida en 50% de salmuera (200 mL) y extraída con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados a través de un tapón de gel sílice y concentrados bajo presión reducida para producir un aceite amarillo (2,6 g). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 5-10% de acetato de etilo/45% de ciclohexano/diclorometano para dar 3-(6-cloropiridin-3-il)metoxi-*N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, **L-1b**, en forma de un sólido blanco (380 mg, 74%): HPLC R_t = 16,2 min.; TLC R_f = 0,4 (30% acetato de etilo/ciclohexano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,07 (s, 1H); 8,56 (d, 1H, J = 2,3 Hz); 7,99 (dd, 1H, J = 8,2; 2,4 Hz); 7,60-7,44 (m, 6H); 7,27-7,19 (m, 2H); 5,25 (s, 2H); 3,31-3,03 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 1,18 (d, 6H, J = 6,9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165,1; 158,2; 150,2; 149,6; 142,2; 139,8; 136,8; 136,7; 135,0; 132,4;

130,0; 125,0; 124,6; 122,5; 120,7; 118,8; 118,2; 114,2; 66,6; 28,7; 23,5; 19,5; MS (ESI) *m/z* 393 [M - H]$^-$.

(c) Una solución de 3-(6-cloropiridin-3-il)metoxi-*N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, **L-1b**, (300 mg; 0,76 mmol; 1,0 eq), 4-metoxibenzilamina (Aldrich, 0,12 mL; 0,91 mmol; 1,2 eq); acetato de paladio (Strem; 6,8 mg; 0,03 mmol; 4 mol%), y CyMAP1 (*J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-23; 11,8 mg; 0,03 mmol; 4 mol%) en dioxano (10 mL) fue tratada con sodio-*terc*-butoxido (169 mg; 1,82 mmol; 1,4 eq). La solución anaranjada resultante fue calentada a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción fue vertida en 50% de salmuera (100 mL) y extraída con acetato de etilo (3 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados a través de un tapón de gel sílice, y concentrados bajo presión reducida para producir un aceite amarillo (330 mg). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 45% de acetato de etilo/ciclohexano para producir, partiendo de MTBE, *N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-3-[6-{(4-metoxibenzil)amino}piridin-3-ilmetoxi]-benzamida, **L-1c**, en forma de un sólido blanco (189 mg, 50%): HPLC R_t = 14,7 min.; TLC R_f = 0,4 (4% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,43 (s, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,27-7,18 (m, 3H); 7,02-6,82 (m, 6H); 6,70-6,62 (m, 4H); 6,41 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 4,79 (s, 2H); 4,32 (d, 2H, J = 5,5 Hz); 3,69 (s, 3H); 2,97-2,90 (m, 1H); 2,13 (s, 3H); 1,05 (d, 6H, J = 6,7 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 169,9; 158,4; 158,3; 157,0; 147,4; 144,8; 140,4; 138,0; 137,2; 135,7; 132,7; 129,0; 128,8; 125,8; 125,3; 120,8; 119,2; 116,7; 115,5; 113,9; 108,2; 55,4; 50,7; 44,0; 28,7; 23,3; 19,2; MS (ESI) *m/z* 494 [M - H]$^-$.

(d) Una solución de *N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-3-[6-{(4-metoxibenzil)amino}piridin-3-ilmetoxi]-benzamida, **L-1c**, (120 mg; 0,24 mmol) en ácido trifluoroacético (6 mL) fue agitada a temperatura ambiente. Al término de 18 horas, la solución resultante de color rojo cereza fue concentrada bajo presión reducida y extraída con 50% de bicarbonato sódico (25 mL) y acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con 5% de bicarbonato sódico (50 mL), salmuera (50 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, y concentrados bajo presión reducida para producir un aceite transparente (132 mg). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 5% de metanol/cloroformo con 0,1% de hidróxido amónico para producir, 3-(6-amino-piridin-3-il)metoxi-*N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, **L-1**, en forma de un sólido blanco (75 mg; 82%): mp 78-81 °C; HPLC R_t = 12,1 min.; TLC R_f = 0,4 (8% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (s, 1H); 7,54 (d, 1H, J = 2,0 Hz); 7,13 (dd, 1H, J = 8,4; 2,4 Hz); 6,90-6,71 (m, 2H); 6,58 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 6,54-6,47 (m, 4H); 6,23 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 5,70 (s, 2H); 4,66 (s, 2H); 2,94-2,78 (m, 1H); 2,02 (s, 3H); 0,94 (d, 6H, J = 6,8 Hz); MS (ESI) *m/z* 494 [M - H]$^-$. Calculado analíticamente para $C_{23}H_{25}N_3O_2 \cdot 0,4$ hexano: C, 74,42; H, 7,52; N, 10,25. Encontrado: C, 74,09; H, 7,49; N, 10,00.

Ejemplo M-1: 3-(6-Aminopiridin-3-il)metoxi-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida



(a) Una mezcla de ácido 6-cloronicotínico (Aldrich; 5,0 g; 31,6 mmol; 1,0 eq), agua (10 mL) y etanol (35 mL) fue extraída con azida sódica (2,15 g; 33,8 mmol; 1,1 eq). La solución anaranjada resultante fue calentada a 75 °C. Al término de 18 horas, el solvente fue removido bajo presión reducida y la suspensión blanca resultante fue evaporada repetidamente con tolueno para producir la mezcla del bruto ácido 6- azido-nicotínico /NaCl, **M-1a**, en forma de un sólido blanco (6,9 g; 98%): TLC R_f 0,2 (6% de metanol/diclorometano con 0,1% de ácido acético); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,41 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,97 (s, 1H).

(b) Una mezcla de ácido 6-azidonicotínico /NaCl, **M-1a**, (6,9 g; 31,1 mmol), y cloruro de tionilo (100 mL) fue calentada a 75 °C. Después de 2 horas, la sal bruta de cloruro de ácido clorhídrico fue obtenida al remover el cloruro de tionilo bajo presión. La

suspensión resultante fue evaporada del tolueno y luego fue agregada a una suspensión de isopropanol (100 mL) y borohidruro sódico a -10 °C. La suspensión amarilla resultante fue calentada a temperatura ambiente durante varias horas y agitada a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua (500 mL) y extraída con acetato de etilo (3 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y concentrados bajo presión reducida para producir un sólido amarillo (2,3 g). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 1-3% de metanol/diclorometano para proveer (6-azidopiridin-3-il)-metanol, **M-1b**, en forma de un sólido blanco (850 mg, 18%): TLC R_f = 0,4 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (s, 1H); 8,19 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 7,84 (dd, 1H, J = 9,4; 1,0 Hz); 5,67 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 4,66 (d, 2H, J = 5,6 Hz).

(c) Una solución de (6-azidopiridin-3-il)-metanol, **M-1b**, (350 mg, 2,3 mmol; 1,0 eq) en THF (25 mL) fue enfriada a -78 °C y tratada con cloruro de mesilo (265 µL, 3,4 mmol, 1,5 eq). Después de 60 minutos a –78 °C, la solución transparente fue tratada con trietilamina (0,70 mL; 5,1 mmol; 2,2 eq), y la mezcla de reacción fue calentada a –20 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción turbia que resultó fue controlada por TLC (3% de metanol/diclorometano), lo cual proveyó solamente el producto (R_f 0,4) y no material de inicio (R_f 0.2). Para obtener una muestra analítica, una alícuota de la mezcla de reacción fue diluida en 25% de acetato amónico y extraída con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con agua, salmuera, secado en presencia de sulfato de magnesio, filtrado y concentrado bajo presión reducida para proveer (6-azidopiridin-3-il)metil metanosulfonato, **M-1c**, en forma de un sólido bronceado: TLC R_f = 0,6 (5% de

metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,5 (s, 1H); 8,30 (d, 1H, J = 9,4 Hz); 7,94 (d, 1H, J = 9,6 Hz); 5,46 (s, 2H); 3,35 (s, 3H).

(d) Una solución de ácido 3- acetoxibenzoico (Aldrich; 1,8 g; 9,9 mmol; 1,0 eq) y 6-amino-2-metilquinolina (Avocado; 1,6 g; 9,9 mmol; 1,0 eq) en acetato de etilo (50 mL) fue tratada con una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,3 g; 11,8 mmol; 1,2 eq) en diclorometano (50 mL). Al cabo de 18 horas, la suspensión bronceada resultante fue vertida en 5% de bicarbonato sódico (200 mL) y extraída con 10% de alcohol isopropílico /cloroformo (3 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados a través de un tapón de gel sílice y concentrados bajo presión reducida para producir un sólido amarillo (2,8 g). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 1-2% de metanol/diclorometano para proveer un producto impuro en forma de un sólido amarillo (2,6 g). El producto impuro fue lavado con MTBE y los sólidos fueron recolectados para producir 3-acetoxi-N-(2-metil-quinolin-6-il)benzamida, **M-1d**, en forma de un sólido amarillo claro (2,3 g; 84%): HPLC R_t = 11,2 min.; TLC R_f = 0,3 (3% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H); 8,29 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 8,04 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,83-7,72 (m, 3H); 7,59 (t, 1H, J = 1,8 Hz); 7,45 (t, 1H, J = 7,9 Hz); 7,24 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 2,48 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 321 $[M + H]^+$.

(e) Una solución de 3-acetoxi-N-(2-metil-quinolin-6-il)benzamida, **M-1d**, (2,2 g; 6,9 mmol; 1,0 eq) en metanol (65 mL) y THF (60 mL) fue extraída con una solución de carbonato potásico (4,8 g; 34,5 mmol; 5,0 eq) en agua (45 mL). Después de 3,0 horas, la

mezcla de reacción turbia fue concentrada bajo presión reducida y extraída con agua (100 mL) y acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio y concentrados bajo presión reducida para producir un sólido amarillo claro (2,0 g). El producto bruto fue lavado con diclorometano y los sólidos fueron recolectados para producir 3-hidroxi-N-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida, **M-1e**, en forma de un sólido amarillo claro (1,6 g; 83%): HPLC R_t = 9,5 min.; TLC R_f = 0,3 (5% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,43 (s, 1H); 9,78 (s, 1H); 8,47 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 8,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 8,00-7,87 (m, 2H); 7,44-7,32 (m, 4H); 7,01-6,98 (m, 1H); 2,64 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 166,2; 157,7; 157,6; 144,8; 136,8; 136,6; 136,1; 129,8; 128,8; 126,7; 124,4; 122,8; 119,0; 118,6; 116,6; 114,9; 25,0; MS (ESI) *m/z* 279 $[M + H]^+$.

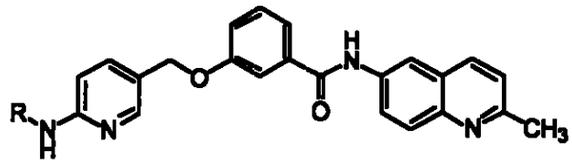
(f) Una mezcla de 3-hidroxi-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida, **M-1e**, (0,64 g; 2,3 mmol; 1,0 eq) y carbonato de cesio (3,0 g; 9,2 mmol; 4,0 eq) en acetona (45 mL) fue tratada con (6-azidopiridin-3-il)metil metanosulfonato sin purificar, **M-1c**, (524 mg, 2,3 mmol; 1,0 eq). Después de 18 horas a 50 °C, la suspensión rosada resultante fue vertida en 5% de bicarbonato sódico (400 mL) y extraída con 5% de alcohol isopropílico /cloroformo (3 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (300 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio y concentrados bajo presión reducida para producir un sólido amarillo claro (0,99 g). El producto bruto fue lavado con éter dietílico y los sólidos fueron recolectados para producir 3-(6-azidopiridin-3-il)metoxi-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida, **M-1f**, en forma de un sólido amarillo claro (0,87 g; 92%): HPLC R_t = 11,7 min.; TLC R_f = 0,5 (5% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,51 (s, 1H); 9,53 (s, 1H);

8,46 (d, 1H, J = 2,0 Hz); 8,30 (d, 1H, J = 9,2 Hz); 8,21 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 8,02-7,98 (m, 2H); 7,91 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 7,72 (s, 1H); 7,66 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,54 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 7,40 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,36 (dd, 1H, J = 8,2; 2,0 Hz); 5,40 (s, 2H); 2,51 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 411 $[M+H]^+$.

(g) Una solución de 3-(6-azidopiridin-3-il)metoxi-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida, **M-1f**, (58 mg, 0,14 mmol; 1,0 eq) en etanol anhidro (20 mL) fue tratada con cloruro de estaño (II) dihidrato (158 mg; 0,70 mmol; 5,0 eq) y calentada a 70 °C. Al cabo de 18 horas, la solución amarilla clara fue concentrada bajo presión reducida y tratada con una solución de bicarbonato sódico saturado (100 mL). La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y concentrados bajo presión reducida para producir una espuma blanca (60 mg). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 5% de metanol/cloroformo para rendir 3-(6-aminopiridin-3-il)metoxi-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida, **M-1**, en forma de un sólido blanco (23 mg, 42%): mp 189-192 °C; HPLC R_t = 11,4 min.; TLC R_f = 0,3 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,48 (s, 1H); 8,49 (d, 1H, J = 2,0 Hz); 8,22 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 8,05 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 8,00 (dd, 1H, J = 9,1; 2,2 Hz); 7,92 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 7,64-7,41 (m, 4H); 7,41 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,26 (dd, 1H, J = 8,2; 1,9 Hz); 6,49 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 6,05 (s, 2H); 5,01 (s, 2H); 2,66 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 385 $[M+H]^+$.

Calculado analíticamente para $C_{23}H_{20}N_4O_2 \cdot 0{,}5\ H_2O$: C, 70,21; H, 5,38; N, 14,24. Encontrado: C, 70,42; H, 5,34; N, 13,85.

Ejemplo N-1: 3-(6-Acetilaminopiridin-3-il)metoxi-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida

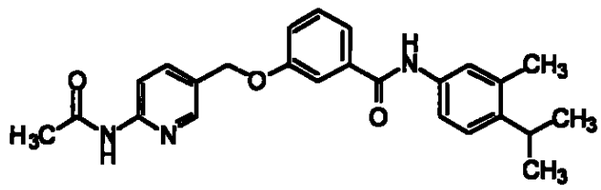


M-1; R = H

N-1; R = Ac ← Ac_2O

Una suspensión turbia de 3-(6-amino-piridin-3-il)metoxi-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida, **M-1**, (40 mg; 0,10 mmol) en anhídrido acético (5 mL), THF (5 mL) y diclorometano (3 mL) fue agitada a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la solución amarilla resultante fue concentrada bajo presión reducida y tolueno fue añadido para producir un sólido amarillo (56 mg). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 3-10% de metanol/diclorometano para producir 3-[6-(acetilaminopiridin-3-il)metoxi-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida, **N-1**, en forma de un sólido blanco (40 mg, 91%): HPLC R_t = 11,5 min.; TLC R_f = 0,5 (8% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,63 (s, 1H); 10,56 (s, 1H); 8,54 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 8,29 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 8,18 (d, 1H, J = 8,6 Hz); 8,07-7,95 (m, 3H); 7,71-7,67 (m, 2H); 7,56 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 7,47 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,35 (d, 1H, J = 7,2 Hz); 5,25 (s, 2H); 2,71 (s, 3H); 2,71 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 427 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{25}H_{22}N_4O_3 \cdot 0{,}1\ H_2O$: C, 70,11; H, 5,23; N, 13,08. Encontrado: C, 69,71; H, 5,33; N, 12,82.

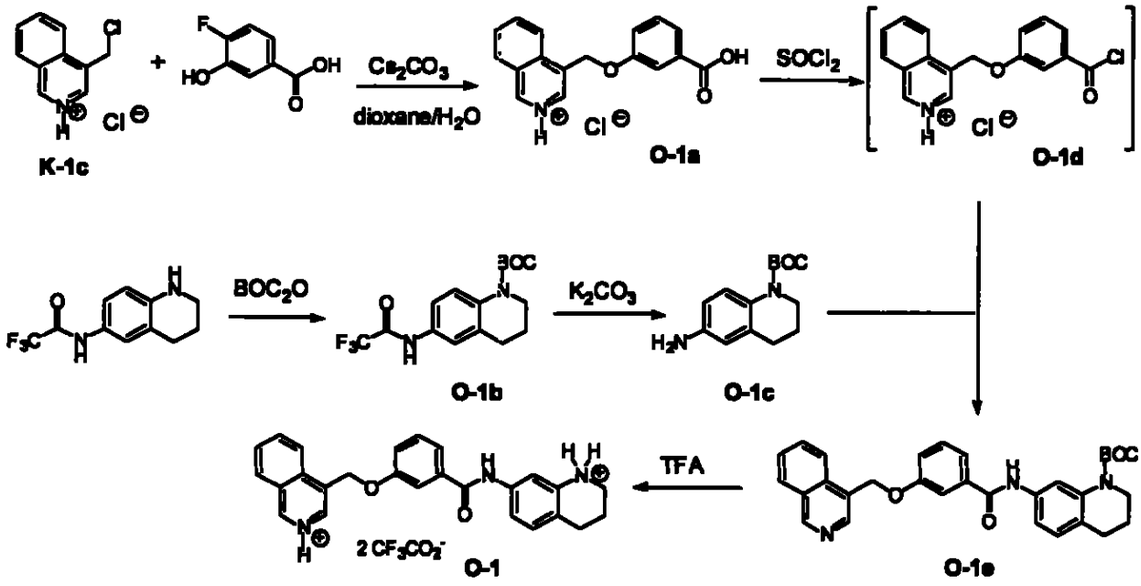
Ejemplo N-2: 3-(6-Acetilaminopiridin-3-il)metoxi-*N*-(4-Isopropil-3-metil-fenil)-benzamida



Una solución transparente de 3-(6-amino-piridin-3-il)metoxi-*N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, **L-1**, (30 mg; 0,08 mmol) en anhídrido acético (1,0 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución transparente resultante fue concentrada bajo presión reducida y tolueno fue añadido para producir un aceite transparente. El producto bruto fue extraído con 5% de bicarbonato sódico (25 mL) y acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos combinados de acetato de etilo fueron secados utilizando salmuera (25 mL) y sulfato de magnesio para producir un aceite transparente (30 mg), el cual fue identificado como 3-(6-diacetilamino-piridin-3-il)metoxi-*N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida mediante MS (ESI) (*m/z* 460). Después de la purificación a través de la cromatografía radial sobre gel sílice, el compuesto diacetilado (24 mg, 0,05 mmol; 1,0 eq) fue disuelto en metanol (0,5mL) y tratado con carbonato de calcio (10 mg; 0,1 mmol; 2,1 eq) y agua (0,5 mL). La suspensión blanca resultante fue calentada a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua (25 mL) y extraída con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (50 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio y concentrados bajo presión reducida para producir un aceite transparente (40 mg). El producto bruto fue purificado a través de la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 2-5% de metanol/diclorometano para dar 3-(6-

acetilaminopiridin-3-il)metoxi-*N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, N-2, en forma de un sólido blanco (20 mg, 61%): mp 98-101 °C; HPLC R_t = 12,4 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,51 (s, 1H); 9,54 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,06 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 7,72 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,11-6,97 (m, 3H); 6,82-6,71 (m, 4H); 5,04 (s, 2H); 3,08-3,01 (m, 1H); 2,22 (s, 3H); 2,13 (s, 3H); 1,13 (d, 6H, J = 6,7 Hz); MS (ESI) *m/z* 418 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{25}H_{27}N_3O_3 \cdot 0{,}4$ hexano $\cdot 0{,}5\ H_2O$: C, 71,39; H, 7,35; N, 9,12. Encontrado: C, 71,11; H, 7,48; N, 8,70.

Ejemplo O-1: 4-Fluoro-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-3-(isoquinolin-4-il-metoxi)-benzamida sal de ácido bistrifluoroacético



(a) A una mezcla agitada de ácido 4-fluoro-3-hidroxi-benzoico (0,73 g; 4,7 mmol) y Cs_2CO_3 (4,58 g; 14,1 mmol) en dioxano/H_2O (1:1; 20 ml) le fue agregado 1,0 g (4,7 mmol) de 4-clorometil-isoquinolina•HCl, K-1c. Después de ser calentada a 65 °C durante 24 horas, el solvente fue removido, le fue agregada agua, el pH fue regulado a 6,

y la solución fue extraída con acetato de etilo (30 ml x 3). Los extractos combinados fueron lavados con 1N HCl. Un precipitado se formó y fue filtrado y secado para producir 0,41 g (29%) de clorhidrato de ácido 4-fluoro-3-(isoquinolin-4-il)metoxi-benzoico, **O-1a**, en forma sólida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,84 (s, 1H); 8,79 (s, 1H); 8,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 8,44 (d, J- 8,36 Hz, 1H); 8,21 (m, 1H); 8,02 (m, 2H); 7,65 (m, 1H); 7,40 (dd, J = 11,00; 8,46 Hz; 1H); 5,865 (s, 2H).

(b) A una solución enfriada de 0,45 g (1,85 mmol) de 6-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Forbes, et al., *J. Med. Chem.*, 38, 2524 (1995)) en THF (20 ml) le fue agregado di-t-butil-dicarbonato (0,89 g; 4,08 mmol). Después de estar en reflujo durante 24 horas, el solvente fue removido y el residuo fue purificado sobre gel sílice utilizando un gradiente de 0% a 2% de acetato de etilo en diclorometano como eluyente para obtener 0,42 g (66%) de 1-(*terc*-butoxicarbonil)-6-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, **O-1b**, en forma sólida: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (br s, 1H); 7,71 (d, J = 8,9 Hz; 1H); 7,43 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,19 (dd, J = 8,9; 2,6 Hz, 1H); 3,70 (m, 2H); 2,77 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 1,90 (t, J = 6,4 Hz, 2H); 1,52 (s, 9H).

(c) A una solución agitada de 0,41 g (1,19 mmol) de 1-(*terc*-butoxicarbonil)-6-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, **O-1b**, en metanol (20 ml) le fue agregado K_2CO_3 (0,25 g; 1,79 mmol). Después de estar en reflujo durante 24 horas, el metanol fue removido, seguido por la adición de agua y acetato de etilo. Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con salmuera, secados en presencia de $MgSO_4$, y concentrados para rendir 0,228 g (77%) de 6-amino-1-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-

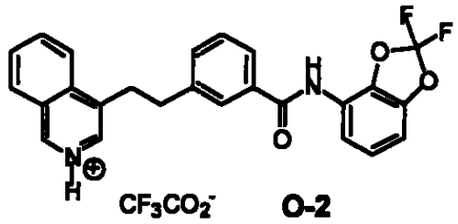
tetrahidroquinolina, **O-1c**, en forma de un aceite: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,47 (dd, J = 8,7; 2,7 Hz, 1H); 6,39 (m, 1H); 3,64 (m, 2H); 3,40 (brs, 1H); 2,65 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 1,86 (t, J = 6,2 Hz, 2H); 1,50, (s, 9H).

(d) Una solución de 0,35 g (1,17 mmol) de clorhidrato de ácido 4-fluoro-3-(isoquinolin-4-il)metoxi-benzoico, **O-1a**, en $SOCl_2$ (5 ml) fue agitada y calentada a 60 °C durante 3 horas. El cloruro de tionilo fue removido bajo presión reducida para producir cloruro de ácido bruto **O-1d**, el cual fue disuelto en diclorometano (15 ml) bajo argón. La solución fue enfriada a 0 °C y a continuación le fue agregado 0,260 g (1,07 mmol) de 6-amino-1-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, **O-1c**, y diisopropiletilamina (0,3 g; 2,34 mmol). Después de ser agitada durante 24 horas, diclorometano (15 ml) fue agregado y la solución fue lavada con $NaHCO_3$ saturado y secada en presencia de sulfato sódico y concentrada. El residuo fue purificado en gel sílice utilizando un gradiente de 0% a 5% de acetato de etilo en diclorometano como eluyente para obtener 0,190 g (30%) de 4-fluoro-N-{1-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il}-3-(isoquinolin-4-il-metoxi)-benzamida, **O-1e**.

(e) Una solución de **O-1e** (0,185 g; 0,35 mmol) en 4N HCl en dioxano (5 ml) fue agitada durante 6 horas a 0 °C. El solvente fue removido bajo presión reducida para producir 0,123 g (82%) de clorhidrato de 4-Fluoro-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-3-(isoquinolin-4-il-metoxi)-benzamida en forma sólida. El producto fue purificado aún más en el HPLC semi-preparativo C18-fase inversa eluyendo con 5 a 95% de acetonitrilo/agua conteniendo 0,1% de ácido trifluoroacético para producir 4-fluoro-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-3-(isoquinolin-4-il-metoxi)-benzamida sal de ácido bistrifluoroacético, **O-1**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,59 (s, 1H); 9,81 (s, 1H);

8,83 (s, 1H); 8,52 (d, 1H, J = 8,37 Hz);8,45 (d, 1H, J = 8,59 Hz); 8,24-8,17 (m, 2H); 8,01 (dd, 1H, J = 7,35 Hz, J = 7,6 Hz); 7,79-7,70 (m, 3H); 7,43 (dd, 1H, J = 10,87 Hz, J = 10,7 Hz); 7,25 (d, 1H, J = 8,46 Hz); 5,93 (s, 2H); 3,73-3,64 (m, 1H); 3,52-3,45 (m, 1H); 3,37-3,35 (m, 1H); 2,87 – 2,83 (m, 2H); 2,02 – 1,94 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 428 $[M]^+$. Calculado analíticamente para $C_{26}H_{22}FN_3O_2 \cdot 2\,CF_3CO_2H \cdot 0{,}8\,H_2O$: C, 53,78; H, 3,85; N, 6,27. Encontrado: C, 53,58; H, 4,00; N, 6,20.

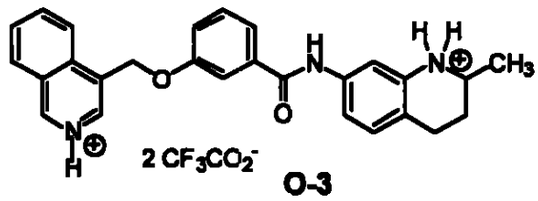
Ejemplo O-2: N-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-(2-isoquinolin-4-il-etil)-benzamida sal de ácido trifluoro-acético



$CF_3CO_2^-$ **O-2**

El ejemplo **O-2** fue preparado de manera similar a lo descrito para el **O-1**, con la excepción de que 4-amino-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol fue utilizado en lugar de 6-amino-1-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, **O-1c**, y 3-{2-(isoquinolin-4-il)etil}ácido benzoico, **S-1e** (del ejemplo S-1 abajo), fue utilizado en lugar de 4-fluoro-3-(isoquinolin-4-il)metoxi-ácido benzoico, **O-1a**, en el paso (d), y el paso final de desprotección no fue necesario: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,70 (s, 1H); 9,88 (s, 1H); 8,63-8,51 (m, 3H); 8,26 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, J = 8,5 Hz); 8,05 (m, 2H); 7,87 (m, 1H); 7,62-7,43 (m, 2H); 7,31-7,25 (m, 3H); 3,62-3,51 (m, 2H); 3,17-3,09 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 433 $[M]^+$. Calculado analíticamente para $C_{25}H_{18}F_2N_2O_3 \cdot C_2F_3OOH$: C, 59,35; H, 3,50; N, 5,31. Encontrado: C, 59,35; H, 3,60; N, 5,12.

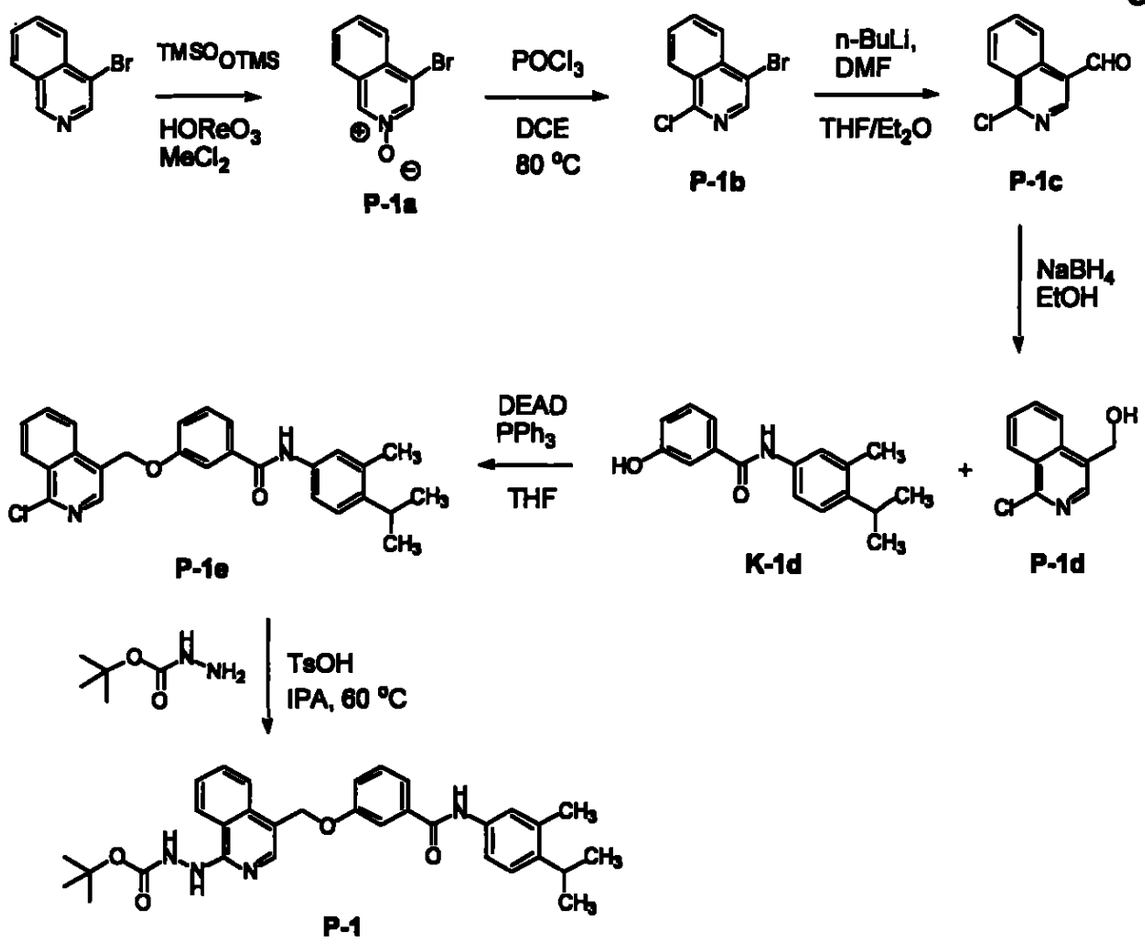
Ejemplo O-3: 4-Fluoro-N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-3-(isoquinolin-4-il-metoxi)-benzamida sal de ácido bistrifluoroacético



O-3

El ejemplo O-3 fue preparado de manera similar a lo descrito para el O-1, con la excepción de que 6-amino-1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina fue utilizado en lugar de 6-amino-1-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina en el paso (d): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,15 (s, 1H); 9,54 (s, 1H); 8,73 (s, 1H); 8,35-8,26 (m, 2H); 8,04-7,98 (m, 2H); 7,86 (dd, 1H, J = 7,12 Hz, J = 7,08 Hz); 7,67-7,62 (m, 1H); 7,52-7,49 (m, 2H); 7,41 (dd, 1H, J = 10,96 Hz, J = 10,99 Hz); 6,90 (d, 1H, J = 8,37 Hz); 5,78 (s, 2H); 3,46 (m, 1H); 2,87 – 2,68 (m, 2H); 2,01 – 1,97 (m, 1H); 1,69-1,63 (m, 1H); 1,27 (d, 3H, J = 6,41 Hz). MS (ESI) *m/z* 442 $[M]^+$. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{24}FN_3O_2 \cdot 2\,CF_3CO_2H$: C, 55,61; H, 3,91; N, 6,28. Encontrado: C, 55,51; H, 3,88; N, 6,22.

Ejemplo P-1: N'-{4-[3-(4-Isopropil-3-metil-fenilcarbamoil)-fenoxi



(a) Una solución de 4-bromoisoquinolina (Aldrich, 7,7 g; 37,0 mmol; 1,0 eq) y ácido perrénico (70% en H_2O, 33 µL, 0,2 mmol; 0,5 mol%) en diclorometano (20 mL) fue tratada con bis(trimetilsilil)peróxido (Gelest, 9,9 g; 55,5 mmol; 1,5 eq). Al término de 18 horas, la suspensión amarilla resultante fue enfriada a 0 °C y diluida con ciclohexano (30 mL). Los sólidos fueron recolectados y lavados con ciclohexano frío para producir 4-bromoisoquinolina *N*-oxido, **P-1a**, en forma de un sólido amarillo (7,1 g; 86%): HPLC R_t = 7,7 min.; TLC R_f = 0,5 (5% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H); 8,58 (d, 1H, J = 1,7 Hz); 7,97-7,87 (m, 2H); 7,74-7,67 (m, 2H); ^{13}C

NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 138,6; 135,5; 130,6; 130,2; 129,6; 127,4; 126,0; 125,7; 120.1; MS (ESI) *m/z* 224/226 $[M + H]^+$.

(b) Una suspensión amarilla de 4-bromoisoquinolina *N*-oxido, **P-1a**, (6,9 g; 30,8 mmol. 1,0 eq) en 1,2-dicloroetano (60 mL) fue tratada con oxicloruro de fósforo (Aldrich, 9,0 mL; 96,4 mmol; 1,8 eq) y calentada a 80 °C. Al cabo de 1,5 horas, la suspensión verde resultante fue vertida cuidadosamente en una solución fría de 50% de bicarbonato sódico saturado (500 mL) y la capa acuosa fue extraída con éter dietílico (3 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (200 mL), salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, y concentrados bajo presión reducida para producir un sólido bronceado (6,8 g). El producto bruto fue disuelto en una cantidad mínima de diclorometano y purificado mediante la cromatografía flash sobre gel sílice utilizando 5% de éter/ciclohexano para producir 4-bromo-1-cloro-isoquinolina, **P-1b**, en forma de un sólido blanco (5,7 g; 77%): HPLC R_t = 15,4 min.; TLC R_f = 0,4 (5% éter/ciclohexano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H); 8,42 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 8,26 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 8,15 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 8,02 (t, 1H, J = 7,6 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 150,4; 143,0; 135,8; 133,8; 130,8; 127,3; 126,8; 126,5; 119,0; MS (ESI) *m/z* 242/244 $[M + H]^+$.

(c) 1-Cloro-isoquinolin-4-carbaldehído, **P-1c**, el cual fue obtenido en forma de un sólido blanco en un rendimiento de 95%, fue preparado de manera similar a lo descrito para isoquinolin-4-carbaldehído, **K-1a**, en el ejemplo K-1, con la excepción de que 4-bromo-1-cloro-isoquinolina, **P-1b**, fue utilizado en lugar de 4-bromoisoquinolina: HPLC R_t = 11,9 min.; TLC R_f = 0,6 (20% acetato de etilo/ciclohexano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H); 9,15 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 8,93 (s, 1H); 8,46 (d, 1H, J = 8,5

Hz); 8,12 (t, 1H, J = 7,1 Hz); 8,00 (t, 1H, J = 7,8 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 193,6; 156,5; 151,4; 134,8; 133,9; 130,4; 126,9; 126,0; 124,9; 124,6; MS (ESI) *m/z* 192 $[M + H]^+$.

(d) (1-Cloro-isoquinolin-4-il)-metanol, **P-1d**, el cual fue obtenido en forma de un sólido blanco en un rendimiento de 96%, fue preparado de manera similar a lo descrito para isoquinolin-4-il-metanol, **K-1b**, con la excepción de que 1-cloro-isoquinolin-4-carbaldehído, **P-1c**, fue utilizado en lugar de isoquinolin-4-carbaldehído, **K-1a**: HPLC R_t = 9,0 min.; TLC R_f = 0,2 (2% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 8,50 (s, 1H); 8,42 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 8,15 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 8,05 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 5,71 (br s, 1H); 5,15 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 150,1; 140,0; 136,0; 131,9; 131,8; 129,3; 126,3; 125,8; 124,6; 59,0; MS (ESI) *m/z* 194 $[M + H]^+$.

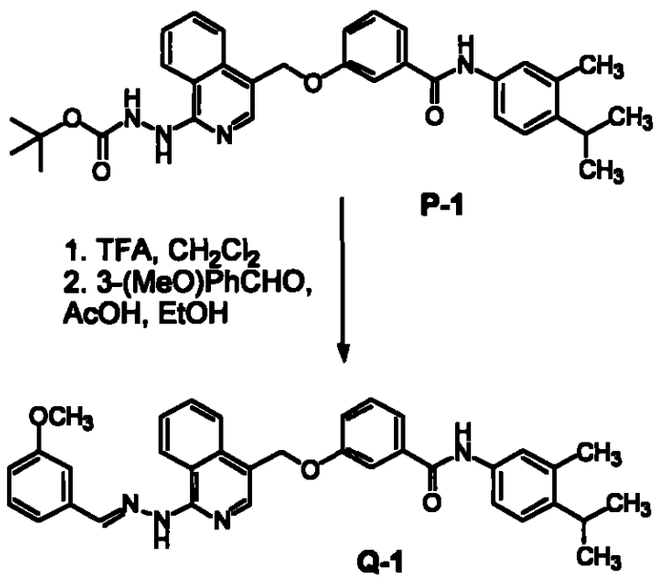
(e) 3-(1-Cloro-isoquinolin-4-ilmetoxi)-*N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, **P-1e**, el cual fue obtenido en forma de un sólido blanco en un rendimiento de 64%, fue preparado de manera similar a lo descrito para 3-(6-cloropiridin-3-il)metoxi-*N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, **L-1b**, con la excepción de que (1-cloro-isoquinolin-4-il)-metanol, **P-1d**, fue utilizado en lugar de (6-cloropiridin-3-il)-metanol, **L-1a**: HPLC R_t = 18,0 min.; TLC R_f = 0,5 (5% de acetato de etilo/45% de diclorometano/ciclohexano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (s, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,38 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 8,25 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 8,01 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 7,90 (t, 1H, J = 8,2 Hz); 7,68 (s, 1H); 7,61-7,46 (m, 4H); 7,35 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 5,65 (s, 2H); 3,12-3,05 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 1,17 (d, 6H, J = 6,9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165,1; 158,4; 151,5; 142,2; 141,9; 136,8; 136,7; 136,3; 135,0; 132,6; 130,0; 129,8; 127,1; 126,6; 126,1; 125,0;

124,7; 122,5; 120,8; 118,9; 118,3; 114,3; 65,6; 28,7; 27,2; 23,5; 19.4; MS (ESI) *m/z* 443 $[M - H]^-$.

(f) Una mezcla de 3-(1-cloro-isoquinolin-4-ilmetoxi)-*N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, P-1e, (50 mg, 0,11 mmol; 1,0 eq), *terc*-butil carbazato (75 mg, 0,56 mmol; 5,0 eq) y *para*-monohidrato de ácido toluenosulfónico (31 mg, 0,16 mmol; 1,5 eq) en alcohol isopropílico (1,5 mL) fue calentada a 60 °C. Después de 4,5 horas, la suspensión blanca resultante fue vertida en 5% de bicarbonato sódico (25 mL) y extraída con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados consecutivamente con agua (25 mL), citrato sódico (0,5 M; pH 4,5; 25 mL), agua (25 mL) y salmuera (25 mL). Los extractos orgánicos fueron secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y concentrados bajo presión reducida para producir un aceite transparente (90 mg). El producto bruto fue purificado por medio de la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 2-3% de metanol/diclorometano para producir, del metil *terc*-éter butílico, *N'*-{4-[3-(4-isopropil-3-metil-fenilcarbamoil)-fenoximetil]-isoquinolin-1-il}-ácido carboxílico de hidrazina *terc*-éster butílico, P-1, en forma de un sólido blanco (55 mg, 93%): mp 125-129 °C; HPLC R_t = 16,5 min.; TLC R_f = 0,5 (4% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,04 (s, 1H); 9,35 (s, 1H); 8,78 (s, 1H); 8,33 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 8,10 (s, 1H); 7,96 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,76 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 7,64-7,27 (m, 7H); 7,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 5,41 (s, 2H); 3,09-3,05 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 1,40 (s, 9H); 1,17 (d, 6H, J = 6,8 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165,8; 159,4; 157,2; 155,6; 143,8; 141,5; 137,1; 136,3; 136,1; 135,6; 131,2; 130,2; 127,1; 125,7; 124,2; 122,4; 122,3; 119,7; 119,0; 118,6; 118,5; 117,8; 113,9; 81,9; 67,3; 29,3; 28,6; 27,3; 23,6; 19,8; MS (ESI) *m/z* 541 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para

$C_{32}H_{36}N_4O_4 \cdot 0{,}25$ hexano: C, 71,57; H, 7,08; N, 9,97. Encontrado: C, 71,38; H, 7.18; N, 9,66.

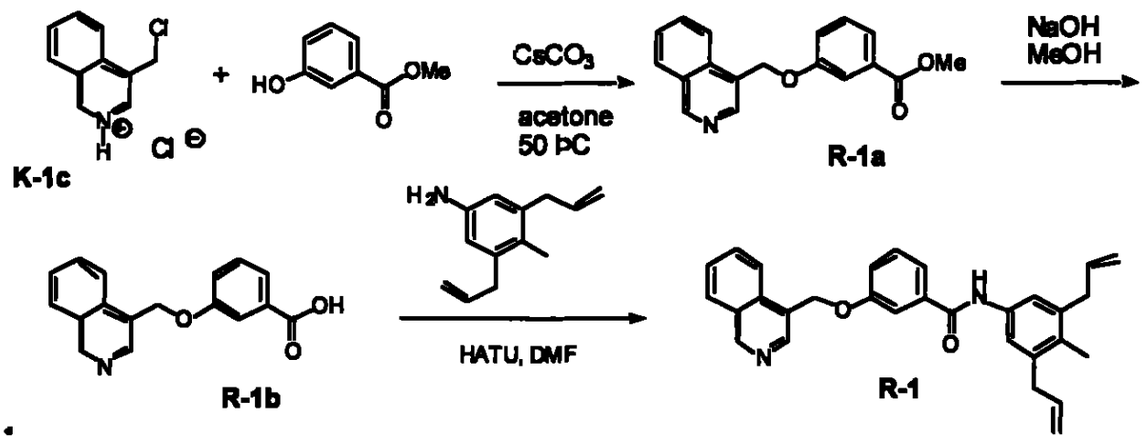
Ejemplo Q-1: *N*-(4-Isopropil-3-metil-fenil)-3-{1-[*N'*-(3-metoxi-bencilideno)-hidrazino]-isoquinolin-4-ilmetoxi}-benzamida



Una solución de *N'*-{4-[3-(4-isopropil-3-metil-fenilcarbamoil)-fenoximetil]-isoquinolin-1-il}-ácido carboxílico de hidrazina *terc*-éster butílico, P-1, (94 mg, 0,21 mmol; 1,0 eq) en diclorometano (2.0 mL) fue tratada con ácido trifluoroacético (0,5 mL). Al término de 1,5 horas, la solución amarilla resultante fue vertida cuidadosamente en 5% de bicarbonato sódico (50 mL) y extraída con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (25 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, y concentrados bajo presión reducida para producir un sólido amarillo (97 mg). El producto bruto fue disuelto en alcohol etílico (4 mL) y tratado con ácido acético (3 gotas), y 3-metoxibenzaldehído (Aldrich, 40 µL, 0,32 mmol; 1,5 eq).

Después de 18 horas, la suspensión amarilla resultante fue vertida en 5% de bicarbonato sódico (25 mL). La capa acuosa fue diluida con salmuera (15 mL) y extraída con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (50 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, y concentrados bajo presión reducida para producir un residuo amarillo (128 mg). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 1-2% de metanol/ diclorometano para producir *N*-(4-isopropil-3-metilfenil)-3-{1-[*N*'-(3-metoxibencilideno)hidrazino]isoquinolin-4-il}metoxi-benzamida, **Q-1**, en forma de un sólido amarillo (25 mg, 21%): mp 125-129 °C; HPLC R_t = 18,3 min.; TLC R_f = 0,5 (4% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,94 (s, 1H); 8,43 (br s, 2H); 7,65-7,22 (m, 13H); 7,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 6,99 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 5,24 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,10-3,05 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 1,17 (d, 6H, J = 6,8 Hz); MS (ESI) *m/z* 559 [M + H]$^+$. Calculado analíticamente para $C_{35}H_{34}N_4O_3$ • 0,5 hexano: C, 75,84; H, 6,87; N, 9,31. Encontrado: C, 75,81; H, 6,89; N, 9,09.

Ejemplo R-1: N-(3,5-Dialil-4-metil-fenil)-3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)-benzamida



(a) A una solución de 1,0 g (4,7 mmol) de clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, **K-1c**, en DMF (10 mL) y acetona (25 mL) le fue agregado metil 3-hidroxibenzoato (800 mg, 5,3 mmol) y carbonato de cesio (3,8 g; 11,7 mmol). Después de llevar a reflujo por 20 h la solución fue enfriada, concentrada y diluida con diclorometano. La solución fue lavada con bicarbonato sódico y salmuera. Después de ser secado en presencia de sulfato sódico, el producto fue precipitado a partir éter dietílico /hexanos produciendo 1,15 gramos (rendimiento de 84%) de metil 3-(isoquinolin-4-il)metoxi-benzoato, **R-1a**, en forma de un sólido blanco: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,35 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,88 (ddd, J = 7,0; 7,0; 1,3 Hz, 1H); 7,75 (ddd, J = 7,5; 7,5; 1,0 Hz, 1H); 7,65 (m, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,49 (dd, J = 8,1 Hz, 1H); 7,41 (m, 1H); 5,64 (s, 2H); 3,86 (s, 3H).

(b) A metil 3-(isoquinolin-4-il)metoxi-benzoato, **R-1a**, (2,24 g; 7,64 mmol) en 95% de EtOH (50 mL) le fue agregado 1 N NaOH (8 ml). Después de ser agitada durante 2 horas a 70 °C, la solución fue enfriada y concentrada en aproximadamente 10 mL. La solución fue acidificada mientras se enfriaba en hielo con 1N HCl. El precipitado blanco resultante fue filtrado para producir 1,3 g de clorhidrato de ácido 3-(isoquinolin-4-il)metoxi-benzoico, **R-1b**, en forma de un sólido blanco. La extracción de los licores madre con diclorometano resultó 3 veces en 480 mg adicionales del producto. (rendimiento total de 74%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,77 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 8,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,18 (dd, J = 8,4; 8,4 Hz, 1H); 7,99 (dd, J = 7,5; 7,5 Hz, 1H); 7,69 (m, 1H); 7,61 (m, 1H); 7,48 (dd, J = 8,1; 8,1 Hz, 1H); 7,41 (m, 1H); 5,76 (s, 2H).

(c) A una solución de 72 mg (0,38 mmol) 3,5-dialil-4-metilanilina, preparada de la manera detallada en los pasos (d) a (f) abajo, en DMF (6 mL) le fue agregado 120 mg (0,380 mmol) de clorhidrato de ácido 3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)-benzoico, **R-1b**, 160 µL (0,92 mmol) de diisopropiletilamina y PyBop (240 mg, 0,46 mmol). Después de ser agitada durante 2,5 horas, fue agregado DMAP (3 mg). Al término de 5 horas, todo menos 3 mL del solvente fue removido y la solución restante fue diluida con diclorometano (40 ml) y lavada con agua y salmuera. Después de ser secada en presencia de sulfato sódico, la solución fue concentrada y cromatografiada con gel sílice eluyéndola con 20 a 40% de acetato de etilo/diclorometano produciendo 130 mg (rendimiento de 75%) de N-(3,5-dialil-4-metil-fenil)-3-(isoquinolin-4-il)metoxi-benzamida, **R-1**, en forma de una espuma blanca. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (s, 1H); 8,63 (s, 1H); 8,06 (m, 2H); 7,79 (m, 1H); 7,62-7,82 (m, 3H); 7,44 (m, 2H); 7,35 (s, 2H); 7,23 (m, 1H); 5,97 (m, 2H); 5,53 (s, 2H); 5,03 (m, 4H); 3,41 (d, 4H, J = 6,2 Hz); 2,18 (s, 3H). MS (FAB) *m/z* 449 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{30}H_{28}N_2O_2 \cdot 0{,}35\ H_2O$: C, 79,22; H, 6,36; N, 6,16. Encontrado: C, 79,14; H, 6,24; N, 6,43.

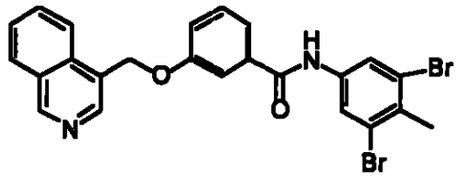
(d) A 3,5-dibromoanilina (2,0 g; 6,5 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL) le fue agregada diisopropiletilamina (2,27 mL; 13 mmol). La solución fue enfriada a 0 °C seguido por la adición de anhídrido trifluoroacético (1,37 mL; 9,8 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) durante 3 minutos. Al término de la adición, el baño enfriador fue removido y DMAP (aproximadamente 3 mgs) fueron agregados. Al cabo de 1 hora, la solución fue diluida con CH_2Cl_2 (40 mL) y lavada con agua y salmuera y secada en presencia de sulfato sódico. La solución fue concentrada y cromatografiada a través de un tapón corto de gel sílice eluyendo con 30% de acetato de etilo/hexanos el cual resultó en 2,68 g,

(rendimiento cuantitativo), de N-(3,5-dibromo-4-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida en forma de un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (s, 3 H, incluyendo NH), 2,56 (s, 3H).

(e) A tolueno (25 mL) seco y desgasado le fue agregado N-(3,5-dibromo-4-metil-fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (1,0 g; 2,78 mmol) , aliltributilin (2,6 mL; 8,4 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (200 mgs; 0,160 mmol). Después de estar en reflujo durante 14 horas, la mayor parte del solvente fue removido y la solución fue diluida con éter dietílico. Aproximadamente 100 mL de agua fue agregada seguido por DBU (1,4 mL; 0,92 mmol) lo cual resultó en un precipitado gomoso. Esta solución heterogénea fue filtrada mediante un tapón corto de gel sílice eluido con éter dietílico. Al término de la concentración, el residuo fue cromatografiado dos veces con 10 a 20% de acetato de etilo/hexanos resultando en 315 mg (40% de rendimiento) de N-(3,5-dialil-4-metil-fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (br s, 1H); 7,25 (s, 2H); 5,94 (m, 2H); 5,09 (dd, J = 10,2; 1,5 Hz; 2H); 4,98 (dd, J = 15,4; 1,8 Hz); 3,40 (d, J = 6,2 Hz); 2,18 (s, 3H).

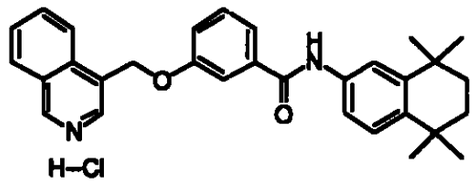
(f) A N-(3,5-dialil-4-metil-fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (255 mg, 0,90 mmol) en 95% de etanol (10mL) le fue agregado 1N $NaOH_{(aq)}$ (2mL). Después de ser calentada a 80 °C durante 16 horas, la solución fue enfriada a temperatura ambiente. Al cabo de la concentración, el residuo fue diluido con acetato de etilo (30 mL) y lavado con agua y salmuera y secado en presencia de sulfato sódico. La remoción del solvente produjo 160 mg (rendimiento de 95%) de 3,5-dialil-4-metilanilina en forma de un aceite anaranjado. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,42 (s, 2H); 5,91 (m, 2H); 5,04 (dd, J = 10,6; 1,7 Hz; 2H); 4,98 (dd, J = 17,2; 1,8 Hz); 3,31 (d, J = 6,3 Hz); 2,08 (s, 3H).

Ejemplo R-2: N-(3,5-Dibromo-4-metil-fenil)-3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)-benzamida



El ejemplo R-2 fue preparado de manera similar a lo descrito para el R-1, con la excepción de que 3,5-dibromo-4-metilanilina fue utilizado en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina en el paso (c): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1H); 9,36 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,20 (m, 1H); 8,14 (s, 2H); 7,89 (m, 1H); 7,76 (m, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,58 (m, 1H); 7,51 (m, 1H); 7,38 (m, 1H); 5,65 (s, 2H); 2,48 (s, 3H). Calculado analíticamente para $C_{24}H_{18}N_2O_2Br_2 \cdot 0{,}4\ H_2O$: C, 54,04; H, 3,55; N, 5,25. Encontrado: C, 53,96; H, 3,50; N, 5,08.

Ejemplo R-3: 3-(Isoquinolin-4-ilmetoxi)-N-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-benzamida

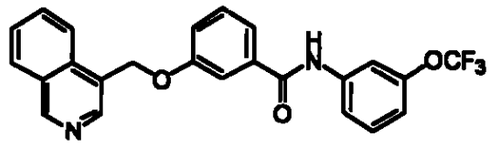


El ejemplo R-3 fue preparado de manera similar a lo descrito para el R-1, con la excepción de que 2-amino-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno fue utilizado en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina en el paso (c): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (s, 1H); 9,77 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,49 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 8,39 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 8,18 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, J = 7,7 Hz); 7,99 (dd, 1H, J = 7,4 Hz, J = 7,4 Hz); 7,76 (s, 1H); 7,70 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 7,63 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,58 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, J = 2,2 Hz); 7,51 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 7,7 Hz); 7,38 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, J = 1,9 Hz); 7,28, (d,

1H, 8,6 Hz); 5,79 (s, 2H); 1,64 (s, 4H); 1,25 (s, 6H); 1,24 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 465 [M + H]$^+$. Calculado analíticamente para $C_{31}H_{32}N_2O_2 \cdot 1{,}0\ HCl \cdot 0{,}8\ H_2O$: C, 72,23; H, 6,77; N, 5,43. Encontrado: C, 72,07; H, 6,63; N, 5,43.

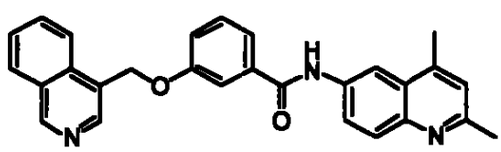
El intermedio 2-amino-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno fue preparado mediante la reducción de 2-nitro-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno (Kagechika, H. et al., *J. Med. Chem.*, 31, 2182-2192 (1998)) de manera similar a lo descrito en el paso (b) del ejemplo J-1.

Ejemplo R-4: 3-(Isoquinolin-4-ilmetoxi)-N-(3-trifluorometoxi-fenil)-benzamida



El ejemplo R-4 fue preparado de manera similar a lo descrito para el R-1, con la excepción de que 3-(trifluorometoxi)anilina fue utilizada en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina en el paso (c): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 7,99 (m, 2H); 7,73 (m, 2H); 7,65 (m, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,54 (m, 1H); 7,47 (m, 1H); 7,27-7,40 (m, 2H); 7,18 (m, 1H); 6,99 (m, 1H); 5,41 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 439 [M + H]$^+$. Calculado analíticamente para $C_{24}H_{17}F_3N_2O_3$: C, 65,75; H, 3,91; N, 6,39. Encontrado: C, 65,58; H, 4,02; N, 6,37.

Ejemplo R-5: N-(2,4-Dimetilquinolin-6-il)-3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)-benzamida

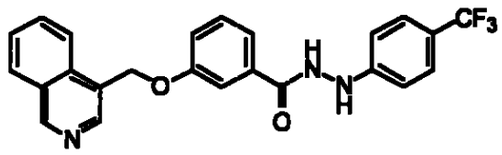


El ejemplo R-5 fue preparado de manera similar a lo descrito para el R-1, con la excepción de que 6-amino-2,4-dimetilquinolina fue utilizado en lugar de 3,5-dialil-4-

bromoanilina en el paso (c): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,50 (s, 1H); 9,36 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 8,56 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 8,20 (m, 2H); 8,06 (m, 1H); 7,9 (m, 2H); 7,76 (m, 2H); 7,66 (m, 1H); 7,53 (dd, 1H, J = 7,8; 7,8 Hz); 7,39 (m, 1H); 7,27 (s, 1H); 5,67 (s, 2H); 2,61 (s, 3H); 2,58 (s, 3H). MS (FAB) *m/z* 435 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{22}N_4O_2 \cdot 0{,}1\ H_2O$: C, 74,33; H, 5,13; N, 12,84. Encontrado: C, 79,13; H, 4,97; N, 12,74.

El intermedio 6-amino-2,4-dimetilquinolina fue preparado por medio de la reducción de 6-nitro-2,4-dimetilquinolina (Price, C. et al., *J. Org. Chem.*, 12, 203 (1947)) de manera similar a lo descrito en el paso (b) del ejemplo J-1.

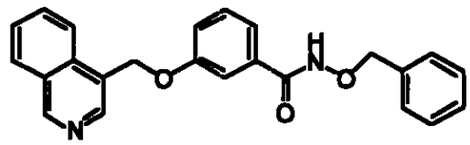
Ejemplo R-6: 3-(Isoquinolin-4-ilmetoxi)-ácido benzoico N'-(4-trifluorometil-fenil)-hidrazida



R-6

El ejemplo R-6 fue preparado de manera similar a lo descrito para el R-1, con la excepción de que 4-trifluorometilfenilhidrazina fue utilizada en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina en el paso (c): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (s, 1H); 8,62 (s, 1H); 8,05 (m, 3H); 7,79(dd, 1H, J = 8,36 Hz, J = 8,27 Hz); 7,67 (dd, 1H, J = 7,98 Hz, J = 8,14 Hz); 7,59 (m, 1H); 7,51-7,42 (m, 4H); 7,27 (m, 1H); 6,98 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 6,47 (br, 1H); 5,51 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 438 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{24}H_{18}F_3N_3O_2$: C, 65,90; H, 4,15; N, 9,61. Encontrado: C, 65,75; H, 4,20; N, 9,51.

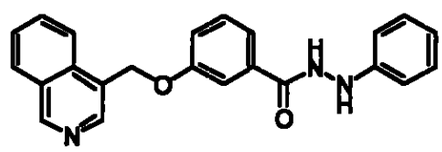
Ejemplo R-7: N-Benciloxi-3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)-benzamida



R-7

El ejemplo R-2 fue preparado de manera similar a lo descrito para el R-1, con la excepción de que O-bencilhidroxilamina fue utilizada en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina en el paso (c): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,05 (m, 2H); 7,78 (dd, 1H, J = 8,23 Hz, J = 8,44 Hz); 7,67 (dd, 1H, J = 7,89 Hz, J = 8,16 Hz); 7,47-7,43 (m, 3H); 7,42-7,32 (m, 3H); 7,24-7,16 (m, 3H); 5,47 (s, 2H); 5,05 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 385 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{24}H_{20}N_2O_3$: C, 74,98; H, 5,24; N, 7,29. Encontrado: C, 74,85; H, 5,31; N, 7,18.

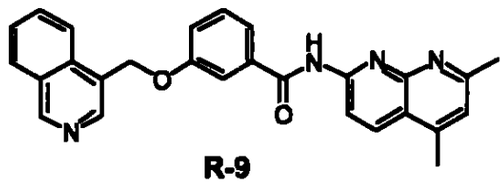
Ejemplo R-8: 3-(Isoquinolin-4-ilmetoxi)-ácido benzoico N'-fenil-hidrazida



R-8

El ejemplo R-2 fue preparado de manera similar a lo descrito para el R-1, con la excepción de que fenilhidrazina fue utilizada en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina en el paso (c): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (s, 1H); 8,62 (s, 1H); 8,06 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,94 (m, 1H); 7,78 (m, 1H); 7,67 (m, 1H); 7,59 (m, 1H); 7,44 (m, 2H); 7,25 (m, 3H); 6,93 (m, 3H); 6,38 (m, 1H); 5,50 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 370 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{23}H_{19}N_3O_2 \cdot 0{,}35\ H_2O$: C, 73,52; H, 5,29; N, 11,18. Encontrado: C, 73,72; H, 5,36; N, 10,90.

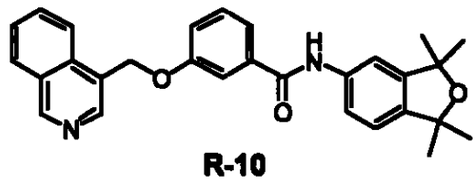
Ejemplo R-9: N-(5,7-dimetil[1,8]naftidrin-2-il)-3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)-benzamida



R-9

El ejemplo R-9 fue preparado de manera similar a lo descrito para el R-1, con la excepción de que 2-amino-5,7-dimetil[1,8]naftidrina fue utilizado en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina en el paso (c): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (s, 1H); 8,96 (s, 1H); 8,64 (s, 2H); 8,40 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 8,08 (m, 2H); 7,81 (m, 1H); 7,73 (m, 1H); 7,69 (m, 1H); 7,62 (m, 1H); 7,48 (dd, 1H, J = 7,8; 7,8 Hz); 7,29 (m, 1H); 7,15 (d, J = 0,7 Hz); 5,55 (s, 2H); 2,72 (s, 3H); 2,69 (d, 3H, J = 0,7 Hz). MS (FAB) *m/z* 435 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{22}N_4O_2 \cdot 0{,}1\ H_2O$: C, 74,33; H, 5,13; N, 12,84. Encontrado: C, 79,13; H, 4,97; N, 12,74

Ejemplo R-10: 3-(Isoquinolin-4-ilmetoxi)-N-(1,1,3,3-tetrametil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-benzamida

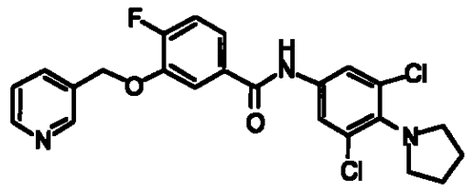


R-10

El ejemplo R-10 fue preparado de manera similar a lo descrito para el R-1, con la excepción de que 5-amino-1,1,3,3-tetrametil-1,3-dihidroisobenzofurano fue utilizado en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina en el paso (c): δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$ 9,29 (s, 1H); 8,63 (s, 1H); 8,06 (m, 2H); 7,90 (m, 1H); 7,79 (dd, 1H, J = 8,38 Hz, J = 7,72 Hz); 7,68 (dd, 1H, J = 8,05 Hz, J = 8,08 Hz); 7,62 (m, 1H); 7,55 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 7,45 (m, 2H); 7,40 (m, 1H); 7,22 (m, 1H); 7,08 (d, 1H, J = 8,12 Hz); 5,52 (s, 2H); 1,54 (s, 6H);

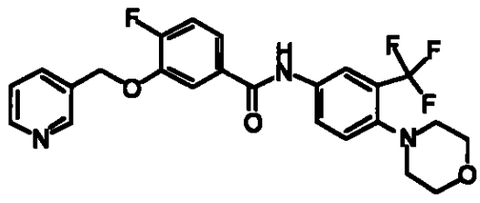
1,51 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 453 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{29}H_{28}N_2O_3x$ 0,4 H_2O: C, 75,76; H, 6,31; N, 6,09. Encontrado: C, 75,72; H, 6,31; N, 5,94.

Ejemplo R-11: N-(3,5-Dicloro-4-pirrolidin-1-il-fenil)-4-fluoro-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzamida



El ejemplo R-11 fue preparado de manera similar a lo descrito para el R-1, con la excepción de que etil 4-fluoro-3-hidroxibenzoato, preparado mediante la esterificación Fischer convencional de ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico, fue utilizado en lugar de metil 3-hidroxibenzoato y clorhidrato de cloruro de 3- picolilo fue utilizado en lugar de clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, K-1c, en el paso (a), y 1-(4-amino-2,6-diclorofenil)pirrolidina fue utilizado en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina en el paso (c): mp 163-167 °C; HPLC R_t = 17,7 min.; TLC R_f = 0,3 (40% acetato de etilo/ciclohexano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H); 8,72 (s, 1H); 8,60 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 7,94-7,84 (m, 4H); 7,66-7,62 (m, 1H); 7,49-7,42 (m, 2H); 5,33 (s, 2H); 3,24-3,20 (m, 4H); 1,98-1,96 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 460 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{23}H_{20}Cl_2FN_3O_2$: C, 60,01; H, 4,38; N, 9,13. Encontrado: C, 60,08; H, 4,49; N, 9,02.

Ejemplo R-12: 4-Fluoro-N-(4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-fenil)-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzamida

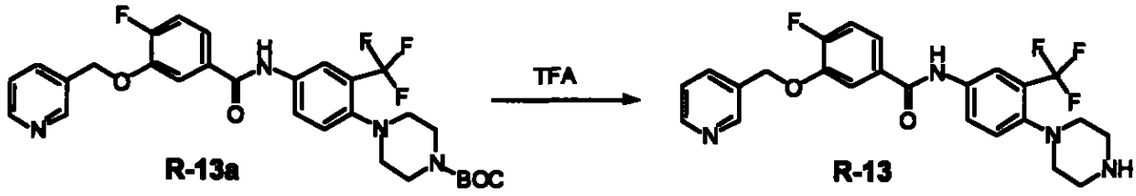


El Ejemplo R-12 fue preparado de manera similar a la detallada para el R-1, con la excepción de que el 4-fluoro-3-hidroxibenzoato de etilo, el cual fue preparado mediante la esterificación de Fischer convencional de ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico, fue utilizado en lugar de

3-hidroxibenzoato de metilo, y en el paso (a), el clorhidrato de cloruro de 3-picolilo fue utilizado en lugar de clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, K-1c, y finalmente en el paso (c),

1-(4-amino-2-trifluorometilfenil)morfolina fue utilizado en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina: mp 160-161 °C; HPLC R_t = 14,4 min.; TLC R_f = 0,2 (50% acetato de etilo/ciclohexano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,46 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,06 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,71 (t, 4H, J = 4,4 Hz), 2,85 (t, 4H, J = 4,4 Hz); MS (ESI) *m/z* 476 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{24}H_{21}F_4N_3O_3$: C, 60,63; H, 4,45; N, 8,84. Encontrado: C, 60,84; H, 4,57; N, 8,81.

Ejemplo R-13: 4-Fluoro-N-[4-(piperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-(piridin-3-il)metoxibenzamida

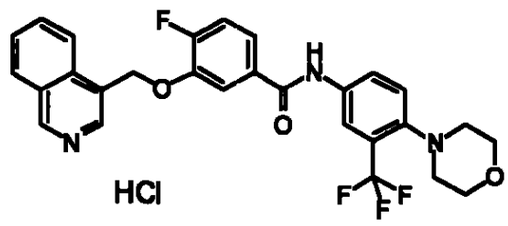


(a) El 4-Fluoro-N-[4-{4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il}-3-trifluorometilfenil]-3-(piridin-3-il)metoxibenzamida, **R-13a**, fue preparado de manera similar a la detallada para el Ejemplo R-1, con la excepción de que el 4-fluoro-3-hidroxibenzoato de etilo, el cual fue preparado mediante la esterificación de Fischer convencional de ácido 4-fluoro-

3-hidroxibenzoico, fue utilizado en lugar de 3-hidroxibenzoato de metilo, y en el paso (a), el clorhidrato de cloruro de 3-picolilo fue utilizado en lugar de clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, K-1c, y en el paso (c), 1-(4-amino-2-trifluorometilfenil)-4-(t-butoxicarbonil)piperazina fue utilizado en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina.

(b) Una solución de 4-fluoro-N-[4-{4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il}-3-trifluorometilfenil]-3-(piridin-3-il)metoxibenzamida, **R-13a**, (65 mg, 0,11 mmol) en cloruro de metileno (4 mL) fue tratada con ácido trifluoroacético (1 mL). Al cabo de 18 horas, la solución se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue tratado con un 5% de bicarbonato sódico (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (50 mL), salmuera (50 mL), secados ante la presencia de sulfato magnésico, filtrados, y concentrados bajo presión reducida para producir un sólido de color marrón claro (48 mg). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel de sílice utilizando un 5-15% de metanol/cloroformo con un 0,1% de hidróxido amónico para obtener, en forma de un sólido blanco, 4-fluoro-N-[4-(piperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-(piridin-3-il)-metoxibenzamida, **R-13**, (34 mg, 63%): mp 123-131 °C; HPLC R_t = 13,2 min.; TLC R_f = 0,3 (6% metanol/cloroformo con 0,1% de NH_4OH); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,43 (s, 1H), 8,72 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,60 (dd, 1H, J = 4,8, 1,5 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,05-8,02 (m, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,54 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,49-7,41 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 2,82-2,79 (m, 4H), 2,78-2,75 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 475 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{24}H_{22}F_4N_4O_2$: C, 60,76; H, 4,67; N, 11,81. Encontrado: C, 60,66; H, 4,98; N, 11,38.

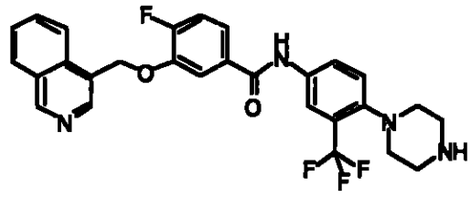
Ejemplo R-14: 4-Fluoro-N-(4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-fenil)-3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)-benzamida



El Ejemplo R-14 fue preparado de manera similar a la detallada para el R-1, con la excepción de que el 4-fluoro-3-hidroxibenzoato de etilo, el cual fue preparado mediante la esterificación de Fischer convencional del ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico, fue utilizado en el paso (a), en lugar de 3-hidroxibenzoato de metilo, y en el paso (c), 1-(4-amino-2-trifluorometilfenil)morfolina fue utilizado en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina: mp 175-180 °C; HPLC R_t = 15,3 min.; TLC R_f = 0,3 (1% metanol/cloruro de metileno); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,44 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,23-8,17 (m, 3H), 8,12 (dd, 1H, J = 8,8, 2,3 Hz), 8,00 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,46 (dd, 1H, J = 11,0, 8,4 Hz), 5,91 (s, 2H), 3,71 (t, 4H, J = 4,2 Hz), 2,84 (t, 4H, J = 4,2 Hz); MS (ESI) m/z 526 $[M + H]^+$.

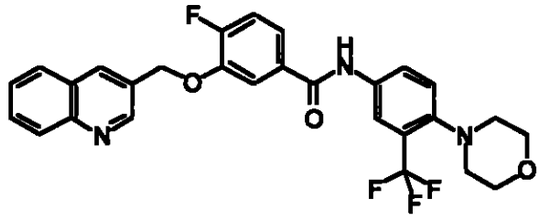
Calculado analíticamente para $C_{28}H_{23}F_4N_3O_3 \cdot 1{,}3$ HCl: C, 58,70; H, 4,28; N, 7,33; Cl, 8,05. Encontrado: C, 59,05; H, 4,59; N, 7,28; Cl, 8,01.

Ejemplo R-15: 4-Fluoro-N-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)-benzamida



El Ejemplo R-15 fue preparado de manera similar a la detallada para el R-13, con la excepción de que en el paso (a), el clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, K-1c, fue utilizado en lugar de clorhidrato de cloruro de 3-picolilo: mp 103-107 °C; HPLC R_t = 14,7 min.; TLC R_f = 0,3 (5% metanol/cloroformo con un 0,1% de NH_4OH); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,45 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,23-8,17 (m, 2H), 8,14-8,13 (m, 1H), 8,06-8,02 (m, 2H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,79-7,74 (M, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 11,0, 8,6 Hz), 5,72 (s, 2H), 2,80 (br. s, 4H), 2,77 (br. s, 4H); MS (ESI) *m/z* 525 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{24}F_4N_4O_2 \cdot 0{,}1$ hexanos (MW 533,1 g/mol): C, 64,43; H, 4,80; N, 10,51. Encontrado: C, 64,68; H, 5,07; N, 10,16.

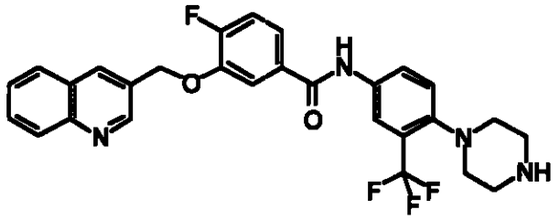
Ejemplo R-16: 4-Fluoro-*N*-(4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-fenil)-3-(quinolin-3-ilmetoxi)-benzamida



El Ejemplo R-16 fue preparado de manera similar a la detallada para el R-1, con la excepción de que el 4-fluoro-3-hidroxibenzoato de etilo, el cual fue preparado mediante la esterificación de Fischer convencional de ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico, fue

utilizado en lugar de 3-hidroxibenzoato de metilo, y en el paso (a), el clorhidrato de 3-clorometilquinolina fue utilizado en lugar de clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, K-1c, y en el paso (c), 1-(4-amino-2-trifluorometilfenil)morfolina fue utilizado en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina: mp 81-84 °C; HPLC R_t = 15,4 min.; TLC R_f = 0,5 (1% metanol/cloruro de metileno); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,46 (s, 1H), 9,04 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,49 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,08-8,04 (m, 3H), 7,93 (dd, 1H, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,46 (dd, 1H, J = 11,0, 8,5 Hz), 5,52 (s, 2H), 3,70 (t, 4H, J = 4,3 Hz), 2,84 (t, 4H, J = 4,3 Hz); MS (ESI) *m/z* 526 [M + H]$^+$. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{23}F_4N_3O_3$: C, 64,00; H, 4,41; N, 8,00. Encontrado: C, 64,15; H, 4,53; N, 7,97.

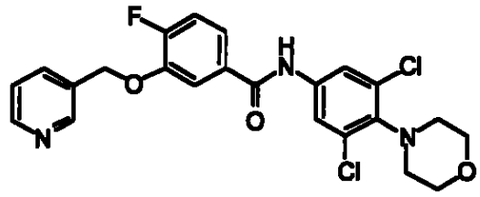
Ejemplo R-17: 4-Fluoro-*N*-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-3-(quinolin-3-ilmetoxi)-benzamida



El Ejemplo R-17 fue preparado de manera similar a la detallada para el R-13, con la excepción de que, en el paso (a), el clorhidrato de 3-(clorometil)quinolina fue utilizado en lugar de clorhidrato de cloruro de 3-picolilo: mp 76-78 °C; HPLC R_t = 14,7 min.; TLC R_f = 0,3 (3% metanol/cloroformo con 0,1% de NH_4OH); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,44 (s, 1H), 9,04 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,48 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,08-8,02 (m, 3H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 2H), 7,54 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,46 (dd, 1H, J = 11,0, 8,5 Hz), 5,52 (s, 2H), 2,81 (br. s, 4H), 2,78 (br. s, 4H); MS

(ESI) *m/z* 525 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{24}F_4N_4O_2$: C, 64,12; H, 4,61; N, 10,68. Encontrado: C, 64,53; H, 4,99; N, 10,25.

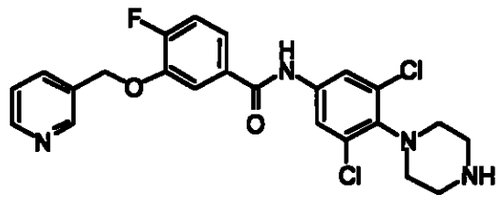
Ejemplo R-18: *N*-(3,5-Dicloro-4-morfolin-4-il-fenil)-4-fluoro-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzamida



El Ejemplo R-18 fue preparado de manera similar a la detallada para el R-1, con la excepción de que el 4-fluoro-3-hidroxibenzoato de etilo, el cual fue preparado mediante la esterificación de Fischer convencional de ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico, fue utilizado en lugar de

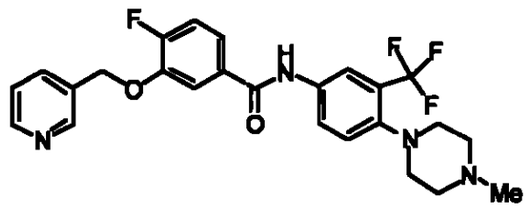
3-hidroxibenzoato de metilo, y en el paso (a), el clorhidrato de cloruro de 3-picolilo fue utilizado en lugar de clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, K-1c, y en el paso (c), 1-(4-amino-2,6-diclorofenil)morfolina fue utilizado en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina: mp 209-211 °C; HPLC R_t = 15,0 min.; TLC R_f = 0,3 (40% acetato de etilo/ciclohexano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,93-7,82 (m, 4H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,70 (br. s, 4H), 3,12 (br. s, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 164,4, 154,0 (d, J_{CF} = 250 Hz), 149,4, 149,2, 146,0 (d, J_{CF} = 11 Hz), 139,5, 137,4, 136,0, 134,2, 131,8, 130,9 (d, J_{CF} = 3 Hz), 123,8, 121,6 (d, J_{CF} = 8 Hz), 120,4, 116,1 (d, J_{CF} = 19 Hz), 115,0 (d, J_{CF} = 2 Hz), 68,3, 67,0, 49,4; MS (ESI) *m/z* 476 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{23}H_{20}Cl_2FN_3O_3$: C, 58,00; H, 4,23; Cl, 8,82; N, 14,89. Encontrado: C, 57,89; H, 4,24; Cl, 14,88; N, 8,69.

Ejemplo R-19: *N*-(3,5-Dicloro-4-piperazin-1-il-fenil)-4-fluoro-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzamida



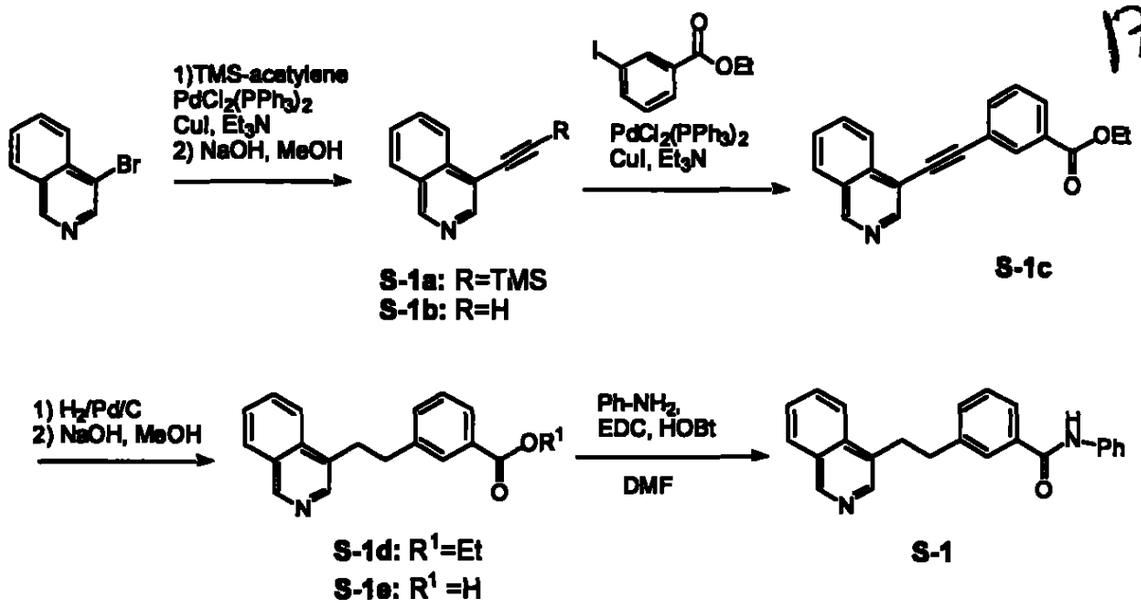
El Ejemplo R-19 fue preparado de manera similar a la detallada para el R-13, con la excepción de que en el paso (a), 1-(4-amino-2,6-diclorofenil)-4-(t-butoxicarbonil)piperazina fue utilizado en lugar de 1-(4-amino-2-trifluorometilfenil)-4-(t-butoxicarbonil)piperazina mp 81-85 °C; HPLC R_t = 11,7 min.; TLC R_f = 0,4 (5% metanol/cloroformo con 0,1% de NH_4OH); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H), 8,71 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,58 (dd, 1H, J = 4,7, 1,3 Hz), 7,93-7,82 (m, 4H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,05-3,02 (m, 4H), 2,88-2,79 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 164,7, 152,2 (d, J_{CF} = 250 Hz), 149,8, 149,5, 146,2 (d, J_{CF} = 11 Hz), 140,7, 137,3, 136,2, 134,4, 132,1, 131,2 (d, J_{CF} = 3 Hz), 124,0, 121,8 (d, J_{CF} = 8 Hz), 120,7, 116,4 (d, J_{CF} = 19 Hz), 115,3, 68,6, 50,8, 46,6; MS (ESI) *m/z* 475 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{23}H_{21}Cl_2FN_4O_2$: C, 58,12; H, 4,45; Cl, 14,92; N, 11,79. Encontrado: C, 57,99; H, 4,60; Cl, 14,59; N, 11,38.

Ejemplo R-20: 4-Fluoro-N-[4-(piperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-(piridin-3-il)metoxibenzamida



El Ejemplo R-20 fue preparado de manera similar a la detallada para el R-1, con la excepción de que el 4-fluoro-3-hidroxibenzoato de etilo, el cual fue preparado mediante la esterificación de Fischer convencional de ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico, fue utilizado en lugar de 3-hidroxibenzoato de metilo, y en el paso (a), el clorhidrato de cloruro de 3-picolilo fue utilizado en lugar de clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, K-1c, y en el paso (c), 1-(4-amino-2-trifluorometilfenil)-4-metilpiperazina fue utilizado en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina: mp 61-66 °C; HPLC R_t = 13,0 min.; TLC R_f = 0,5 (5% metanol/cloroformo con 0,1% de NH_4OH); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,46 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,05 (dd, 1H, J = 8,6, 1,6 Hz), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,49-7,41 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 2,92 (s, 4H), 2,88 (br. s, 4H), 2,42 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 489 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{25}H_{24}F_4N_4O_2$ x 1,3 H_2O: C, 58,66; H, 5,24; N, 10,95. Encontrado: C, 58,17; H, 4,80; N, 10,52.

Ejemplo S-1: 3-(2-Isoquinolin-4-il-etil)-N-fenil-benzamida



(a) El 4-Bromoisoquinolina (1,0 g, 4,8 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (20,4 mg, 0,029 mmol), yoduro de cobre (1,5 mg, 0,008 mmol), trimetilsililacetileno (707 mg, 7,2 mmol) y trietilamina (20 ml) fueron calentados en un tubo de ensayo sellado a 65 °C por 16 horas. Al cabo de la concentración, el residuo fue diluido con acetato de etilo, lavado con salmuera, secado en presencia de sulfato sódico, filtrado y finalmente concentrado hasta secarse. El residuo bruto fue purificado con gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de un 10% por 20% de acetato de etilo en hexanos para obtener, en forma de un liquido amarillo, 1,01 g (93%) de 4-(trimetil-silaniletinil)-isoquinolina, **S-1a**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,18 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 0,35 (s, 9H).

(b) A una solución de NaOH (0,23 g, 5,78 mmol) en metanol se le agregaron 1,0 g (4,44 mmol) de 4-(trimetil-silaniletinil)-isoquinolina, **S-1a**. Después de ser agitada por 2 horas a temperatura ambiente, se extrajo el metanol y a continuación se agregó el acetato de etilo. La solución orgánica fue lavada con agua, salmuera y secada en presencia de

sulfato sódico. La extracción del solvente produjo 0,65 g (96%) de 4-etinil-isoquinolina, **S-1b**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 3,55 (s, 1H).

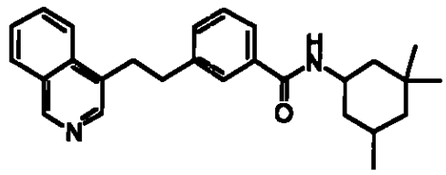
(c) El 4-Etinil-isoquinolina, **S-1b**, (0,64 g, 4,18 mmol), 3-yodobenzoato de etilo (1,15 g, 4,18 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (7,02 mg, 0,010 mmol) y el yoduro de cobre (0,4 mg, 0,002 mmol) en trietilamina (20 ml) fueron agitados suavemente a temperatura ambiente por 14 horas. La mezcla fue filtrada pasándola a través de celite, y el filtrado fue concentrado para poder así extraer la trietilamina. A este residuo se le agregó acetato de etilo, y esta solución fue lavada con salmuera, secada en presencia de sulfato sódico, y fue finalmente concentrada hasta secarse. El residuo bruto fue purificado sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de un 0% para un 5% de acetato de etilo en diclorometano para obtener, en forma de un semisólido, 1,1 g (87%) de 3-(isoquinolin-4-iletinil)benzoato de etilo, **S-1c**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (brs, 1H), 8,80 (br s, 1H), 8,32 (m, 2H), 8,07 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H, J = 7,4 Hz), 4,43 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 1,44 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

(d) El 3-(isoquinolin-4-iletinil)benzoato de etilo, **S-1c**, (1,1 g, 3,64 mmol) y un 10% de Pd/C (0,5 g) en etanol (20 ml) fueron agitados suavemente bajo un atm de hidrógeno a temperatura ambiente por 16 horas. La solución fue filtrada a través de celite, y el filtrado fue concentrado dejando, en forma de líquido, 1,02 g (91,6%) de 3-(isoquinolin-4-iletil)benzoato de etilo, **S-1d**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,14 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 4,39 (q,, 2H J = 7,1 Hz), 3,35 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 1,40 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

(e) A una solución previamente agitada de 3-(isoquinolin-4-iletil)benzoato de etilo, S-1d, (1,02 g, 3,3 mmol) en metanol (20 ml), se le agregó 1N NaOH (3,63 ml, 3,63 mmol). Al cabo de 4 horas en reflujo, se extrajo el metanol. La solución fue diluida con agua y al llegar a una acidificación de pH 3 se formó un precipitado de color blanco el cual a continuación fue filtrado y secado al vacío para producir 0,92 g (100%) de ácido 3-(2-isoquinolin-4-il-etil)-benzoico, S-1e: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,75 (s, 1H), 8,54 (m, 3H), 8,21 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H, J = 7,7 Hz), 3,52 (m, 2H), 3,11 (m, 2H).

(f) A una solución previamente agitada de ácido 3-(2-isoquinolin-4-il-etil)-benzoico, S-1e, (0,2 g, 0,64 mmol), N-hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,70 mmol), y anilina (0,06 g, 0,65 mmol) en DMF (10 ml) se le agregó 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida·HCl (0,148 g, 0,77 mmol) a 0 °C. Después de ser agitada por 16 horas, se extrajo el DMF, y se le agregó acetato de etilo. La solución fue lavada con $NaHCO_3$ saturado, y con salmuera, y se secó en presencia de sulfato sódico. El residuo bruto fue purificado sobre gel de sílice utilizándose como eluyente un gradiente de un 0% para un 30% de acetato de etilo en diclorometano para producir, en forma de sólido, 0,18 g (80%) de 3-(2-isoquinolin-4-il-etil)-N-fenil-benzamida, S-1: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,16 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 - 7,99 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H, J = 8,34 Hz, J = 8,37 Hz), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 5H), 7,44-7,35 (m, 4H), 7,19-7,12 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,16-3,11 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 353 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{24}H_{20}N_2O \cdot 0{,}2\ H_2O$: C, 80,96; H, 5,78; N, 7,87. Encontrado: C, 80,88; H, 5,85; N, 8,03.

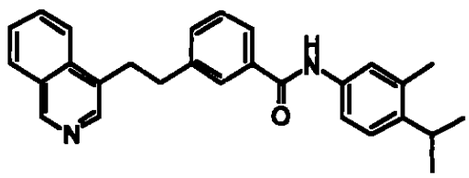
Ejemplo S-2: 3-(2-Isoquinolin-4-il-etil)-N-(3,3,5-trimetil-ciclohexil)-benzamida



S-2

El Ejemplo S-2 fue preparado de manera similar a la detallada para el S-1, con la excepción de que en el paso (f), (±)-cis/trans-3,3,5-trimetilciclohexilamina fue utilizado en lugar de anilina: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,14 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 8,4 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 8,0 Hz, J = 8,0 Hz), 7,56 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 5,72 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,16 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,38 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,97(s, 3H), 0,92 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 0,84-0,64 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* 401 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{32}N_2O \cdot 0{,}1\ H_2O$: C, 80,60; H, 8,07; N, 6,96. Encontrado: C, 80,40; H, 8,20; N, 6,85.

Ejemplo S-3: N-(4-Isopropil-3-metil-fenil)-3-(2-isoquinolin-4-il-etil)-benzamida

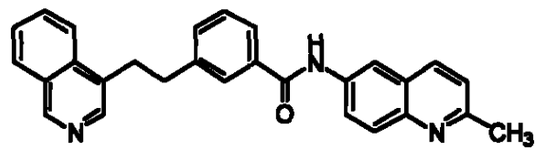


S-3

El Ejemplo S-3 fue preparado de manera similar a la detallada para el S-1, con la excepción de que en el paso (f), 4-isopropil-3-metilanilina fue utilizado en lugar de anilina: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,16 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,04 - 7,99 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, J = 8,4 Hz), 7,68-7,61 (m, 4H), 7,45-7,34 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,15-3,10 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,23 (d, 6H, J = 6,9 Hz). MS (ESI)

m/z 409 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{28}N_2O \cdot 0{,}2\ H_2O$: C, 81,60; H, 6,95; N, 6,80. Encontrado: C, 81,51; H, 6,99; N, 6,85.

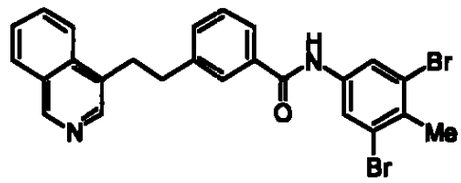
Ejemplo S-4: 3-(2-Isoquinolin-4-il-etil)-N-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida



S-4

El Ejemplo S-4 fue preparado de manera similar a la detallada para el S-1, con la excepción de que en el paso (f), 6-amino-2-metilquinolina fue utilizado en lugar de anilina: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,16 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,29 (s, 1H), 8,07-7,97 (m, 5H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,68-7,61 (m, 3H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,29 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 2H), 2,74 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 418 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{23}N_3O \cdot 0{,}4\ H_2O$: C, 79,18; H, 5,65; N, 9,89. Encontrado: C, 79,01; H, 5,86; N, 9,67.

Ejemplo S-5: N-(3,5-Dibromo-4-metil-fenil)-3-(2-isoquinolin-4-il-etil)-benzamida

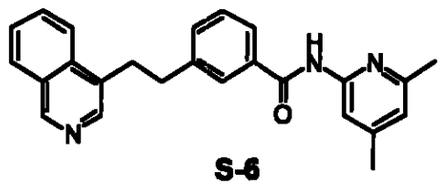


S-5

El Ejemplo S-5 fue preparado de manera similar a la detallada para el S-1, con la excepción de que en el paso (f), 3,5-dibromo-4-metilanilina fue utilizado en lugar de anilina: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,16 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,88 (s, 2H), 7,76 (dd, 1H, J = 8,16 Hz, J = 8,51 Hz), 7,68 –7,61 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 3,41-3,32 (m, 2H), 3,15-3,09 (m, 2H), 2,54 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 525 [M +

H]$^+$. Calculado analíticamente para $C_{25}H_{20}N_2OBr_2 \cdot C_2F_3OOH$: C, 50,80; H, 3,32; N, 4,39. Encontrado: C, 50,84; H, 3,40; N, 4,51.

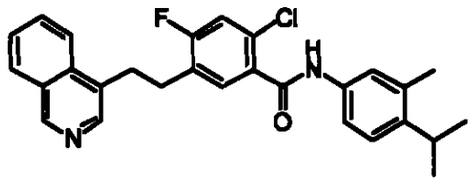
Ejemplo S-6: N-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-3-(2-isoquinolin-4-il-etil)-benzamida



S-6

El Ejemplo S-6 fue preparado de manera similar a la detallada para el S-1, con la excepción de que en el paso (f), 2-amino-4,6-dimetilpiridina fue utilizado en lugar de anilina: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,16 (s, 1H), 8,40 (m,1H), 8,35 (s, 1H), 8,03 (m, 3H), 7,80-7,73 (m, 3H), 7,63 (dd, 1H, J = 8,04 Hz, J = 7,9 Hz), 7,44-7,36 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,16-3,10 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 382 [M + H]$^+$. Calculado analíticamente para $C_{25}H_{23}N_3O \cdot 2C_2F_3OOH \cdot 0{,}5\ H_2O$: C, 56,31; H, 4,24; N, 6,79. Encontrado: C, 56,16; H, 4,17; N, 6,75.

Ejemplo S-7: 2-Cloro-4-fluoro-N-(4-isopropil-3-metil-fenil)-5-(2-isoquinolin-4-il-etil)-benzamida

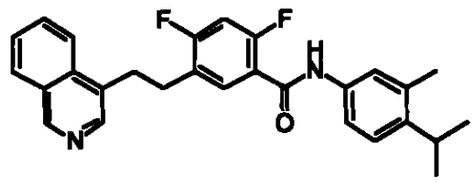


S-7

El Ejemplo S-7 fue preparado de manera similar a la detallada para el S-1, con la excepción de que en el paso (c), el 2-cloro-4-fluoro-5-bromobenzoato de etilo fue utilizado en lugar de 3-yodobenzoato de etilo, y en el paso (f), 4-isopropil-3-metilanilina fue utilizado en lugar de anilina: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,15 (s, 1H), 8,27 (s,

1H),), 8,03(m, 2H), 7,81 - 7,76 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H, J 7,17 Hz, J = 7,11Hz), 7,33 (d, 1H, J = 7,91 Hz), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 3,34-3,32 (m, 2H), 3,19-3,05 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,23(d, 6H, J = 6,85 Hz). MS (ESI) *m/z* 461 $[M]^+$. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{26}ClFN_2O$: C, 72,95; H, 5,69; N, 6,08. Encontrado: C, 72,70; H, 5,76; N, 6,03.

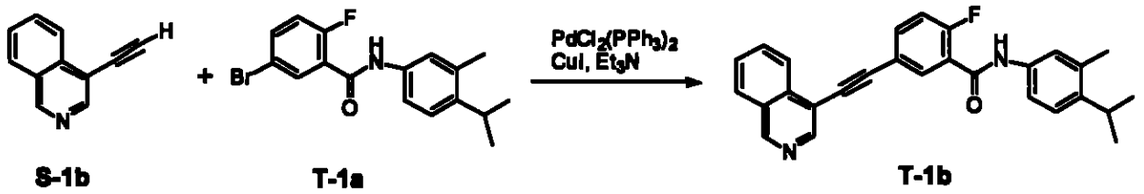
Ejemplo S-8: 2,4-Difluoro-N-(4-isopropil-3-metil-fenil)-5-(2-isoquinolin-4-il-etil)-benzamida



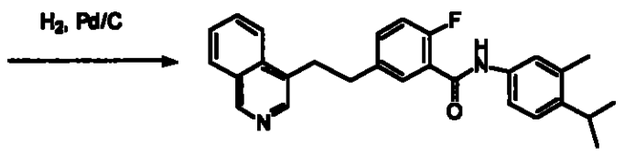
S-8

El Ejemplo S-8 fue preparado de manera similar a la detallada para el S-1, con la excepción de que en el paso (c), el 2,4-difluoro-5-bromobenzoato de metilo fue utilizado en lugar de 3-yodobenzoato de etilo, y en el paso (f), 4-isopropil-3-metilanilina fue utilizado en lugar de anilina: ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,15 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,10-7,99 (m, 3H), 7,78 (dd, 1H, J = 7,3 Hz, J = 8,4 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 8,0 Hz), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,92 (dd, 1H, J = 11,8 Hz, J = 11,8 Hz), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,17-3,07 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,24 (d, 6H, J = 6,9 Hz). MS (ESI) *m/z* 445 $[M]^+$. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{26}F_3N_2O$: C, 75,66; H, 5,90; N, 6,30. Encontrado: C, 75,42; H, 5,92; N, 6,22.

Ejemplo T-1: 2-Fluoro-N-(4-isopropil-3-metil-fenil)-5-(2-isoquinolin-4-il-etil)-benzamida



S-1b T-1a T-1b



T-1

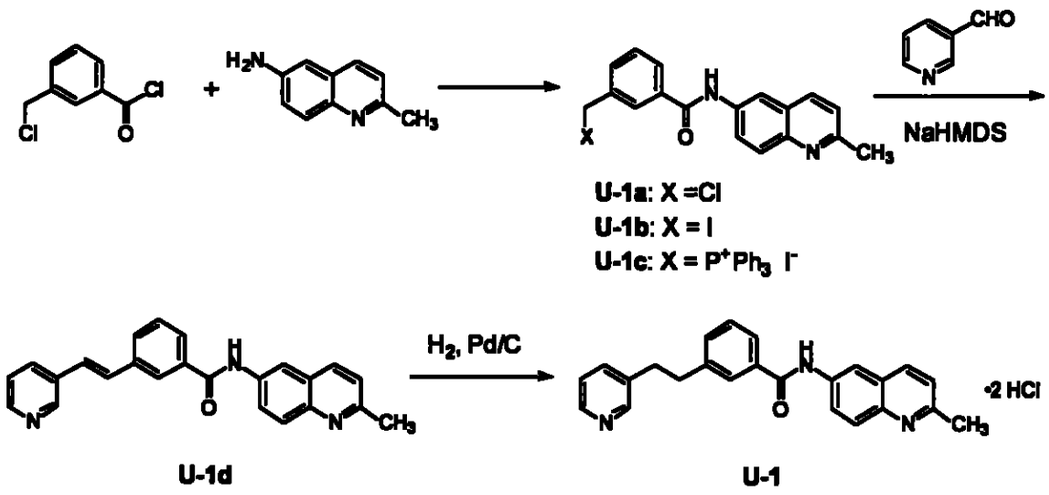
(a) El 5-Bromo-2-fluoro-N-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, **T-1a**, fue preparado a partir de anilina de 4-isopropil-3-metil y de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico de manera similar a la detallada para la preparación de 3-(2-isoquinolin-4-il-etil)-N-fenil-benzamida en el paso (f) del Ejemplo S-1, con la excepción de que benzotriazole-1-il-oxi-tris-pirrolidino-hexafluorofosfato de fosfonio fue utilizado en lugar de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida·HCl y de N-hidroxibenzotriazol: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (dd, J = 10,5, 7,9 Hz, 1H), 8,24 (br s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 11,4, 8,7 Hz, 1H), 3,12 (*septet*, J = 6,8 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

(b) El 2-Fluoro-N-(4-isopropil-3-metil-fenil)-5-isoquinolin-4-iletinil-benzamida, **T-1b**, fue preparado de manera similar a la detallada en el paso (c) del Ejemplo S-1, para el 3-isoquinolin-4-iletinil-benzoato de etilo, **S-1c**, con la excepción de que 5-bromo-2-fluoro-N-(4-isopropil-3-metil-fenil)benzamida, **T-1a**, fue utilizado en lugar de 3-yodobenzoato de etilo. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 7,5, 2,2 Hz, 1H), 8,34 (m, 2H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,69 (m,

1H), 7,48 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 3,14 (*septet*, J = 6,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

(c) El 2-Fluoro-N-(4-isopropil-3-metil-fenil)-5-(2-isoquinolin-4-il-etil)-benzamida, T-1, fue preparado de manera similar a la detallada en el paso (d) del Ejemplo S-1, para el ácido 3-(2-isoquinolin-4-il-etil)-benzoico éster etílico, S-1d: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,14 (s, 1H), 8,37 (m, 1H),), 8,29 (s, 1H) 8,05-7,99 (m, 3H), 7,77 (dd, 1H, J = 8,3 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 8,1 Hz), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,07 (dd, 1H, J = 12 Hz), 3,37-3,32 (m, 2H), 3,18-3,07 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,23 (d, 6H, J = 6,9 Hz). MS (ESI) *m/z* 427 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{27}FN_2O$: C, 78,85; H, 6,38; N, 6,57. Encontrado: C, 78,91; H, 6,35; N, 6,39.

Ejemplo U-1: Clorhidrato de *N*-(2-Metil-quinolin-6-il)-3-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida



(a) Una solución de 2-metil-quinolin-6-ilamina (Maybridge, 836 mg, 5,29 mmol, 1,0 eq) y de trietilamina (0,74 mL, 5,29 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (100 mL) fue enfriada

hasta llegar a los 0 °C y tratada con cloruro de 3-clorometil-benzoilo (Aldrich, 0,75 mL, 5,29 mmol, 1,0 eq). Dentro del espacio de 30 minutos se observa la formación de una suspensión color marrón claro. Después de 1,0 hora, el TLC (4% metanol/cloroformo) no produjo 2-metil-quinolin-6-ilamina (R_f 0,4), y una nueva marca con R_f 0,6. A la mezcla de reacción se le agregó una solución de un 5% de bicarbonato sódico (100 mL), y la capa acuosa se extrajo con un 10% de isopropanol/ cloroformo (3 x 100 mL) para producir un sólido amarillo (1,31 g). El producto fue lavado con éter dietílico para producir, en forma de un sólido amarillo, 3-clorometil-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida, **U-1a** (1,28 g, 78%): HPLC R_t = 12,8 min.; TLC R_f = 0,6 (4% metanol/ cloroformo); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,56 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,07-7,90 (m, 4H), 7,70-7,69 (m, 1H), 7,58 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,88 (s, 2H), 2,65 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) 165,8, 158,0, 144,2, 138,4, 136,6, 136,5, 135,4, 132,5, 129,3, 128,4, 127,9, 126,7, 124,6, 123,0, 117,0, 116,8, 46,0, 24,7; MS (ESI) *m/z* 311 $[M + H]^+$.

(b) Una solución de 3-clorometil-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida, **U-1a**, (500 mg, 1,6 mmol, 1,0 eq) en acetona (250 mL) fue calentada hasta llegar a los 55 °C y fue tratada con yoduro sódico (3,2 g, 150 mmol, 13 eq). Al término de 2,0 horas, no se detectó ningún material de inicio por HPLC, y la solución amarilla resultante fue concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante fue tratado con agua (100 mL) y la capa acuosa fue extraída con cloroformo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con $Na_2S_2O_3$ (100 mL), con salmuera (100 mL), y secados en presencia de sulfato magnésico, fueron filtrados y finalmente concentrados bajo presión reducida para producir, en forma de un sólido amarillo, 3-yodometil-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-

benzamida, U-1b (615 mg, 96%): HPLC R_t = 13,6 min. ; TLC R_f = 0,5 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,52 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,22 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,12-7,88 (m, 4H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,51 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,72 (s, 2H), 2,65 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 403 $[M + H]^+$.

(c) Una solución de 3-yodometil-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida, U-1b, (565 mg, 1,4 mg, 1,0 eq) en acetona (140 mL) fue tratada con trifenilfosfina (1,80 g, 7,0 mmol, 5,0 eq) y calentada hasta llegar a los 55 °C para producir una solución amarilla. Después de 18 horas, la suspensión resultante no produjo ningún material de inicio (R_f 0,5) mediante el análisis de TLC (5% metanol/cloroformo); solamente producto R_f 0,0-0,3. Se extrajo el solvente bajo presión reducida y el sólido resultante fue lavado con éter metílico de tert-butilo(4 x 25 mL) para producir, en forma de un sólido amarillo, yoduro de *N*-(2-metil-quinolin-6-il)-3-[(trifenilfosfanil)-metil]-benzamida, U-1c, (809 mg, 87%): HPLC R_t = 14,4 min. ; TLC R_f = 0,0-0,3 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,75-7,71 (m, 5H), 7,60-7,45 (m, 13H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,00 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 5,10 (d, 2H, J = 15,7 Hz), 2,46 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 537 $[M + H]^+$.

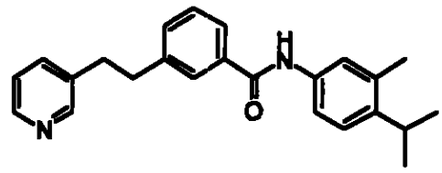
(d) Una solución de yoduro de *N*-(2-metil-quinolin-6-il)-3-[(trifenilfosfanil)-metil]-benzamida, U-1c, (600 mg, 0,90 mmol, 1,0 eq) en THF (20 mL) fue enfriada hasta llegar a -78 °C y fue tratada con un 1,0 M de solución de amida bis(trimetilsililo)sódica en THF (1,9 mL, 1,9 mmol, 2,1 eq) para producir una solución color anaranjado oscuro. Se dejó reposar la solución por 30 minutos a -78 °C, y después fue tratada con piridina-3-carbaldehído (93 µL, 0,99 mmol, 1,1 eq). Se dejó que la mezcla anaranjada se calentara gradualmente durante 2 horas hasta llegar a -30 °C, posteriormente se sacó del baño

helado y se agitó a temperatura ambiente por 1,0 hora. La reacción fue enfriada rápidamente con agua (100 mL) y la capa acuosa fue extraída con cloroformo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (100 mL), secados en presencia de sulfato magnésico, filtrados y finalmente concentrados bajo presión reducida para producir un aceite negro (700 mg). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel de sílice utilizando un 3-4% de metanol/cloroformo para producir, en forma de un sólido blanco, *trans-N*-(2-metil-quinolin-6-il)-3-(2-piridin-3-il-vinil)-benzamida, **U-1d** (59 mg, 18%): HPLC R_t = 12,3 min.; TLC R_f = 0,4 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,50 (s, 1H), 8,45-8,41 (m, 3H), 8,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,96 (dd, 1H, J = 2,3, 9,1 Hz), 7,91-7,88 (m, 3H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,47 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H, J = 4,8, 8,0 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 2,64 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 366 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{24}H_{19}N_3O \cdot 0{,}2\ H_2O$: C, 78,11; H, 5,30; N, 11,39. Encontrado: C, 78,08; H, 5,38; N, 11,25.

(d) Una solución de *trans-N*-(2-metil-quinolin-6-il)-3-(2-piridin-3-il-vinil)-benzamida, **U-1d**, (44 mg, 0,12 mmol) en metanol (3 mL) fue vigorosamente agitada bajo hidrógeno (40 psi) con un 5% de paladio en carbono durante 24 horas. Se sacó el catalizador mediante la filtración, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para producir un aceite transparente (50 mg). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel de sílice utilizando un 2-4% de metanol/diclorometano para producir un aceite transparente. El aceite fue disuelto en etanol y tratado con un 0,1 mL de ácido clorhídrico concentrado. Se extrajo el solvente bajo presión reducida para producir, en forma de un sólido blanco, clorhidrato de *N*-(2-metil-quinolin-6-il)-3-(2-

piridin-3-il-etil)-benzamida, U-1, (35 mg, 66%): HPLC R_t 12,4 min.; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6 w/ D_2O) δ (s, 1H), 8,96 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,82-8,81 (m, 2H), 8,74 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 8,46 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,38 (dd, 1H, J = 1,8, 9,2 Hz), 8,23 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,98-7,89 (m, 4H), 7,53-7,52 (m, 2H), 3,21 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,11 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 2,93 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6 w/ D_2O) δ 166,9, 156,6, 146,1, 144,8, 141,8, 141,3, 141,1, 140,2, 139,1, 135,0, 144,4, 132,8, 129,1, 128,5, 128,2, 127,6, 127,0, 126,1, 124,3, 121,4, 117, 35,7, 33,5, 20,9; MS (ESI) *m/z* 368 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{24}H_{21}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0,3\ H_2O$: C, 64,66; H, 5,34; N, 9,43; Cl, 15,91. Encontrado: C, 64,63; H, 5,40; N, 9,10; Cl, 15,62.

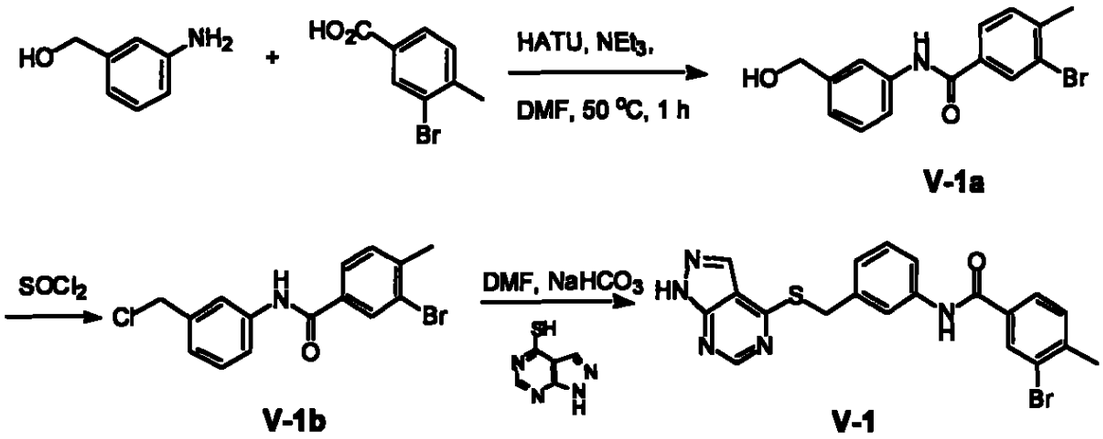
Ejemplo U-2: N-(4-Isopropil-3-metil-fenil)-3-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida



U-2

El Ejemplo U-2 fue preparado de manera similar a la detallada para el U-1, con la excepción de que en el paso (a) 3-metil-4-isopropilanilina fue utilizado en lugar de 6-amino-2-metilquinolina: mp 143-144 °C; HPLC R_t = 15,7 min.; TLC R_f = 0,4 (2% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,04 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,67 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,55-7,41 (m, 4H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,20 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,98 (s, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,18 (d, 6H, J = 6,8 Hz); HRMS (FAB) calculado para $C_{24}H_{26}N_2O$ $[M + H]^+$ 359,2123, encontrado 359,2117.

Ejemplo V-1: *N*-{3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-4-ilsulfanilmetil]fenil}-(3-bromo-4-metil)benzamida



V-1a

V-1b V-1

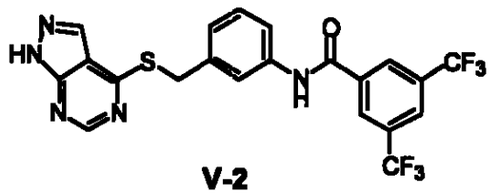
(a) A una solución de alcohol 3-amino bencílico (123 mg, 1 mmol), ácido 3-bromo-4-metilbenzoico (215 mg, 1 mmol) y hexafluorofosfato *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 380 mg, 1 mmol) en 5 mL DMF se le agregaron 0,14 mL de trietilamina (1 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 50 °C por 1 hora. El solvente se extrajo en *vacuo* y el residuo fue purificado mediante el uso de la cromatografía para obtener 3-bromo-*N*-[3-hidroximetil)fenil]-4-metilbenzamida,V-1a, (310 mg, 96%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,03 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,06 (m, 1H), 6,81-6,84 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 5,01 (br s, 1H), 4,27 (d, 2H, J = 4,5 Hz), 2,20 (s, 3H); APCIMS *m/z* 338 $[M + H]^+$.

(b) Al 3-bromo-*N*-[3-hidroximetil)fenil]-4-metilbenzamida, V-1a, (310 mg, 0,96 mmol) se le agregaron 5 mL de cloruro de tionilo y la mezcla de reacción se agitó por 15 minutos. Se extrajo el cloruro de tionilo *en vacuo* y el producto bruto fue disuelto en

acetato de etilo y fue filtrado a través de un tapón de gel de sílice. El filtrado y los lavados fueron combinados y el solvente se extrajo para obtener 3-bromo-*N*-[3-clorometil)fenil]-4-metilbenzamida, **V-1b** (217 mg, 66%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,45 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,97-8,01 (m, 2H), 7,83 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,27 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,87 (s, 2H), 2,52 (s, 3H).

(c) A una solución de 97 mg (0,64 mmol) de 4-mercapto-1*H*-pirazolo-[3,4-*d*]pirimidina en 2 mL de DMF se le agregó $NaHCO_3$ (80 mg) y 217 mg (0,64 mmol) de 3-bromo-*N*-[3-clorometil)fenil]-4-metilbenzamida, **V-1b**. La mezcla de reacción fue agitada a 50 °C por 2 horas. El solvente fue extraído y al residuo se le agregó agua. El sólido resultante fue filtrado, lavado con agua y secado. El *N*-{3-[(1*H*-pirazol [3,4-*d*]-pirimidin-4-ilsulfanilmetil]fenil}-(3-bromo-4-metil)benzamida deseado, **V-1**, se obtuvo mediante la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (85 mg, 30%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,14 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,9-7,93 (m, 2H), 7,71 (d, 1H,J = 6,8 Hz), 7,54 (d, 1H,J = 7,9 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 7,50, 7,9 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 4,73 (s, 2H), 2,54 (s, 3H): APCIMS *m/z* 454 $[M + H]^+$.

Ejemplo V-2: N-{3-[(1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-ilsulfanilmetil]fenil}-3,5-bis(trifluorometil)benzamida

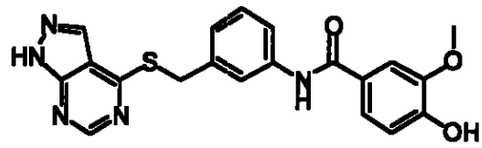


V-2

El Ejemplo V-2 fue preparado de manera similar a la detallada para el V-1, con la excepción de que en el paso (a), el ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico fue utilizado en lugar de ácido 3-bromo-4-metilbenzoico: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,05 (s,

1H), 10,60 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,20-7,32 (m, 2H), 4,66 (s, 2H); APCIMS *m/z* 498 $[M + H]^+$.

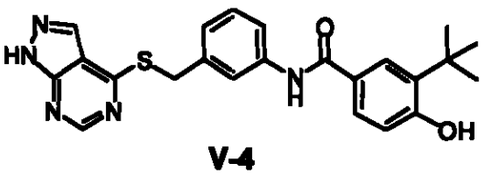
Ejemplo V-3: N-{3-[(1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-il)sulfanilmetil]fenil}-(4-hidroxi-3-metoxi)benzamida



V-3

El Ejemplo V-3 fue preparado de manera similar a la detallada para el V-1, con la excepción de que en el paso (a), el ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico fue utilizado en lugar de ácido 3-bromo-4-metilbenzoico: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,05 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,13-7,25 (m, 2H), 6,78-6,80 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,27 (s, 3H); APCIMS *m/z* 408 $[M + H]^+$.

Ejemplo V-4: N-{3-[(1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-il)sulfanilmetil]fenil}-(4-hidroxi-3-*t*-butil)benzamida

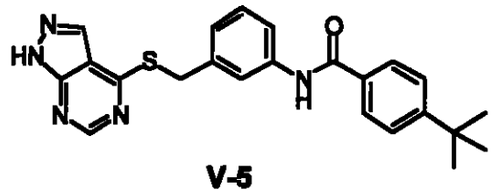


V-4

El Ejemplo V-4 fue preparado de manera similar a la detallada para el V-1, con la excepción de que en el paso (a), el ácido 3-*t*-butil-4-hidroxibenzoico fue utilizado en lugar de ácido 3-bromo-4-metilbenzoico: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,96 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47-

7,53 (m, 2H), 7,11 (dd, 1H, J = 7,9, 8,0 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,52 (s, 2H), 1,22 (s, 9H); APCIMS *m/z* 434 $[M + H]^+$.

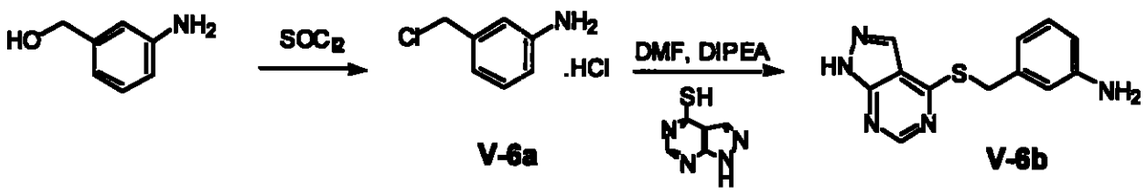
Ejemplo V-5: N-{3-[(1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-il)sulfanilmetil]fenil}-4-t-butilbenzamida



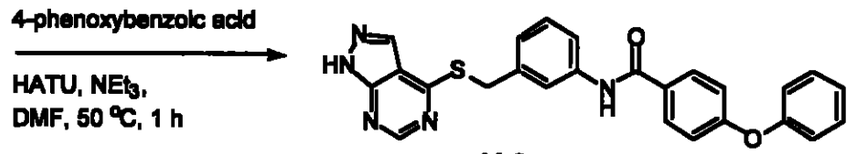
V-5

El Ejemplo V-5 fue preparado de manera similar a la detallada para el V-1, con la excepción de que en el paso (a), el ácido 4-*t*-butilbenzoico fue utilizado en lugar de ácido 3-bromo-4-metilbenzoico: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,05 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, 2H,J = 8,3 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,46(d, 2H,J = 8,3 Hz), 7,23 (dd, 1H,J = 7,50, 7,9 Hz), 7,13 (d, 1H,J = 7,6 Hz), 4,68 (s, 2H), 1,25 (s, 9H); APCIMS *m/z* 418 $[M + H]^+$.

Ejemplo V-6: *N*-{3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-4-il)sulfanilmetil]fenil}-(4-fenoxi)benzamida



V-6a **V-6b**



V-6

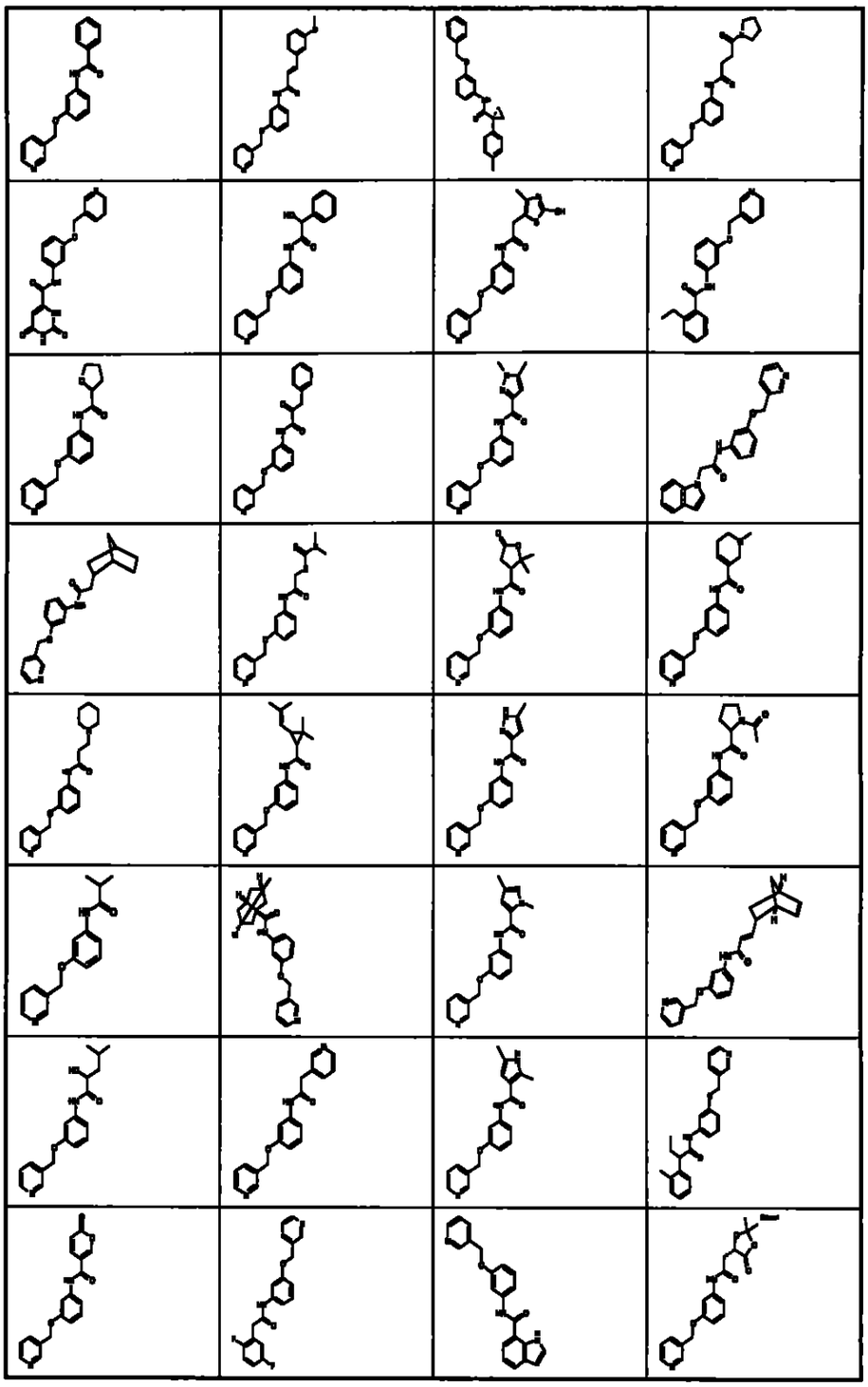
(a) Al alcohol 3-aminobencílico (1,23 g, 10 mmol) se le agregaron 20 mL de cloruro de tionilo y la reacción fue agitada a temperatura ambiente separándose de la misma, una vez pasados 5 minutos, un sólido color amarillo. La reacción fue controlada mediante TLC para que llegara a su término, y el exceso de cloruro de tionilo fue extraído *en vacuo* obteniéndose de esta manera la sal de clorhidrato de cloruro de 3-aminobencilo (**V-6a**). Al 4-mercapto-1*H*-pirazolo-[3,4-*d*]pirimidina (1,5 g, 10 mmol) en 5 mL de DMF se le agregaron 4,6 mL de diisopropiletilamina (25 mmol) seguido a continuación por la adición de la sal de clorhidrato de cloruro de 3-aminobencilo (**V-6a**) y la mezcla de reacción fue agitada a 50 °C por 1 hora. El solvente se extrajo *en vacuo* y el producto 3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-4-il)sulfanilmetil]anilina, **V-6b**, se cristalizó (1,1 g, 42 %): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H, J = 8,0, 8,3 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,64 (s, 2H); APCIMS *m/z* 258 $[M + H]^+$.

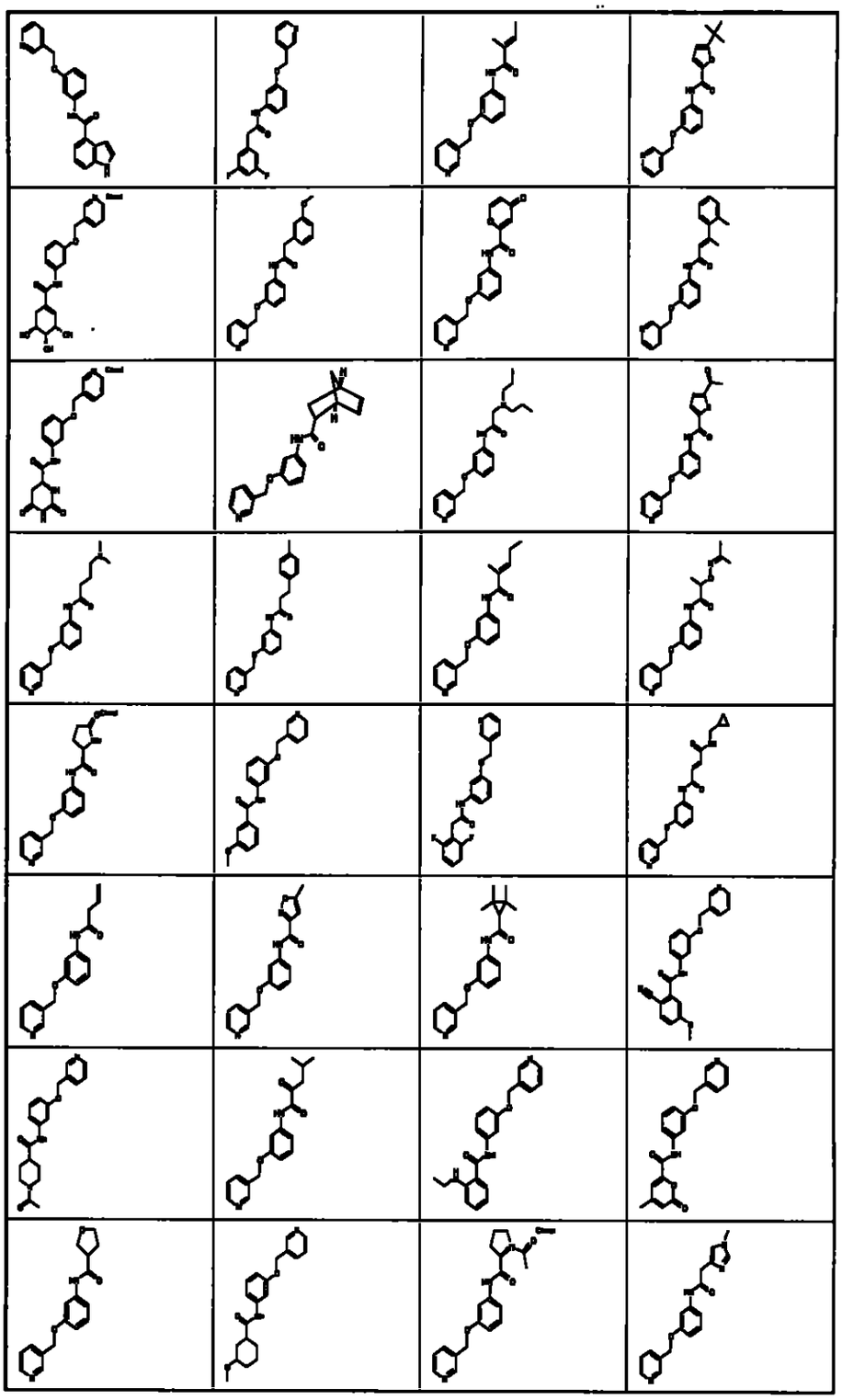
(b) A una solución de 64,5 mg (0,25 mmol) de 3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-4-il)sulfanilmetil]anilina, **V-6b**, y de 53,5 mg (0,25 mmol) de ácido 4-fenoxibenzoico en 2 mL de DMF se le agregó hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 95 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (0,03 mL, 0,25 mmol). La reacción fue agitada a 50 °C por 1 hora. Al completarse el proceso con la preparación acuosa convencional, se obtuvo *N*-{3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-4-il)sulfanilmetil]fenil}-(4-fenoxi)benzamida, **V-6**, mediante la cromatografía sobre gel de sílice: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ14,10 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,97 (d, 2H,J = 8,7 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,46 (dd, 2H,J = 7,60, 8,3 Hz), 7,31 (d, 1H,J = 7,6 Hz), 7,267 (d, 1H,J = 8,3 Hz), 7,19-7,22 (m, 2H), 7,07-7,12 (m, 3H), 4,70 (s, 2H); APCIMS *m/z* 454 $[M + H]^+$.

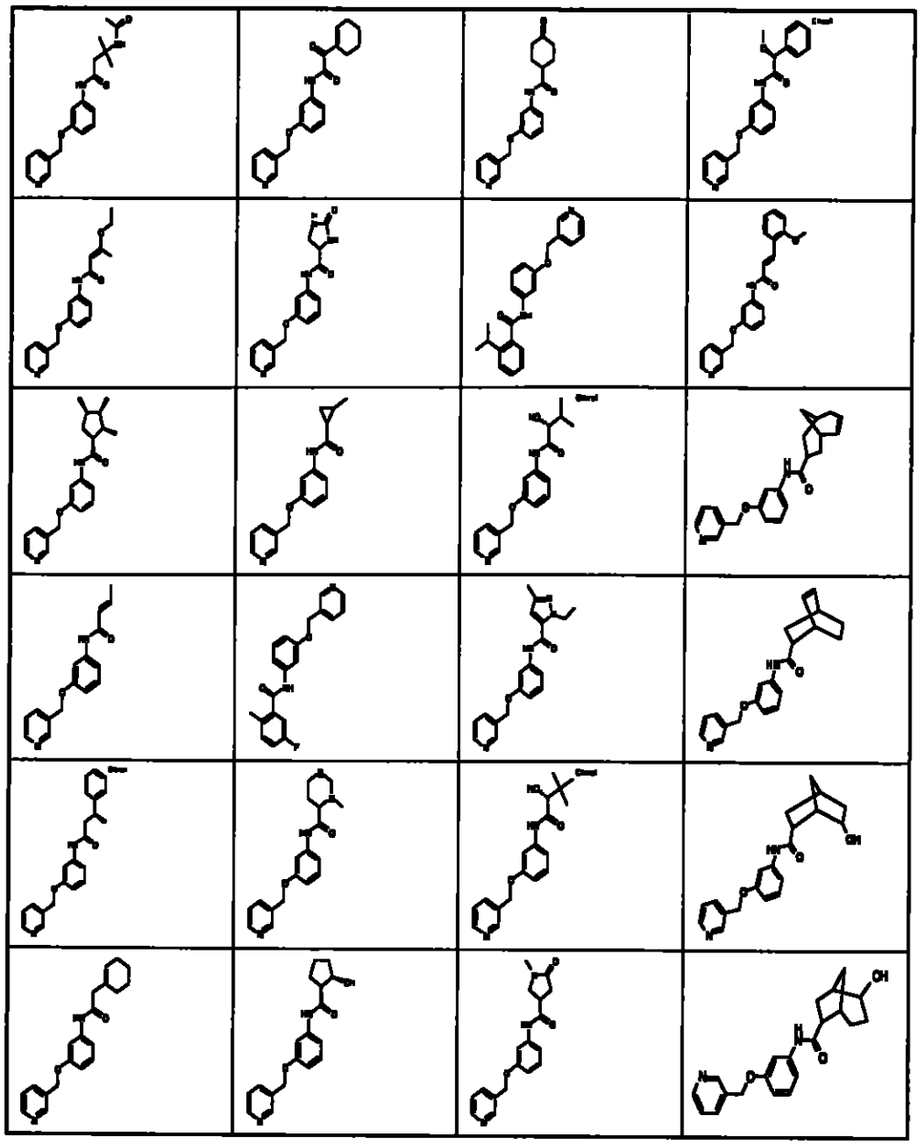
Ejemplo V-6c

Se prepararon en DMF anhídrico 0,1 M de soluciones de diferentes ácidos, un patrón de amina, HATU, y trietilamina. A cada uno de los tubos de una serie de tubos de cultivo de 8 x 11 (10 x 75 mm) se les agregaron 105 µL (0,0105) de un ácido diferente. Posteriormente se agregaron 100 µL (0,01 mmol) de la solución de amina, 105 µL (0,0105 mmol) de la solución de trietilamina y a seguido por 105 µL (0,0105 mmol) de la solución de hexafluorofosfato de *o*-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metiluronio. Las reacciones fueron agitadas en un bloque de calentamiento a 50 °C por 3 horas. Las mezclas de reacción fueron transferidas a placas de 96 pocillos de 1mL con un equipo para la transferencia de líquidos. Los solventes fueron extraídos con el aparato *SpeedVac*™ y las mezclas de reacción brutas fueron disueltas nuevamente en DMSO para producir una concentración teórica final de 10 mM.

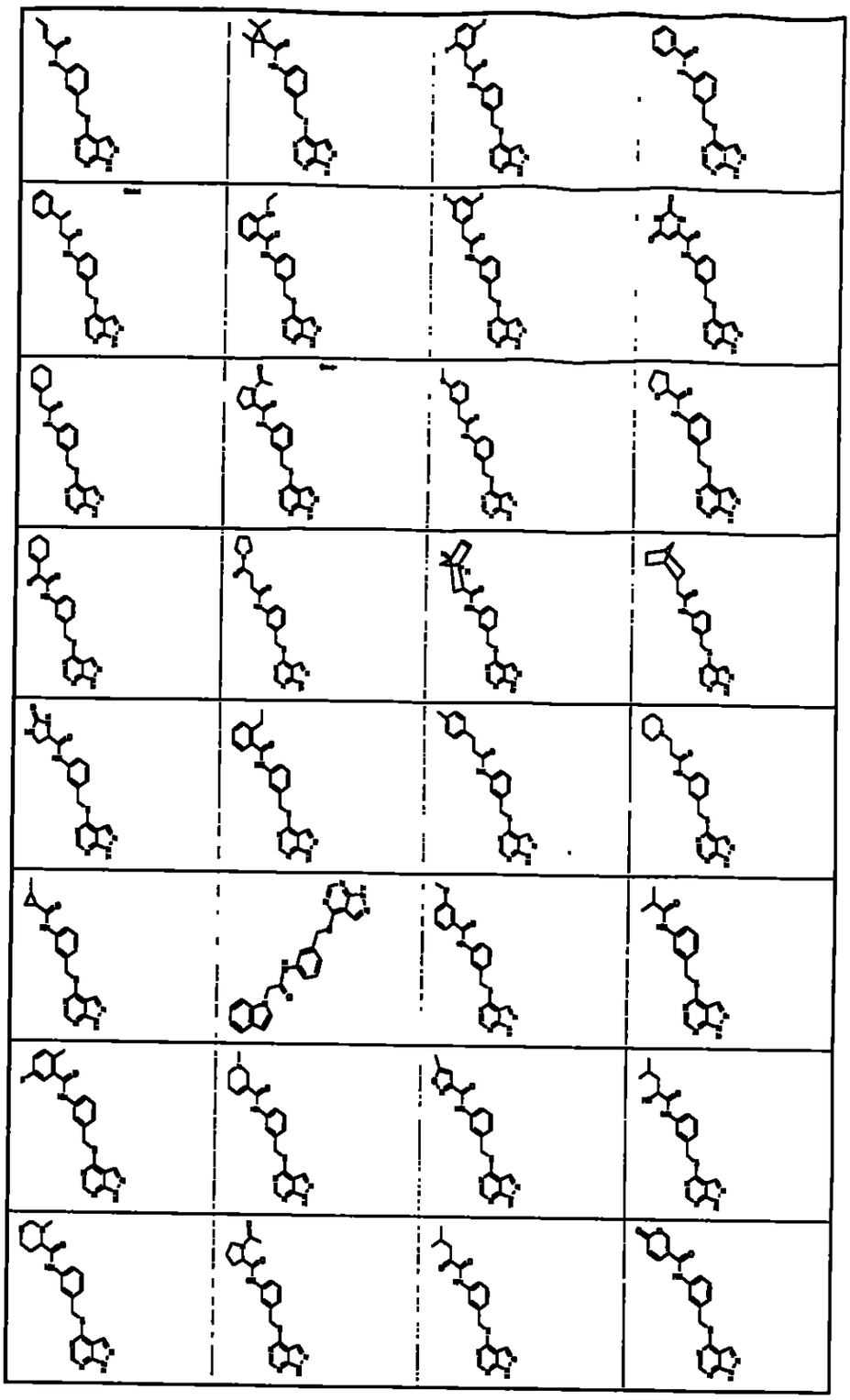
Utilizando el procedimiento mencionado arriba, se llevaron a cabo los siguientes compuestos.

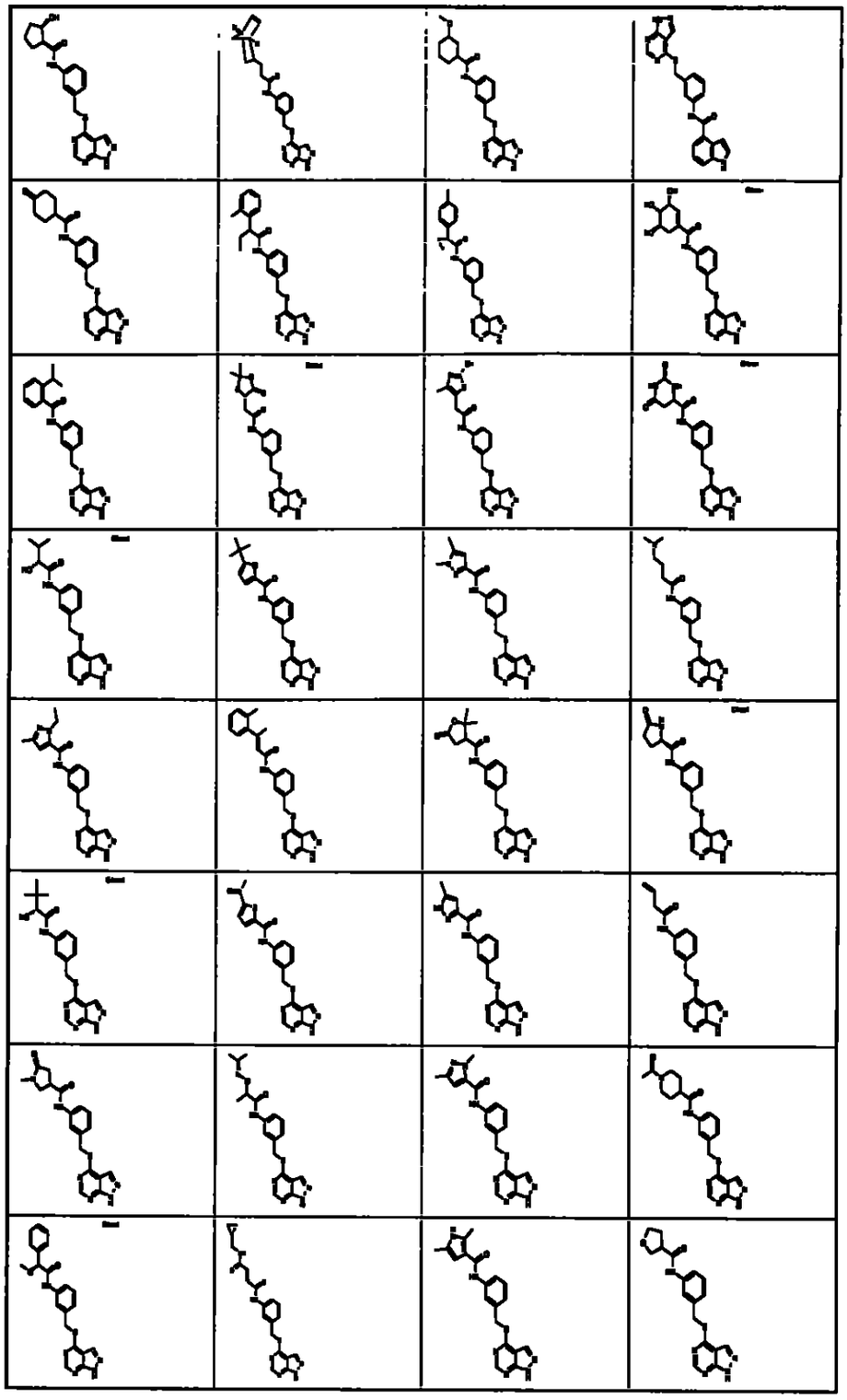


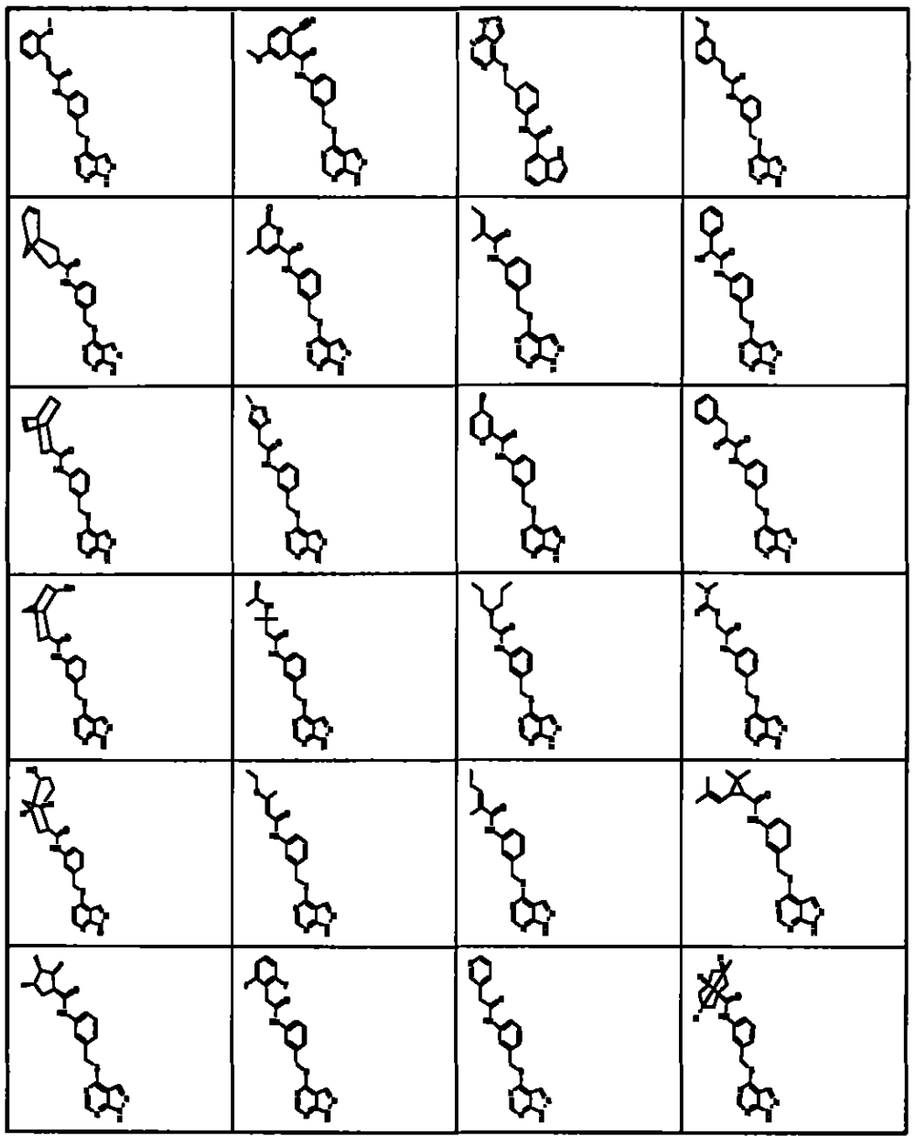




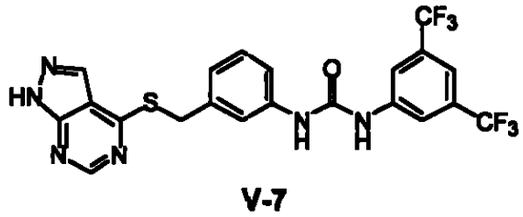
193







Ejemplo V-7: *N*-{3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ilsulfanil)metil]fenil}-*N'*-[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]urea

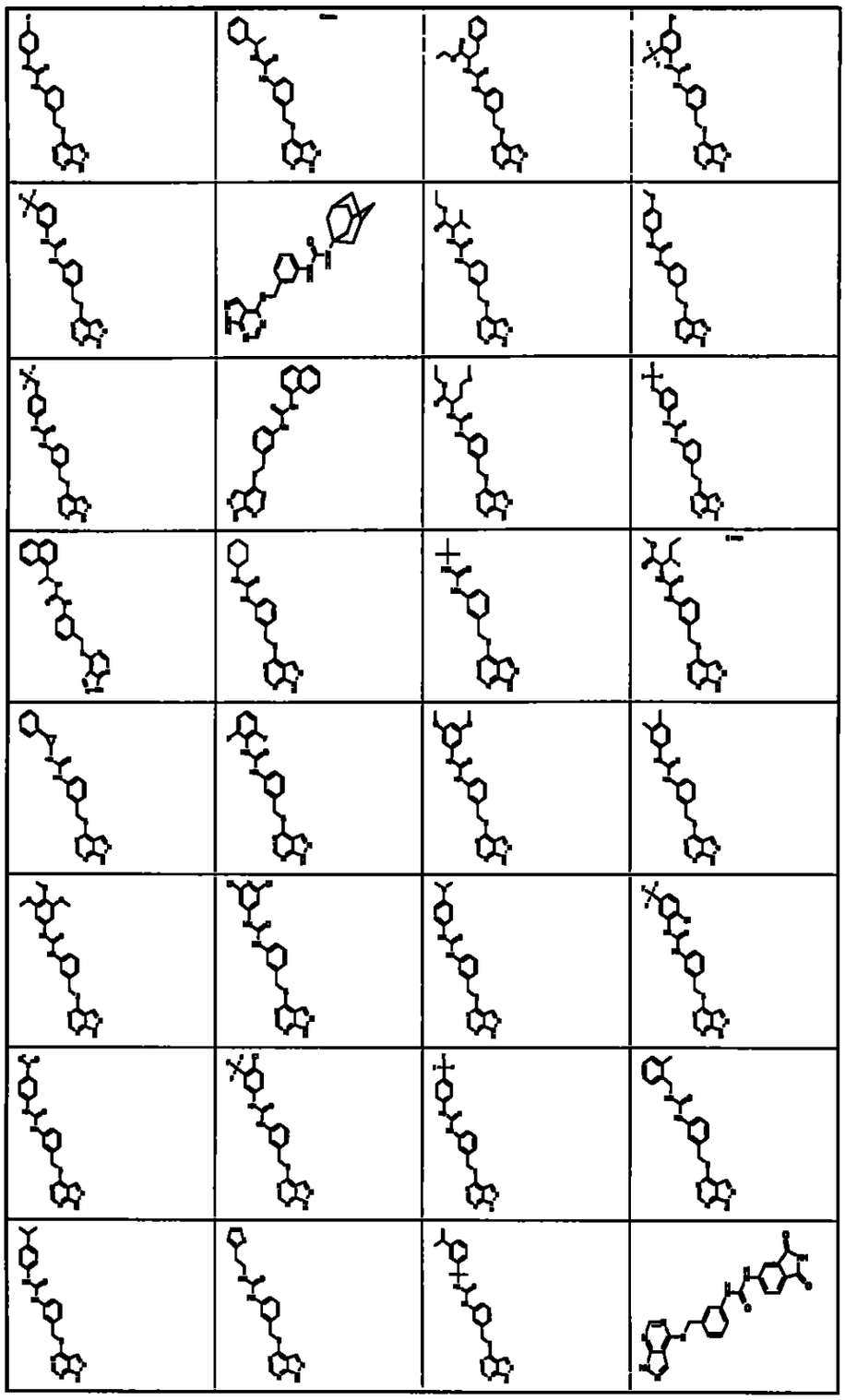


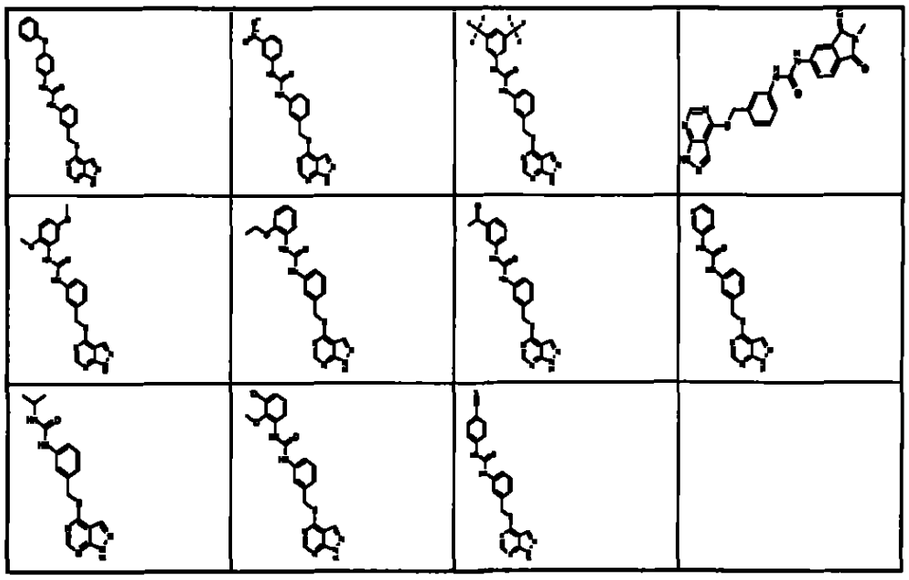
V-7

A una solución de 64,5 mg (0,25 mmol) de 3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-4-il)sulfanil-metil]anilina, **V-6b**, y de isocianato de 3,5-bis(triflurometil)fenilo (61,2 mg, 0,25 mmol) en 2 mL de DMF se le agregaron 20 mg de $NaHCO_3$ y la reacción fue agitada a 50 °C por 1 hora. Después del proceso con la preparación acuosa convencional, la purificación mediante cromatografía de gel de sílice produjo *N*-{3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ilsulfanil)metil]fenil}-*N*-[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]urea, **V-7**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,09 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,63 (s, 2H), 7,37 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,25 (dd, 1H,J = 7,6, 8,3 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,68 (s, 2H); APCIMS *m/z* 513 $[M + H]^+$.

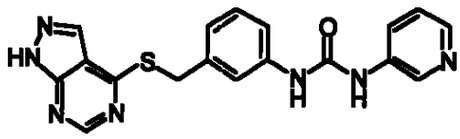
Ejemplo V-7a

0,1 M de las soluciones del patrón de amina, HATU, y de isocianato fueron preparadas en DMF anhídrico. En cada uno de los tubos de una serie de tubos de cultivo de 8 x 11 (10 x 75 mm) se vertió un 100 µL (0,01 mmol) de la solución amina. A continuación se agregaron 100 µL (0,01 mmol) de una solución de isocianato distinta seguido por la adición de 10 mg de bicarbonato sódico. Las reacciones fueron agitadas a 50 °C por 2 horas. Las mezclas de reacción fueron transferidas utilizando un manipulador de líquidos a una placa de 96 pocillos de 1 mL. Los solventes fueron extraídos con el aparato *SpeedVac*™ y las mezclas de reacción fueron nuevamente disueltas en DMSO para producir una concentración teórica final de 10 mM. Utilizando el procedimiento indicado arriba, se llevaron a cabo los siguientes compuestos.





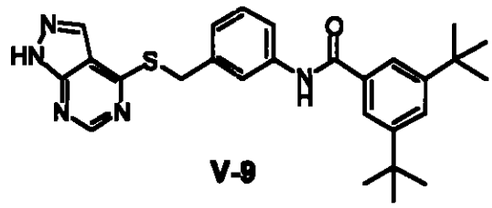
Ejemplo V-8: N-{3-[(1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil)metil]fenil}-N'-(piridin-3-il)urea



V-8

El Ejemplo V-8 fue preparado de manera similar a la detallada en el Ejemplo V-7, con la excepción de que el isocianato de 3,5-bis(triflurometil)fenilo fue remplazado por isocianato de 3-piridilo: HPLC R_t = 7,12 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,12 (s, 1H), 8,79-8,84 (m, 3H), 8,59 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,59 (s, 1H) 7,21-7,38 (m, 3H), 7,09 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,67 (s, 2H); APCIMS *m/z* 377 $[M + H]^+$.

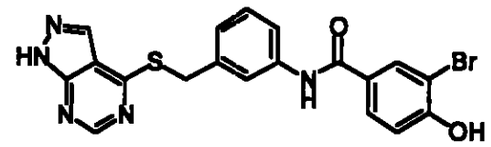
Ejemplo V-9: *N*-{3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-4-il)sulfanilmetil]fenil}-(3,5-di-*t*-butil)benzamida



V-9

El Ejemplo V-9 fue preparado de manera similar a la detallada en el Ejemplo V-6, con la excepción de que en el paso (b), el ácido 3,5-di-(*t*-butil)benzoico fue utilizado en lugar de ácido 4-fenoxibenzoico: HPLC R_t = 5,16 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,12 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,66 (d, 2H,J = 7,8 Hz), 7,60 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H,J = 7,60, 7,9 Hz), 7,22 (d, 1H,J = 7,5 Hz), 4,70 (s, 2H), 1,33 (s, 18H); APCIMS *m/z* 474 $[M + H]^+$.

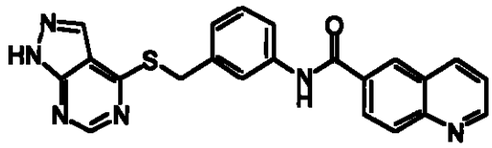
Ejemplo V-10: 3-Bromo-4-hidroxi-*N*-{3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-4-il)sulfanilmetil]fenil}-benzamida



V-10

El Ejemplo V-10 fue preparado de manera similar a la detallada en el Ejemplo V-6, con la excepción de que en el paso (b), el ácido 3-bromo-4-hidroxibenzoico fue utilizado en lugar de ácido 4-fenoxibenzoico: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,07 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,88 (s, 1H), 7,80 (dd, 1 H, *J* = 2,1, 8,1 Hz), 7,66 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,29 (dd, 1H, *J* = 7,7, 7,8 Hz), 7,18 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,01 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 4,69 (s, 2H); APCIMS *m/z* 456 $[M + H]^+$.

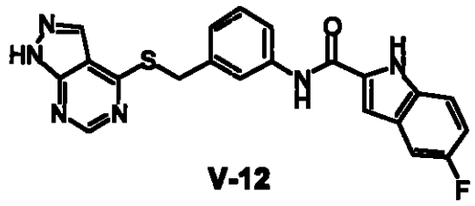
Ejemplo V-11: *N*-{3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-4-il)sulfanilmetil]fenil}-quinolina-6-carboxamida



V-11

El Ejemplo V-11 fue preparado de manera similar a la detallada en el Ejemplo V-6, con la excepción de que en el paso (b), el ácido quinolina-6-carboxílico fue utilizado en lugar de ácido 4-fenoxibenzoico: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,12 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 9,00 (dd, 1H, J = 1,5, 4,2 Hz), 8,80 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 8,52 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,30 (s, 1H), 8,23 (dd, 1H, J = 1,9, 8,7 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,64 (dd, 1 H, J = 4,5, 8,4 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 7,9, 8,0 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,05-7,12 (m, 1H), 4,72 (s, 2H); APCIMS *m/z* 413 [M + H]$^+$.

Ejemplo V-12: 5-Fluoro-*N*-{3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-4-il)sulfanilmetil]-fenil}-indole-2-carboxamida

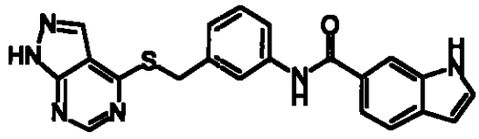


V-12

El Ejemplo V-12 fue preparado de manera similar a la detallada en el Ejemplo V-6, con la excepción de que en el paso (b), el ácido 5-fluoroindole-2-carboxílico fue utilizado en lugar de ácido 4-fenoxibenzoico: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,12 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,47 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H, J = 4,1, 4,60 Hz), 7,40 (d, 1 H, J = 1,9 Hz), 7,32 (dd, 1H, J =

7,5, 8,0 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,05-7,12 (m, 1H), 4,71 (s, 2H); APCIMS *m/z* 419 $[M + H]^+$.

Ejemplo V-13: *N*-{3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-4-il)sulfanilmetil]fenil}-indole-6-carboxamida



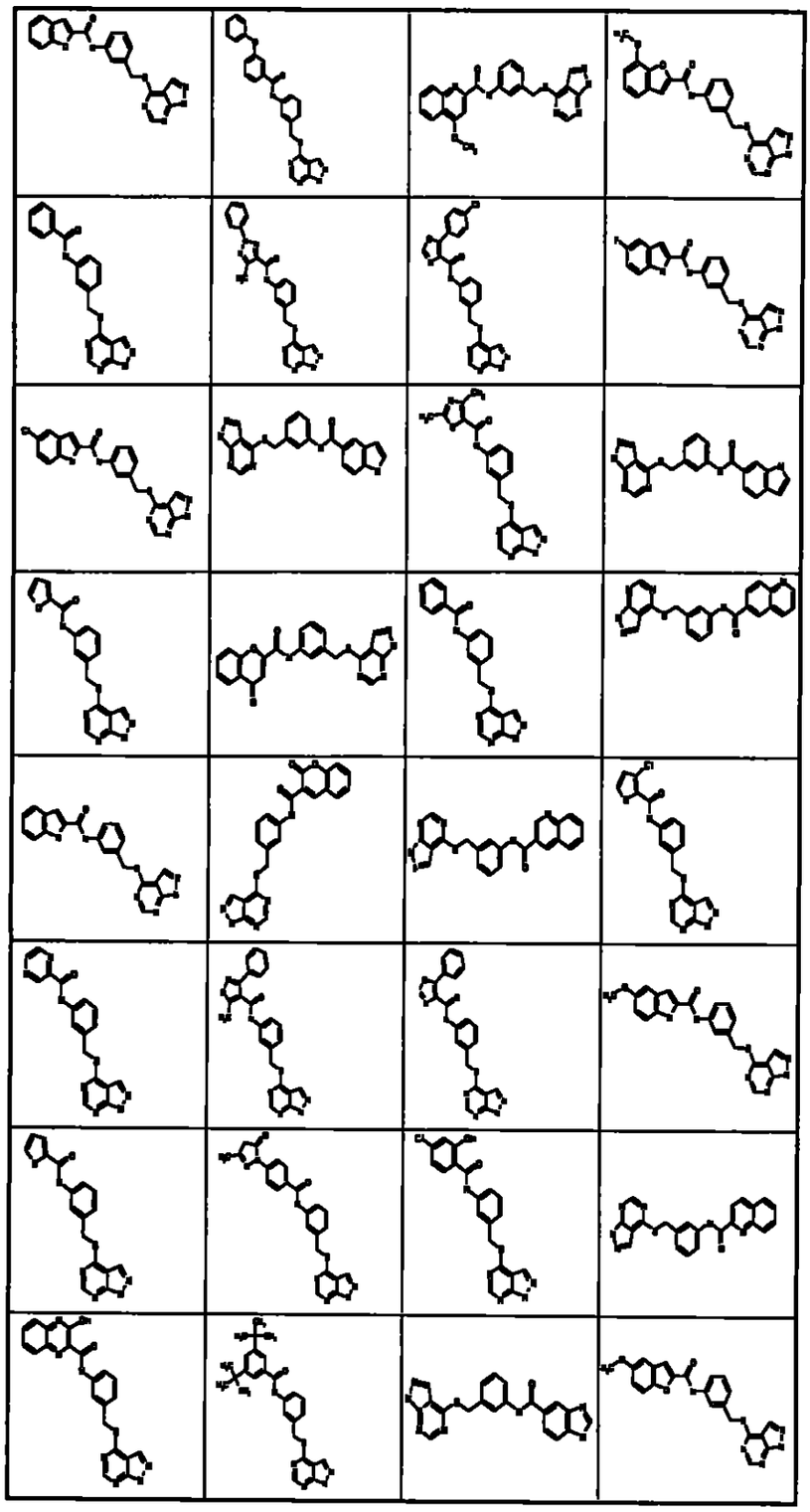
V-13

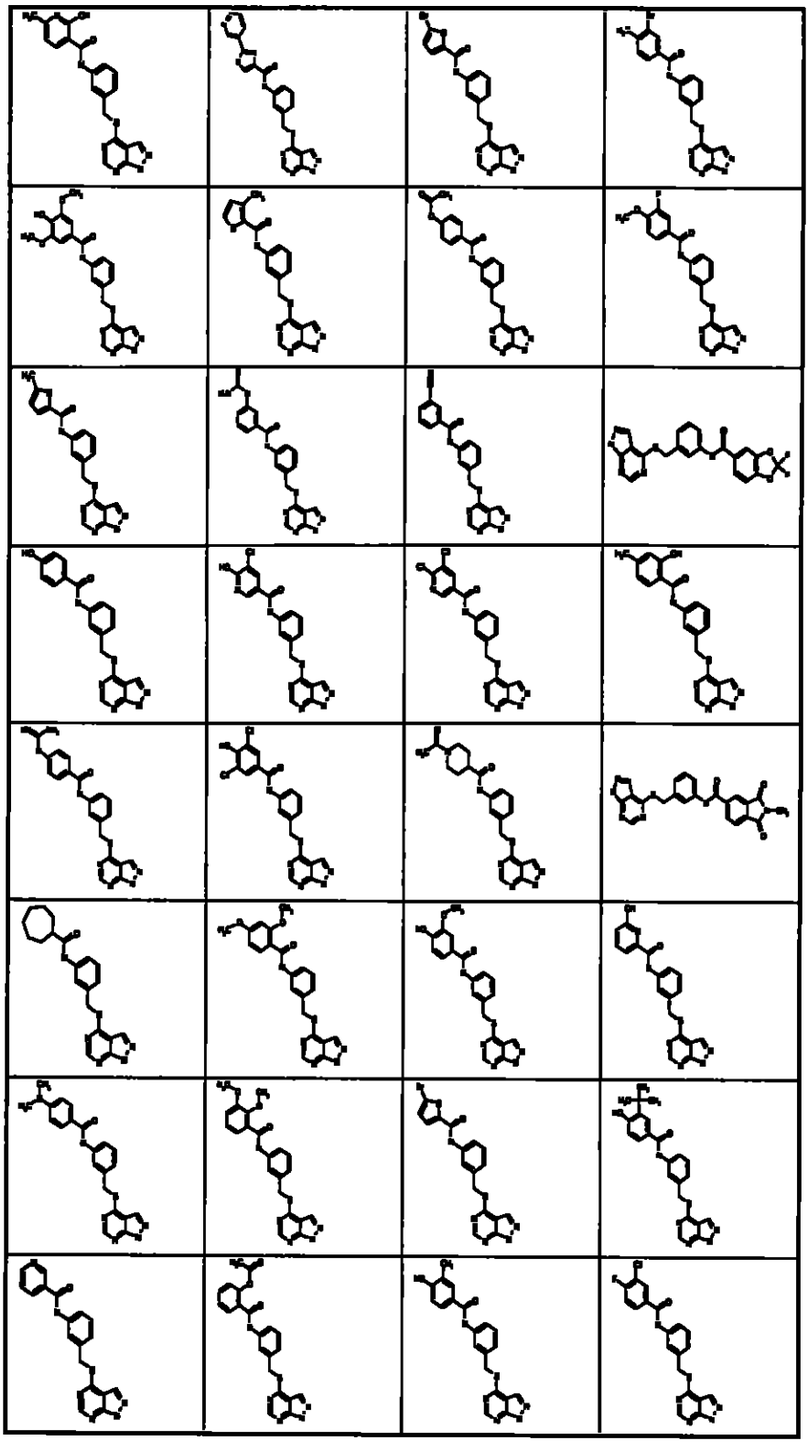
El Ejemplo V-13 fue preparado de manera similar a la detallada en el Ejemplo V-6, con la excepción de que en el paso (b), el ácido indole-6-carboxílico fue utilizado en lugar de ácido 4-fenoxibenzoico: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,12 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,62 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H, J = 7,9, 8,0 Hz), 7,18 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 7,30-6,52 (s, 1H), 4,70 (s, 2H); APCIMS *m/z* 401 $[M + H]^+$.

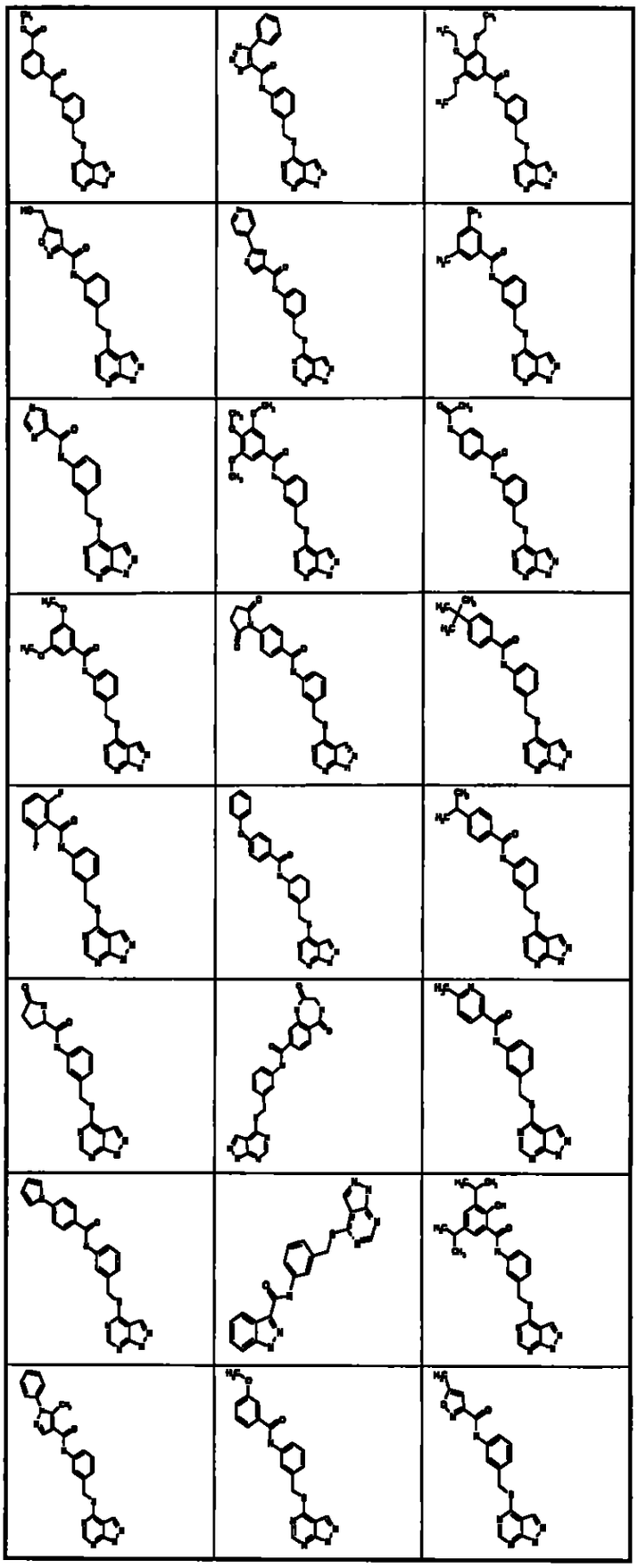
Ejemplo V-14

Los siguientes compuestos fueron preparados utilizando los mismos procedimientos efectuados para el Ejemplo V-6c, a excepción del empleo de distintos ácidos y aminas, los cuales rindieron los productos indicados abajo (en donde por conveniencia, y en la manera aceptada en el campo, no todos los átomos de hidrógeno han sido claramente indicados para cada uno de los átomos de carbono y/o de nitrógeno).

202

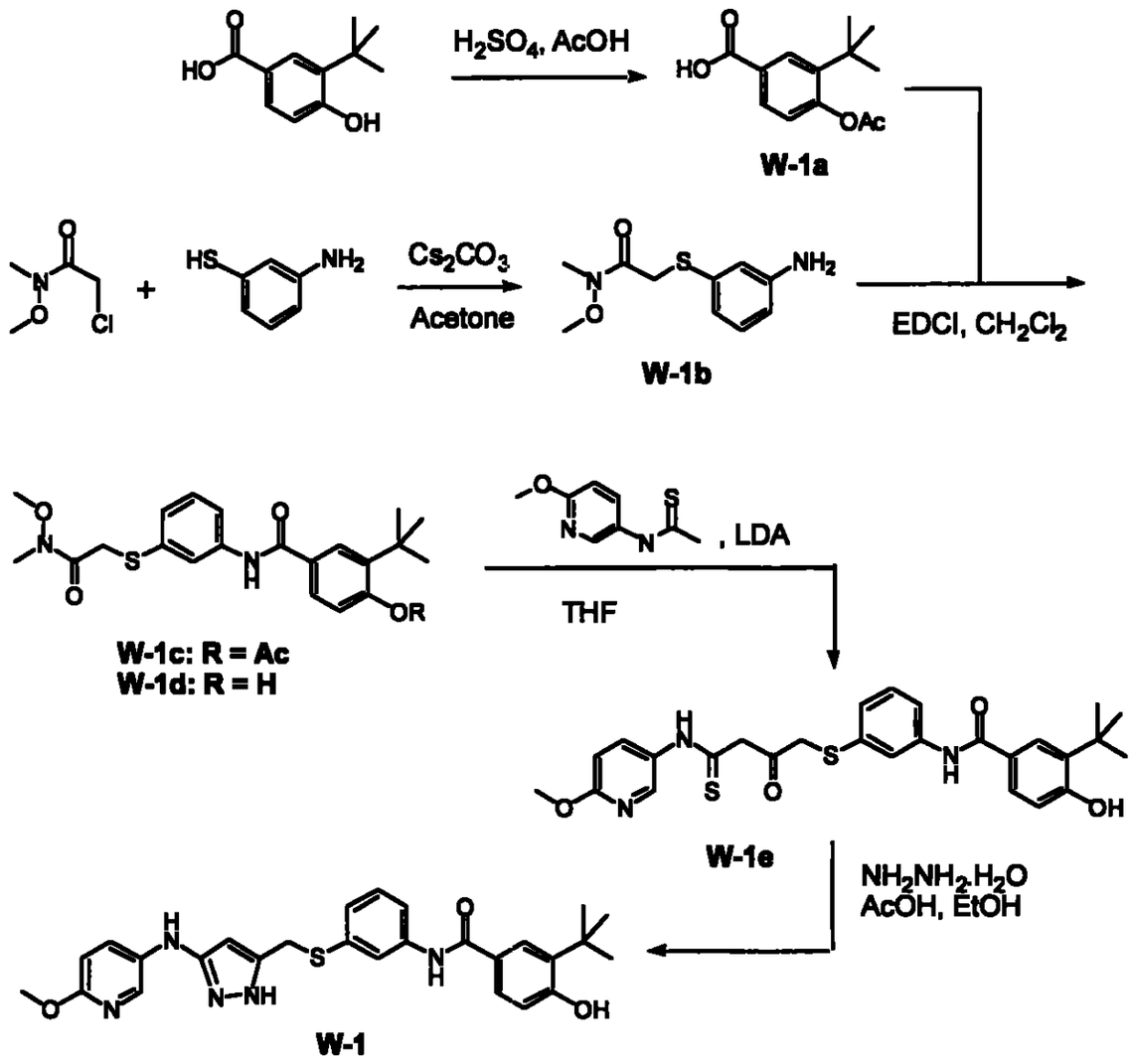






204

Ejemplo W-1: 3-*t*-Butil-4-hidroxi-N-{3-[5-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-2 H-pirazol-3-ilmetilsulfanil]-fenil}-benzamida.



(a) Una solución de ácido 3-*t*-butil-4-hidroxi-benzoico (1,0 g, 5,2 mmol, 1,0 eq) en anhídrido acético (5,0 mL) fue tratada con ácido sulfúrico concentrado (0,03 mL, 0,5 mmol, 0,1 eq). La mezcla de reacción transparente fue calentada hasta llegar a los 90 °C. Al cabo de 18 horas, la solución resultante de color negro fue concentrada bajo presión

reducida y a continuación fue tratada con 1,0 M de ácido clorhídrico (100 mL). La capa acuosa se extrajo con el acetato de etilo (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (50 mL) y con salmuera (50 mL), y fueron secados en presencia de sulfato magnésico, posteriormente fueron filtrados y finalmente concentrados bajo presión reducida para producir un sólido marrón (1,2 g). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel de sílice utilizando un 10-20% de acetato de etilo/ciclohexano con un 0,1% de ácido acético para producir, en forma de un sólido blanco, ácido 4-acetoxi-3-*t*-butil-benzoico, **W-1a** (309 mg, 26%): mp 123-125 °C.; TLC Rf = 0,6 (20% acetato de etilo/ciclohexano con un 0,1% de ácido acético); IR (KBr) 3418 (br), 1789, 1766 cm-1; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,12 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,06 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 2,39 (s, 3H), 1,36 (S, 9H).

(b). Una suspensión de 3-mercaptoanilina (1,00 mL, 9,42 mmol), 2-cloro-N-metoxi-N-metil-acetamida y de carbonato de cesio (6,12g, 18,84 mmol) en 5 mL de acetona fue agitada durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre el acetato de etilo (30 mL) y el carbonato sódico saturado (2 x 50 mL) y la capa orgánica se concentró hasta secarse produciendo un aceite color ámbar. La purificación mediante la cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo (1:1) proporcionó, en forma de un aceite claro, 1,57g (56%) de 2-(3-aminofenilsulfanil)-N-metoxi-N-metil-acetamida, **W-1b**. HPLC R_t =5,85 min; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 (s, 1H), 7,08 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,84-6,82 (m, 2H), 6,54 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 3,82 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,22 (s, 3H).

(c) A una solución de 0,24 g (0,81 mmol) de 2-(3-amino-fenilsulfanil)-N-metoxi-N-metil-acetamida, **W-1b**, en diclorometano (3 mL) se le agregaron 0,18 g (0,89 mmol) de ácido

3-*t*-butil-4-acetoxi-benzoico, **W-1b**, y EDC (0,18 g, 0,97 mmol). Al cabo de 18 horas, se repartió la reacción entre el acetato de etilo (30 mL) y el bicarbonato sódico saturado (2 x 20 mL) y se lavó con 1N HCl (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó en presencia de sulfato sódico y fue concentrada para producir un aceite amarillo, el cual fue purificado mediante la cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente, hexano/acetato de etilo (1:1) para proporcionar en forma de un aceite sin color, 4-acetoxi-3-*t* -butil-N-{3-[(metoxi-metil-carbamoil)-metilsulfanil]-fenil}benzamida, **W-1c**, 0,31 g (86%). HPLC R_t =13,65 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (br s, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,75 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,28-7,15 (m, 2H), 7,03 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,30 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,36 (s, 3h), 1,36 (s, 9H).

LCESI: Calculado para $C_{23}H_{28}N_2O_5S$ ($M+H^+$): 445, Encontrado: 445.

(d). A una solución de 0,30 g (0,68 mmol) de 4-acetoxi-3-*t*-Butil-N-{3-[(metoxi-metil-carbamoil)-metilsulfanil]-fenil}benzamida, **W-1c**, en 7 mL de metanol/acetona/agua (1:5:1) se le agregó carbonato potásico (0,55g, 1,35 mmol). La mezcla de reacción fue agitada por 1 hora a temperatura ambiente y después se repartió entre 1N HCl (2 x 20 mL) y acetato de etilo (30 mL). El producto orgánico fue secado en presencia de sulfato sódico y concentrado para producir un aceite amarillo. La trituración con éter dietílico (2 x 5 mL) produjo, en forma de un sólido blanco, 0,22 g (81%) de 3-*t* -butil-4-hidroxi-N-{3-[(metoxi-metil-carbamoil)-metilsulfanil]-fenil}benzamida, **W-1d**: HPLC Rt =13,12 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, 1H, J = 2,1Hz), 8,00 (br s, 1H), 7,85 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,74 (d, 1H, 7,8 Hz), 7,49 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 7,5

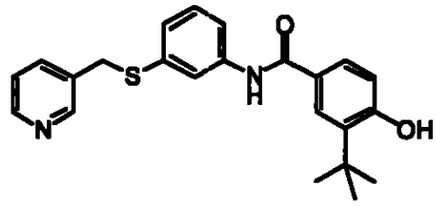
Hz), 7,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,13 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 1,64 (s, 9H). LCESI: Calculado para $C_{21}H_{26}N_2O_4S$ ($M+H^+$): 403, Encontrado: 403.

(e). A una solución de 0,24 g (1,31 mmol) de N-(6-metoxi-piridin-3-il)-tioacetamida en THF anhídrico (5 mL) a –78 °C se le fue agregando por gotas, 1,32 mL (2,64 mmol) de LDA (2,0 M en THF). La mezcla de reacción fue agitada por 0,25 hora a -78 °C, posteriormente fue calentada durante 1 hora hasta llegar a 0°C, y después se volvió a enfriar a –78 °C. A la solución resultante se le fue agregando por gotas, durante un período de 5 minutos, una solución de 0,17 g (0,41 mmol) de 3-*t* -butil-4-hidroxi-N-{3-[(metoxi-metil-carbamoil)-metilsulfanil]-fenil}benzamida, W-1d, en 5 mL de THF. Al cabo de 1 hora a 0 °C, la reacción fue enfriada rápidamente con metanol/ácido acético (0,5 mL:0,5 mL) y a continuación se repartió entre 30 mL de acetato de etilo y carbonato sódico saturado (2 x 20 mL). La capa orgánica fue concentrada para producir un aceite amarillo, el cual fue purificado mediante la cromatografía sobre gel de sílice (1:1 hexano/acetato de etilo) para proporcionar, en forma de una espuma amarilla pálida, 0,22 g (96 %) de 3-*t*- Butil-4-hidroxi-N-{3-[3-(6-metoxi-piridin-3-iltiocarbamoil)-2-oxo-propilsulfanil]-fenil}benzamida, W-1e: HPLC Rt =13,12 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23-8,18 (m, 1H), 8,08-7,98 (m, 2H), 7,86-7,70 (m, 2H), 7,58-7,40 (m, 2H), 7,28-7,15 (m, 2H), 6,82-6,68 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 2,74 (s, 2H). 1,36 (s, 9H). LCESI: Calculado para $C_{27}H_{29}N_3O_4S_2$ ($M+H^+$): 524, Encontrado: 524.

(f) A una solución de 0,18 g (0,33 mmol) de 3-*t*- butil-4-hidroxi-N-{3-[3-(6-metoxi-piridin-3-iltiocarbamoil)-2-oxo-propilsulfanil]-fenil}-benzamida, W-1e, en etanol (2 mL) se le agregó monohidrato de hidrazina (0,25 mL, 0,50 mmol) y ácido acético (0,025 mL, 0,28 mL). Después de 2 horas, la solución de reacción fue concentrada y el residuo fue

purificado mediante la cromatografía (4:1 hexano:acetato de etilo) para proporcionar 0,11 g (62%) de 3-*t* -Butil-4-hidroxi-N-{3-[5-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-2H-pirazol-3-ilmetilsulfanil]-fenil}-benzamida, **W-1**: HPLC Rt = 13,65 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (br s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H, J =8,4, 2,4 Hz), 7,44 (br s, 1H), 7,17 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,71 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,55 (d, 1H J = 8,7 Hz), 5,64 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,33 (s, 9H); LCESI: Calculado para $C_{27}H_{29}N_5O_3S$ ($M+H^+$): 504, Encontrado: 504. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{29}N_5O_3S$•0,3 CH_2Cl_2: C, 61,97; H, 5,64; N, 13,24. Encontrado C, 61,78; H, 5,67; N, 13,16.

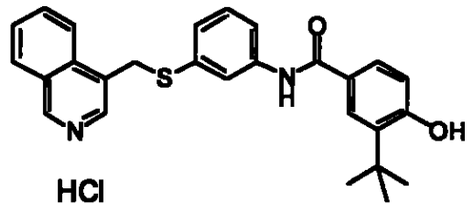
Ejemplo W-2: 3-*t*-Butil-4-hidroxi-*N*-[3-(piridin-3-ilmetilsulfanil)-fenil]-benzamida



El Ejemplo W-2 fue preparado de manera similar a la detallada para la preparación del intermedio 3-*t* -butil-4-hidroxi-N-{3-[(metoxi-metil-carbamoil)-metilsulfanil]-fenil}benzamida, **W-1d**, en el ejemplo W-1, con la excepción de que en el paso (b), se utilizó el clorhidrato de cloruro de 3-picolilo en lugar del 2-cloro-N-metoxi-N-metil-acetamida: mp 95-100 °C; HPLC R_t = 14,0 min.; TLC R_f = 0,5 (5% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,15 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,88 (s, 1H), 7,84-7,72 (m, 3H), 7,64 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,10 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,32 (s, 2H), 1,46 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 393 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para

$C_{23}H_{24}N_2O_2S$ • 0,5 MTBE: C, 72,63; H, 7,16; N, 6,22; S, 7,12. Encontrado: C, 70,40; H, 6,86; N, 6,44; S, 7,17.

Ejemplo W-3: 3-*t*-Butil-4-hidroxi-*N*-[3-(isoquinolin-4-ilmetilsulfanil)-fenil]-benzamida

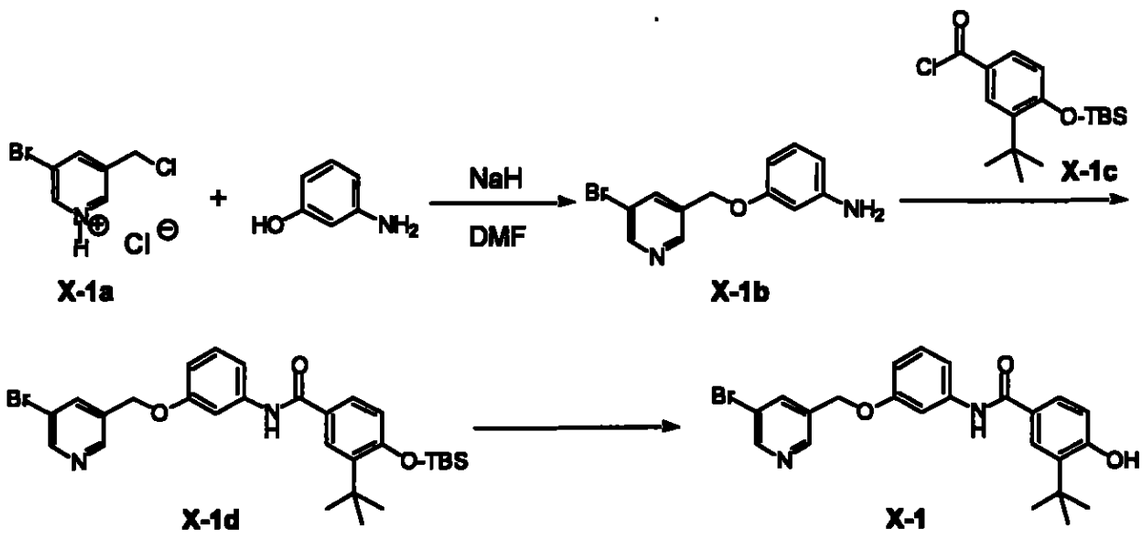


HCl

El Ejemplo W-3, el cual fue aislado al igual que la sal de clorhidrato según se describe en el Ejemplo K-2, fue preparado de manera similar a la detallada para la preparación del intermedio 3-*t* -butil-4-hidroxi-N-{3-[(metoxi-metil-carbamoil)-metilsulfanil]-fenil}-benzamida, **W-1d**, en el ejemplo W-1, con la excepción de que en el paso (b), se utilizó clorhidrato de

4-clorometilisoquinolina, **K-1c**, en lugar de 2-cloro-N-metoxi-N-metil-acetamida: mp 205-210 °C; HPLC R_t = 15,2 min.; TLC R_f = 0,4 (5% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,66-8,59 (m, 3H), 8,32 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 8,11 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,41 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,95 (s, 2H), 1,52 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 443 [M + H]$^+$. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{26}N_2O_2S$ • HCl • 0,2 H_2O: C, 66,45; H, 5,78; N, 5,743; S, 6,54. Encontrado: C, 66,20; H, 6,23; N, 5,37; S, 6,13.

Ejemplo X-1: *N*-[3-(5-Bromo-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-*t*-butil-4-hidroxi-benzamida



(a) A una solución de 156 mg (1,43 mmol) de 3-aminofenol en DMF a 0 °C se le agregaron 115 mg (2,86 mmol) de una dispersión de 60% de hidruro sódico en aceite mineral. Después de 45 minutos, se le agregó una suspensión de 380 mg (1,57 mmol) de clorhidrato de 5-bromo-3-clorometilpiridina, **X-1a**, la cual había sido preparada de acuerdo al procedimiento detallado en el paso (c) del Ejemplo K-1, con 5-bromo-3-(hidroximetil)piridina (Hamel, P. et al., *J. Med. Chem.*, 40, 2866-2875 (1997)), en DMF. Se dejó que la reacción lentamente se fuera calentando hasta llegar a temperatura ambiente por más de 3 horas y a continuación se repartió entre MTBE y cloruro amónico acuoso saturado. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada en presencia de $MgSO_4$, y concentrada. El residuo fue purificado mediante la cromatografía radial con un gradiente de 0 para un 1% de metanol en un 40 % de acetato de etilo/ciclohexano para producir en forma de un aceite transparente, 318 mg de 3-(5-bromo-piridin-3-ilmetoxi)anilina, **X-1b**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,64

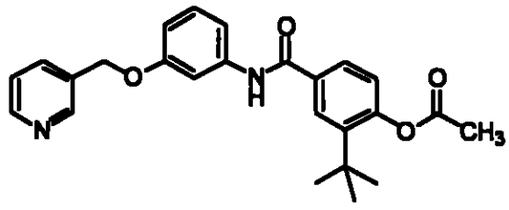
(d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,10 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 6,91 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,17-6,22 (m, 3H), 5,10 (br s, 2H), 5,06 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 279/281 $[M + H]^+$.

(b) A una solución de 280 mg (1,0 mmol) de 3-(5-bromo-piridin-3-ilmetoxi)anilina, **X-1b**, en diclorometano (10 mL) se le agregaron consecutivamente 326 mg (1,0 mmol) de cloruro de 3-*t*-butil-4-(*t*-butil-dimetilsilaniloxi)-benzoilo, **X-1c**, (Trova, M. P. et al., *J. Med. Chem.*, 36, 580-590 (1993)) y trietilamina (0,15 mL, 1,1 mmol). La solución transparente resultante fue agitada durante 18 horas a temperatura ambiente y posteriormente el solvente se extrajo bajo presión reducida. La mezcla de reacción fue tratada con un 5% de bicarbonato sódico (100 mL) y fue extraída con un 10% de isopropanol/cloroformo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (50 mL), secados en presencia de sulfato magnésico, filtrados, y posteriormente concentrados bajo presión reducida para producir un sólido blancuzco (569 mg). El producto bruto se purificó mediante la cromatografía radial sobre gel de sílice utilizando 1-2% de metanol/diclorometano para producir, en forma de un sólido blanco, *N*-[3-(5-bromo-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-*t*-butil-4-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-benzamida, **X-1d**, (456 mg, 80%): HPLC R_t = 20,6 min.; TLC R_f = 0,8 (4% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,53-8,51 (m, 2H), 8,00 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,56 (dd, 1H, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,41 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,09 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,60 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 5,00 (s, 2H), 1,23 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,20 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 569/571 $[M + H]^+$.

(c) A una solución de 100 mg (0,18 mmol) de *N*-[3-(5-bromo-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-*t*-butil-4-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-benzamida, **X-1d**, en THF (7 mL) a 0 °C se le

agregaron 1,0 M de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (0,27 mL, 0,27 mmol). La mezcla de reacción de color ligeramente amarillo fue llevada a temperatura ambiente durante varias horas y a continuación fue agitada durante 15 horas adicionales. La mezcla de reacción de apariencia turbia fue concentrada bajo presión reducida produciendo de esta manera un aceite transparente. Se purificó el producto bruto mediante la cromatografía radial sobre gel de sílice utilizando un 2-4% de metanol/diclorometano para producir en forma de un sólido blanco, *N*-[3-(5-bromo-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-*t*-butil-4-hidroxi-benzamida, **X-1**, (75 mg, 91%): mp 105-111 °C; HPLC R_t = 14,7 min.; TLC R_f = 0,4 (4% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,74-8,72 (m, 2H), 8,21 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,61 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,29 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,79 (dd, 1H, J = 7,8, 2,1 Hz), 5,20 (s, 2H), 1,43 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 166,1, 159,5, 158,4, 150,1, 147,9, 141,2, 138,3, 135,4, 135,3, 129,7, 127,2, 127,1, 125,4, 120,5, 115,9, 113,5, 109,9, 107,2, 66,3, 34,8, 29,5; MS (ESI) *m/z* 455/457 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{23}H_{23}BrN_2O_3$: C, 60,67; H, 5,09; Br, 17,55; N, 6,15. Encontrado: C, 60,63; H, 5,24; Br, 17,69; N, 6,01.

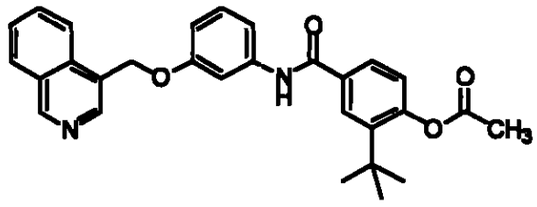
Ejemplo X-2: 4-Acetoxi-3-*t*-butil-*N*-[3-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-benzamida



El Ejemplo X-2 fue preparado a partir de 3-(piridin-3-ilmetoxi)anilina, **X-2a**, preparado de clorhidrato de 3-picolilcloruro y de 3-hidroxianilina según se describe en el paso (a)

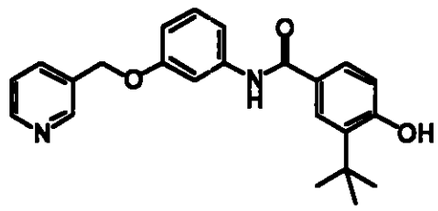
del Ejemplo X-1, y de ácido 4-acetoxi-3-*t*-butilbenzoico, **W-1a**, de acuerdo al procedimiento detallado en el paso (c) del Ejemplo W-1: mp 58-62 °C; HPLC R_t = 14,4 min.; TLC R_f = 0,3 (4% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 7,91-7,80 (m, 3H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,46-7,21 (m, 4H), 6,81-6,78 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,36 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 419 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{25}H_{26}N_2O_4 \cdot 0{,}4\ H_2O$: C, 70,53; H, 6,35; N, 6,58. Encontrado: C, 70,87; H, 6,28; N, 6,59.

Ejemplo X-3: 4-Acetoxi-3-*t*-butil-*N*-[3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-benzamida



El Ejemplo X-3 fue preparado a partir de 3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)anilina, preparado de clorhidrato de 4-clorometilisoquinolina, **K-1c**, y de 3-hidroxianilina según se describe en el paso (a) del Ejemplo X-1, y del ácido 4-acetoxi-3-*t*-butilbenzoico, **W-1a**, de acuerdo al procedimiento detallado en el paso (c) del Ejemplo W-1: mp 83-86 °C; HPLC R_t = 15,6 min.; TLC R_f = 0,3 (1% metanol/ diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,91-7,73 (m, 4H), 6,60 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,30 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,90 (dd, 1H, J = 7,6, 2,2 Hz), 5,56 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 469 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{29}H_{28}N_2O_4 \cdot 0{,}2\ H_2O$: C, 73,77; H, 6,06; N, 5,93. Encontrado: C, 73,46; H, 6,38; N, 5,82.

Ejemplo X-4: 3-*t*-Butil-4-hidroxi-*N*-[3-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-benzamida

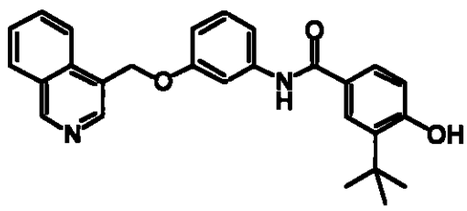


El Ejemplo X-4 fue preparado de 4-acetoxi-3-*t*-butil-*N*-[3-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-benzamida, **X-2**, de manera similar a la detallada en el paso (d) del Ejemplo W-1: mp 104-107 °C; HPLC R_t = 13,6 min; TLC R_f = 0,5 (5% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,07 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,24 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,77-6,74 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 1,40 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 166,1, 159,5, 158,6, 149,5, 149,4, 141,2, 136,0, 135,4, 133,0, 130,0, 127,2, 127,1, 125,4, 124,0, 115,9, 113,3, 109,9, 107,2, 67,2, 34,5, 29,5; MS (ESI) *m/z* 375 $[M - H]^-$.

Calculado analíticamente para $C_{23}H_{24}N_2O_3 \cdot 0,5$ MTBE: C, 72,83; H, 7,19; N, 6,66.

Encontrado: C, 72,61; H, 7,12; N, 6,66.

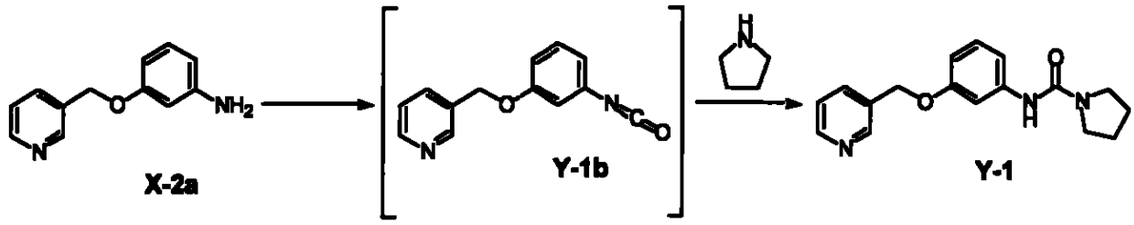
Ejemplo X-5: 3-*t*-Butil-4-hidroxi-*N*-[3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)-fenil]-benzamida



El Ejemplo X-5 fue preparado de 4-acetoxi-3-*t*-butil-*N*-[3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-benzamida, **X-3**, de manera similar a la detallada en el paso (d) del Ejemplo W-1: HPLC R_t = 14,8 min; TLC R_f = 0,4 (4% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,09 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,13

(d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,90-8,86 (m, 1H), 7,78-7,59 (m, 4H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,26 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,85 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 5,54 (s, 2H), 1,38 (s, 9H); HRMS (FAB) calculado para $C_{27}H_{26}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 427,2022, encontrado 427,2020.

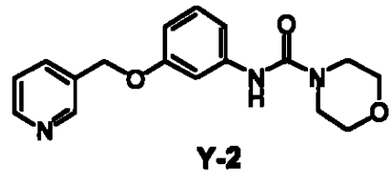
Ejemplo Y-1: 1-[3-(piridin-3-ilmetoxi)fenilcarbamoil]pirrolidina



Una solución de 100 mg (0,50 mmol) de 3-(piridin-3-ilmetoxi)anilina, **X-2a**, y de 0,076 mL (0,55 mmol) de trietilamina en 2 mL de diclorometano fue agregada por gotas a una solución de trifosgeno (54 mg, 0,18 mmol) en 2 mL de diclorometano. Después de 20 minutos, se le agregó a la mezcla de reacción una solución de pirrolidina (0,042 mL) y de trietilamina (0,076 mL) en 2 mL de diclorometano. Al cabo de 2 horas, la reacción se repartió entre el diclorometano y un 5% de bicarbonato sódico acuoso. A continuación la capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, y secada en presencia de $MgSO_4$ y finalmente concentrada. El residuo fue purificado mediante la cromatografía radial utilizando un gradiente de 0 para un 2% de metanol en 1:1 acetato de etilo:ciclohexano para producir, en forma de un sólido blanco, 81 mg (55%) de 1-[3-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilcarbamoil]pirrolidina, **Y-1**: mp 138-140 °C; HPLC R_t = 9,7 min.; TLC R_f = 0,3 (5% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz), 8,54 (dd, 1H, *J* = 4,7, 1,5 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,35-7,34 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 6,61-6,58 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,40-3,31 (m, 4H), 1,87-1,83 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 158,5, 154,1, 149,4, 149,3, 142,3, 135,9,

133,1, 129,4, 123,9, 112,4, 108,0, 106,3, 67,1, 46,0, 25,4; MS (ESI) *m/z* 298 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{17}H_{19}N_3O_2$: C, 68,67; H, 6,44; N, 14,13. Encontrado: C, 68,41; H, 6,50; N, 13,89.

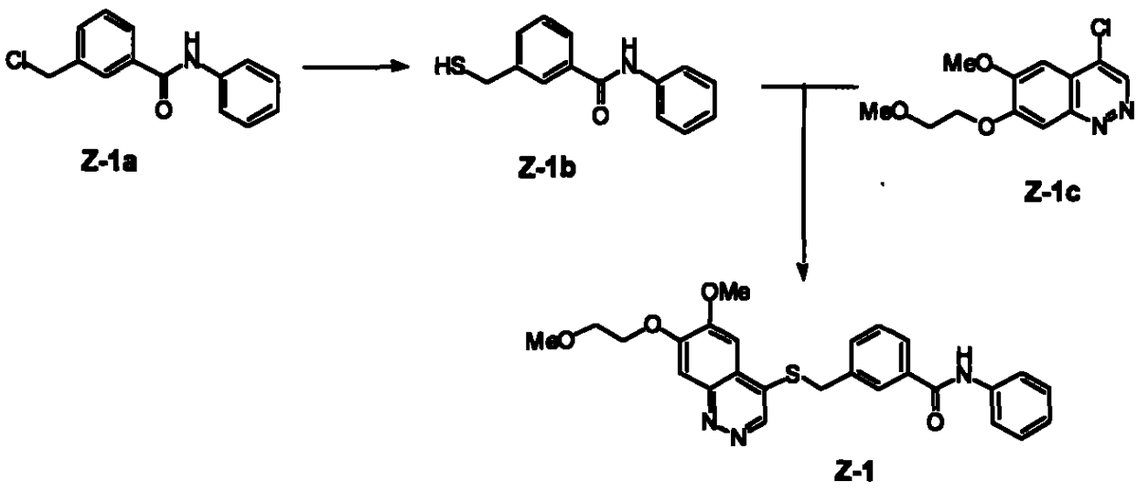
Ejemplo Y-2: 4-[3-(piridin-3-ilmetoxi)fenilcarbamoil]morfolina



Y-2

El Ejemplo Y-2 fue preparado de manera similar a la detallada en el Ejemplo Y-1, con la excepción de que se utilizó morfolina en lugar de pirrolidina: mp 58-62 °C; HPLC R_t = 8,7 min.; TLC R_f = 0,3 (5% metanol/cloruro de metileno); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,84 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,63 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,16 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,65-6,63 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,60 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 3,42 (t, 4H, J = 4,5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 157,7, 155,0, 143,8, 141,9, 141,1, 136,9, 129,2, 126,8, 112,6, 108,0, 106,2, 66,0, 65,4, 44,2; MS (ESI) *m/z* 314 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{17}H_{19}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 0{,}3\ H_2O$: C, 57,48; H, 5,85; Cl, 9,98; N, 11,83. Encontrado: C, 57,05; H, 5,83; Cl, 9,99; N, 11,50.

Ejemplo Z-1: 3-[{6-Metoxi-7-(2-metoxietoxi)cinnolin-4-il}sulfanilmetil]-*N*-fenil-benzamida



(a) A una solución de 0,30 g (1,33 mmol) de 3-(clorometil)-N-fenilbenzamida, **Z-1a**, preparada de manera similar a la detallada en el paso (a) del Ejemplo A-1, en 6 mL de etanol, se le agregaron 0,20 g (2,65 mmol) de tiourea y posteriormente la mezcla fue calentada hasta llegar a los 80 °C. Después de 3 horas, se le agregaron 1,0 mL (3 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y se continuó calentando a 80 °C. Al cabo de 2,5 horas adicionales, la reacción fue enfriada hasta llegar a temperatura ambiente y se le añadieron 10 mL de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa acuosa se neutralizó con una solución acuosa de 1N HCl extrayéndose una vez más con el acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, secadas en presencia de sulfato sódico, y finalmente concentradas. El residuo fue purificado mediante la cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con un gradiente de un 15% para un 30% de acetato de etilo en hexano, para producir 174 mg de 3-(mercaptometil)-N-fenilbenzamida, **Z-1b**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (s, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,40, (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 3,80 (d, 2H), 1,83 (t, 1H).

(b) A una solución de 50 mg (0,186 mmol) de 4-cloro-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)cinolina, **Z-1c**, (PCT aplicación WO 97/34876, p.51) y de 42,5 mg (0,189 mmol) de 3-(mercaptometil)-N-fenilbenzamida, **Z-1b**, en 1,2 mL de isopropanol se le agregaron 12,3 mg de hidróxido potásico en 1,2 mL de etanol. La mezcla fue calentada hasta llegar a los 40 °C durante 45 minutos, y después se dejó enfriar hasta llegar a temperatura ambiente. A través de la filtración se recolectó el precipitado y después se secó al aire para producir 44,7 mg (47%) de 3-[{6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)cinnolin-4-il}sulfanilmetil]-*N*-fenil-benzamida, **Z-1**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ10,29 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,76 (m, 4H), 7,54 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,32 (s, 3H). MSESI $^{(+)}$: $M+H^+$ 476, $M+Na^+$ 498, $M+K^+$ 514.

La actividad de los compuestos de los ejemplos detallados arriba podrá ser examinada de la manera descrita a continuación.

PRUEBAS BIOLÓGICAS: ENSAYOS DE ENZIMA

La estimulación de la proliferación celular ocasionada por los factores de crecimiento como lo son entre otros el VEFG, FGF, es dependiente de la inducción de autofosforilación de cada una de las tirosinas cinasas de sus respectivos receptores. Por lo tanto, la habilidad de un inhibidor de la proteína cinasa para bloquear la proliferación celular inducida por estos factores de crecimiento se encuentra directamente correlacionada con su habilidad para bloquear la autofosforilación del receptor. Las siguientes preparaciones fueron diseñadas con el fin de medir la actividad de inhibición de la proteína cinasa de los compuestos.

Preparación VEGF-R2 del Ensayo: Una preparación (VEGF-R2Δ50) del dominio citosólico del receptor del factor de crecimiento 2 humano vasculo endotelial (VEGF-R2) el cual carece de 50 residuos centrales de los 68 residuos del dominio de inserción cinasa, fue expresado en un sistema baculovirus/células de insecto. De los 1356 residuos del VEGF-R2 de largo completo, el VEGF-R2Δ50 contiene los residuos 806-939 y 990-1171, al igual que un punto de mutación (E990V) dentro del dominio de inserción de la cinasa relativo al VEGF-R2 de clase natural. La autofosforilación de la preparación purificada se llevó a cabo por medio de la incubación de la enzima a una concentración de 4 μM en presencia de 3 mM de ATP y de 40 de mM $MgCl_2$ en 100 mM de Hepes, pH 7,5, con un contenido de un 5% de glicero y 5 mM de DTT, a 4 °C durante 2 horas. Al término de la autofosforilación, esta preparación demostró poseer en esencia una actividad catalítica equivalente a la de la preparación del dominio de cinasa autofosforilado de clase natural. Véase Parast et al., *Biochemistry*, 37, 16788-16801 (1998).

Preparación FGF-R1 del Ensayo: El dominio cinasa intracelular del FGF-R1 humano se expresó mediante la utilización de un sistema de expresión con baculovirus como vector comenzando a partir del residuo de metionina endógeno 456, hasta el glutamato 766, según el sistema de enumeración de Mohammadi et al., *Mol. Cell. Biol.*, 16, 977-989 (1996). Además, la preparación también cuenta con las 3 siguientes sustituciones de aminoácido: L457V, C488A, y C584S.

Preparación LCK del Ensayo: La tirosina cinasa LCK se manifestó en las células de insectos como una supresión N-terminal empezando por el residuo de aminoácido 223,

hasta el final de la proteína en el residuo 509, con las dos siguientes sustituciones de aminoácido en los

N-terminales: P233M y C224D.

Preparación CHK-1 del Ensayo: La CHK-1 completamente humana del extremo C-terminal con marcadores His CHK-1 (FL-CHK-1) se expresó mediante el uso del sistema baculovirus/células de insecto. Su contenido es de 6 residuos de histidina (6 x His-tag) ubicados en el extremo C-terminal de la CHK-1 humana de 476 aminoácidos. La proteína se purifico mediante las técnicas de cromatografía convencionales.

Preparación CDK2/Ciclina A del Ensayo: El CDK2 fue purificado utilizando la metodología encontrada bajo la publicación (Rosenblatt et al., *J. Mol. Biol.*, 230, 1317-1319 (1993)), a partir de células de insectos previamente infectadas con un vector de expresión con baculovirus. La ciclina A fue purificada de las células *E. coli*, lo cual expresó la ciclina A recombinante de largo completo, y se generó una preparación de ciclina A truncada a través de proteolisis limitada, y a continuación fue purificada de la manera detallada anteriormente (Jeffrey et al., *Nature*, 376, 313-320 (1995)).

Preparación CDK4/Ciclina D del Ensayo: Un complejo CDK4 humano y de ciclina D3, o un complejo ciclina D1 y una proteína de fusión del CDK4 humano y glutatión-S-transferasa (GST-CDK4), fue purificado a partir de las células de los insectos que habían sido coinfectadas con los vectores de expresión con baculovirus correspondientes, mediante las técnicas cromatográficas tradicionales utilizadas en la bioquímica.

Preparación TEK del Ensayo: El dominio cinasa intracelular (residuos 775 a 1124, con presencia de metionina en el extremo N-terminal) del TEK/Tie-2 humano fue

expresado utilizando el sistema de expresión con baculovirus como vector. Para los fines de este ensayo, la enzima fue autofosforilada antes de ser empleada mediante la incubación de la misma durante una noche a 4 °C, a una concentración enzimática de 10 μM , con 4 mM de ATP, 40 mM de $MgCl_2$, y 5 mM de DTT en un tampón Hepes de 200 mM a un ph de 7,5, en 90:10 agua:glicero.

Ensayo VEGF-R2

Ensayo de Acoplamiento Espectrofotométrico (FLVK-P)

La producción del ADP a partir de ATP, que acompaña la transferencia del fosforilo, fue acoplada a la oxidación del NADH utilizando fosfoenol piruvato (PEP) y a un sistema con piruvato cinasa (PK) y láctico deshidrogenasa (LDH). La oxidación de NADH fue monitorizada mediante el seguimiento de la disminución de la absorbancia a 340 nm (e_{340} = 6,22 cm^{-1} mM^{-1}) con un espectrofotómetro Beckman DU 650. Las condiciones de ensayo para el VEGF-R2Δ50 fosforilado (indicado en las tablas a continuación bajo FLVK-P) fueron las siguientes: 1 mM de PEP; 250 μM de NADH; 50 unidades de LDH/mL; 20 unidades de PK/mL; 5 mM de DTT; 5,1 mM de poli(E_4Y_1); 1 mM de ATP; y 25 mM de $MgCl_2$ en 200 mM de Hepes, pH a 7,5. Las condiciones de ensayo para VEGF-R2Δ50 no fosforilado(indicado en las tablas bajo FLVK) fueron las siguientes: 1 mM de PEP; 250 μM de NADH; 50 unidades de LDH/mL; 20 unidades de PK/mL; 5 mM de DTT; 20 mM de poli(E_4Y_1); 3 mM de ATP; y 60 mM de $MgCl_2$ y 2 mM de $MnCl_2$ en 200 mM de Hepes, pH a 7,5. Los ensayos se iniciaron con, de 5 a 40 nM de enzima. Los valores K_i fueron determinados al medirse la actividad de enzima ante la presencia de diversas concentraciones de los compuestos de prueba. Los datos fueron analizados con el software Enzyme Kinetic and Kaleidagraph.

Ensayo ELISA

La formación de fosfogastrina fue monitorizada usándose como sustrato, péptido gastrina biotinilado (1-17). La fosfogastrina biotinilada fue inmovilizada mediante el uso de placas de microtitulación de 96 pocillos recubiertas de estreptavidina y a continuación por la detección con el uso del anticuerpo anti-fosfotirosina conjugado con la peroxidasa de rábano. La actividad de la peroxidasa de rábano fue controlada con 2,2'-azino-di-[3-etilbenzatiazolina sulfonato(6)] sal de diamonio (ABTS). Las soluciones clásicas de ensayo contienen: 2 μM de péptido gastrina biotinilado; 5 mM de DTT; 20 μM de ATP; 26 mM de $MgCl_2$; y 2 mM de $MnCl_2$ en 200 de mM Hepes, pH 7,5. El ensayo se inició con 0,8 nM de VEGF-R2Δ50 fosforilado. El ensayo de la actividad de la peroxidasa de rábano se llevó a cabo utilizando ABTS, 10 mM. La reacción de peroxidasa de rábano fue apagada al agregársele el ácido (H_2SO_4), y a continuación se llevo a cabo la lectura de absorbancia a 405 nm. Los valores K_i fueron determinados al medirse la actividad de la enzima ante la presencia de diversas concentraciones de los compuestos de prueba. Los datos fueron analizados con el software Enzyme Kinetic and Kaleidagraph.

Ensayo FGF-R

El ensayo espectrofotométrico se llevó a cabo de la manera detallada anteriormente para el ensayo VEGF-R2, a excepción de los siguientes cambios en concentración: FGF-R = 50 nM, ATP = 2 mM, y poli(E4Y1)=15 mM.

Ensayo LCK

El ensayo espectrofotométrico se llevó a cabo de la manera detallada anteriormente para el ensayo VEGF-R2, a excepción de los siguientes cambios en concentración: LCK = 60 nM, $MgCl_2$ = 40 nM, poli(E4Y1) = 20 mM.

Ensayo CHK-1

La producción de ADP a partir de ATP que acompaña el transferimiento del fosforilo al sustrato péptido sintético Syntide-2 (PLARTLSVAGLPGKK), se acopló a la oxidación de NADH mediante el uso de fosfoenolpiruvato (PEP) a través de las acciones del piruvato cinasa (PK) y del láctico deshidrogenasa (LDH). La oxidación del NADH fue controlada mediante el seguimiento de la reducción de la absorbancia a 340 nm (ϵ340=6,22 cm^{-1} mM^{-1}) utilizando un espectrofotómetro HP8452. El contenido de las soluciones de reacción clásicas es el siguiente: 4 mN de PEP; 0,15 mM de NADH; 28 unidades de LDH/ml; 16 unidades de PK/ml; 3 mM de DTT; 0,125 mM de Syntide-2; 0,15 mM de ATP; 25 mM de $MgCl_2$ en 50 mM de TRIS, pH 7,5; y 400 mM de NaCl. Los ensayos se iniciaron con 10 nM de FL-CHK-1. Los valores K_i fueron determinados al medirse la actividad de la enzima ante la presencia de diversas concentraciones de los compuestos de prueba. Los datos fueron analizados con el software Enzyme Kinetic and Kaleidagraph.

Ensayos del CDK2/Ciclina A y CDK4/Ciclina D

La actividad cinasa ciclina dependiente, fue medida a través de la cuantificación de la incorporación enzima catalizadora y tiempo dependiente del fosfato radioactivo a partir del [^{32}P]ATP, hacia un fragmento recombinante de la proteína retinoblastoma. A no ser que se indique lo contrario, los ensayos se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos a un volumen total de 50 µL, en presencia de 10 mM de HEPES (N-[2-hidroxietil]piperazina-N'-[2-ácido etanesulfónico]) (pH 7,4), 10 mM de $MgCl_2$, 25 µM de trifosfato de adenosina (ATP), 1 mg/mL de ovalbumina, 5 µg/mL de leupeptina, 1 mM de ditiotreitol, 10 mM de β-glicerofosfato, 0,1 mM de vanadato sódico, 1 mM de fluoruro sódico, 2,5

mM de ácido etilenoglicol-bis(éter β-aminoetílico)-N,N,N'N'-tetraacético (EGTA), 2% (v/v) de dimetilsulfóxido, y 0,03 - 0,2 μCi [^{32}P]ATP. El sustrato (0,3-0,5 μg) era un fragmento purificado de proteína retinoblastoma recombinante (Rb) (los residuos 386-928 de la proteína retinoblastoma nativa; 62,3 kDa, conteniendo la mayoría de los sitios de fosforilación encontrados en la proteína nativa 106-kDa, al igual que un marcador de seis residuos de histidina para facilitar la purificación). Las reacciones fueron iniciadas con CDK2 (150 nM CDK2/Complejo Ciclina A) o CDK4 (50 nM CDK4/Complejo Ciclina D3), incubadas a 30°C, y al cabo de 20 minutos se terminaron con la adición de ácido etilenodiaminatetraacético (EDTA) a 250 mM. Posteriormente, el sustrato fosforilado fue capturado en una membrana nitrocelulosa con 96 pocillos de filtración múltiple, y mediante repetidos lavados con un 0,85% de ácido fosfórico se logró la extracción de la radioactividad no incorporada. La cuantificación de la radioactividad se logró al exponer ante un Phosphorimager las membranas de nitrocelulosa ya secas. Los valores K_i aparentes fueron medidos mediante el ensayo de la actividad de enzima ante la presencia de diferentes concentraciones de compuestos y al restar la radioactividad de fondo que fue medida en ausencia de enzima. Se midieron para cada enzima los parámetros cinéticos (kcat, Km para ATP) con las condiciones normales del ensayo, mediante la determinación de la dependencia de las tasas iniciales en la concentración de ATP. Los datos fueron ajustados ya sea a una ecuación de inhibición competitiva con un Kaleidagraph (Synergy Software), o se ajustaron a una ecuación de inhibición de fijación firme competitiva usando el software KineTic (BioKin, Ltd.). Los valores K_i para los inhibidores de CDK4 y CDK2 conocidos, concordaron con los valores IC_{50} publicados. La actividad específica del CDK4 demostró ser la misma al complejarse ya sea a una

ciclina D3 de largo completo o a la preparación de Ciclina D3 truncada; ambos complejos también rindieron para los inhibidores seleccionados, valores K_i muy similares.

Ensayo TEK/Tie-2

El ensayo espectrofotométrico se llevó a cabo de la manera detallada anteriormente para el ensayo VEGF-R2, a excepción de los siguientes cambios en concentración: TEK/Tie-2 = 200 nM, $MgCl_2$ = 40 mM, and ATP = 2 mM.

Ensayo de Proliferación de HUVEC

Este ensayo establece la capacidad que un compuesto de prueba tiene para inhibir la proliferación, estimulada por el factor de crecimiento, de las células endoteliales procedentes de la vena umbilical humana ("HUVEC"). Las células HUVEC (pasaje 3-4, Clonetics, Corp.) se descongelaron dentro de un medio de cultivo EGM2 (Clonetics Corp) en matraces T75. Después de 24 horas se le agregaron a los matraces un medio EGM2 nuevo. A los cuatro o cinco días, las células fueron expuestas a otro medio de cultivo (el medio F12K enriquecido con un 10% de suero fetal bovino (FBS), 60 µg/ml de complemento de crecimiento celular endotelial (ECGS), y 0,1 mg/ml de heparina). A partir de entonces, se utilizaron células HUVEC en fase de crecimiento exponencial. De diez a doce mil células HUVEC fueron colocadas en la placa de 96 pocillos en 100 µl del medio de cultivo espeso (descrito anteriormente). Las células se dejaron adherir en este medio por 24 horas. A continuación el medio fue extraído por aspiración y se le agregaron a cada uno de los pocillos 105 µl de un medio de inanición (F12K+1% FBS). Al cabo de 24 horas, a cada pocillo de tratamiento se le agregaron 15 µl del agente de prueba disuelto en un 1% de DMSO en un medio de inanición o el susodicho por sí solo; la

concentración final de DMSO resultó ser de un 0,1%. Una hora más tarde, se le agregaron a todos los pocillos, a excepción de aquellos que contenían controles no tratados, 30 µl de VEGF (30 ng/ml) en un medio de inanición; la concentración final de VEGF fue de 6 ng/ml. La proliferación celular se cuantificó 72 horas más tarde a través de la reducción de colorante MTT, durante lo cual las células fueron expuestas por 4 horas a MTT (Promega Corp.). La reducción de colorante se interrumpió mediante la adición de una solución de interrupción (Promega Corp.) y se determinó en el lector de placas espectrofotométrico de 96 pocillos una absorbancia a 595 λ.

Ensayo de Proliferación de Células Cancerosas (MV522)

El protocolo para la evaluación de la proliferación celular en las células cancerosas es parecido al que se utiliza para las evaluaciones de las células HUVEC. Dos mil células de cáncer pulmonar (línea MV522, adquiridas en American Tissue Cultural Collection) fueron sembradas en un medio de crecimiento (medio RPMI1640 enriquecido con 2 mM de glutamina y un 10% de FBS). Se deja que las células adhieran por lo menos por 1 día, antes de añadirles agentes de prueba y/o otros excipientes. Las células son tratadas simultáneamente con los mismos agentes de prueba utilizados en el ensayo. Después de 72 horas de ser expuestas a los agentes de prueba se cuantifica la proliferación celular mediante el ensayo de reducción de colorante MTT. La duración total del ensayo es de 4 días *versus* los 5 días que toman para las células HUVEC debido a que las células MV522 no se exponen al medio de inanición.

La tabla que se presenta a continuación resume los resultados de las pruebas hechas a los compuestos con los diversos ensayos. En dicha tabla la anotación "% @"

se refiere a la inhibición porcentual en la concentración detallada, "NI" se refiere a la ausencia de inhibición, y "cinética de lenta fijación" indica que la curvatura en la curva de progreso encontrada en el ensayo de enzima impide la determinación de las tasas.

Ejemplo #	FLVK-P Ki(nM)	FLVK Ki (nM)	LCK-P Ki (nM)	CHK-1 Ki (nM)	FGF-P Ki (nM)	CDK2 Ki (nM)	CDK4 Ki (nM)	HUVEC IC50 (nM)	Huvec+ Albúmina IC50 (nM)	MV522 IC50 (μM)	TEK-P (μM)
A-1	785										
A-2	100 μM										
A-3	32	4,5						240		>10	
A-4	13000										
A-5	8,64	1	37% @ 5 μM					270		>10	
A-6	1050										
A-7	26							>700			
A-8	3,36	1,9						740		>10	
B-1	111	25			87,000						
B-10	NI @ 300 μM (ELISA)										
B-11	NI @ 300 μM (ELISA)										
B-12	28							530		>10	
B-13	NI @ 1 mM (ELISA)										
B-14	NI @ 490 μM (ELISA)										
B-15	15,7							120		>10	
B-16	15		9% @ 1 μM					370		>10	
B-17	6,95							>700		>10	
B-18	5,84							130		>10	
B-19	42% @ 1 μM										

B-2	1820										
B-20	26										
B-21	208										
B-22	32% @ 1 µM										
B-23	17% @ 1 µM										
B-24	37										
B-25	26% @ 1 µM										
B-3	406										
B-4	35000										
B-5	11000										
B-6	62% @ 10µM (ELISA)										
B-7	3310										
B-8	NI @ 1 mM (ELISA)										
B-9	17000										
C-1	NI @ 1 mM (ELISA)										
C-2	NI @ 50 µM (ELISA)										
C-3	NI @ 5 µM (ELISA)										
D-1	28							520		>10	
D-2	1640										
D-3	133										
E-1	2,21	1,4	85% @ 5 µM		36% @ 5 µM	23% @ 100 µM	40% @ 100 µM	170	>1000	>10	
E-2	4,79	0,95				>100 µM	>100 µM	55		>10	
F-1	2,36		22% @ 1 µM		11% @ 1 µM			710		>10	
F-2	14,7							650		>10	
F-3	1,01	0,31	84% @ 1 µM		83% @ 1 µM			10		>10	
F-4	cinética de unión lenta	cinética de unión lenta	19% @ 1 µM		18% @ 1 µM			63		2,6	

F-5		0,86	84% @ 1 μM		69% @ 1 μM			4,1	17	1,4	56% @ 1 μM
G-1	0,592		90		81% @ 1 μM			10	435	>10	
G-10	2,6	3	48% @ 1 μM		33% @ 1 μM			5,7	180	5,1	
G-11	0,17	0,11	2,5	7% @ 1 μM	19	NI @ 1 μM	16% @ 1 μM	4,4	64	5,6	
G-2	1,78							120		>10	
G-3	0,197		11,2		91% @ 1 μM			9,8	280	>10	
G-4	0,79	0,1	72		77% @ 1 μM			16		>10	
G-5	1,86	0,35	69		68% @ 1 μM			8,4		>10	
G-6	1,98		65		74% @ 1 μM			12	59	10	
G-7	0,65	0,25	27		23			17	190	>10	14% @ 1 μM
G-8	0,73	0,035	5,8		20			12	114	8,7	62% @ 1 μM
G-9		2,5									
H-1	1,19	0,19	41% @ 1 μM		83% @ 1 μM			27		>10	
I-1	8,84							220		>10	
I-2	16% @ 1 μM										
J-1		1,6	38% @ 1 μM		61% @ 1 μM			37			
J-2		0,68	10,5		57			26	180	>10	17% @ 1 μM
J-3		0,92	44% @ 1 μM		54% @ 1 μM			50			
K-1	1,46	1,6	59		79% @ 1 μM			40	>1000	10	
K-10	2,19	0,23	57,7	8% @ 1 μM	26	12% @ 1 μM	17% @ 1 μM	12		4,6	
K-11	3,49		82% @ 1 μM		59% @ 1 μM			37		8,1	
K-12	2,96		48% @ 1 μM		70% @ 1 μM			27		4,7	
K-2	138										
K-3	1,66	3,4		26,000	NI @ 150 μM			430		>10	
K-4	64							380		>10	
K-5	1270										
K-6	200				NI @ 1 mM						
K-7	122										

K-8	707										
K-9	109	10			NI @ 600 µM						
L-1		3% @ 50 nM									
M-1	52										
N-1	3,74	1,3	160	10% @ 1 µM	12% @ 1 µM	18% @ 1 µM	19% @ 1 µM	38	>1000	>10	
N-2		8% @ 50 nM						>100		>10	
O-1		5,5						>300		<3	
O-2		13% @ 50 nM									
O-3		5,8									
P-1	4% @ 50 nM										
Q-1	17% @ 50 nM							100-300			
R-1	49% @ 50 nM										
R-10	12,1	6,9	23% @ 1 µM					28		>10	
R-11		unión lenta 59% @ 50 nM	59% @ 1 µM		30% @ 1 µM			31			
R-12		4,4	45% @ 1 µM		62% @ 1µM			15		5,9	
R-13		16,5	5% @ 1 µM		7% @ 1 µM			19	120	1,8	
R-14		3,4	87% @ 1 µM		96% @ 1 µM			14	345	5,7	
R-15		8,8	26% @ 1 µM		41% @ 1 µM			36	130	3,1	
R-16		2,3						13		5,6	
R-17		7,4						32			
R-18		3,1						18		>10	
R-19		13,9						64		1,7	
R-2	2,53							110		0,43	
R-20		19% @ 50 nM						155		2,6	
R-3	67% @ 5 µM							50		9,7	
R-4	9,93	2,4	28% @ 1 µM					88		9,9	
R-5	11,2	1,7						89		10	
R-6	16% 5 µM										

R-7	325										
R-8	4% @ 5 μM										
R-9	9% @ 1 μM										
S-1	2% @ 1 μM										
S-2	28% @ 1 μM										
S-3	8,7	0,76						180			
S-4	20% @ 50 nM							>300			
S-5	4,2							>300			
S-6	6% @ 50 nM										
S-7		19% @ 50 nM						>300			
S-8		1,4									
T-1	13,6										
U-1	68										
U-2	12,4							100		>10	
V-1		2									
V-2	13							180		10	
V-3	42% @ 1 μM										
V-4		0,045	22% @ 1 μM		37% @ 1 μM			27	>1000		40% @ 1 μM
V-5		1,4									
V-6		12% @ 50 nM									
V-7		2,6									
V-8		0% @ 50 nM									
V-9		22									
V-10		16% @ 50 μM									
V-11		18% @ 50 nM									
V-12		18% @ 50 nM									
V-13		17% @ 50 nM									
W-1		0,12	88% @ 1 μM		67% @ 1 μM			23			
W-2		1,5	19% @ 1 μM		18% @ 1 μM			120			
W-3		0,7	65% @ 1 μM		56% @ 1 μM			220			

X-1		1,5	59% @ 1 μM		28% @ 1 μM			27	330		
X-2		9,1									
X-3		2,2						30-100		4,6	
X-4		4,1	11% @ 1 μM		11% @ 1 μM			71	>1000	6,1	
X-5		1,3						29		3,7	
Y-1		6% @ 50 nM						>700			
Y-2		NI @ 50 nM									
Z-1	NI @ 5 μM										

Los compuestos de los ejemplos detallados arriba pueden ser formulados para crear composiciones farmacéuticas de acuerdo a los ejemplos generales mencionados a continuación.

Ejemplo 1: Composición Parenteral

Con el fin de preparar una composición farmacéutica parenteral adecuada para la administración vía inyección, 100 mg de una sal soluble en agua de un compuesto de la Fórmula I se disuelven en DMSO y a continuación se mezclan con 10 mL de salino estéril en un 0,9%. La mezcla se incorpora dentro de una unidad de dosificación adecuada para la administración vía inyección.

Ejemplo 2: Composición Oral

Con el fin de preparar una composición para la administración oral, se mezclan 100 mg de un compuesto de la Fórmula I con 750 mg de lactosa. La mezcla se incorpora dentro de una unidad de dosificación adecuada para ser administrada por vía oral, como lo es por ejemplo una cápsula de gel firme.

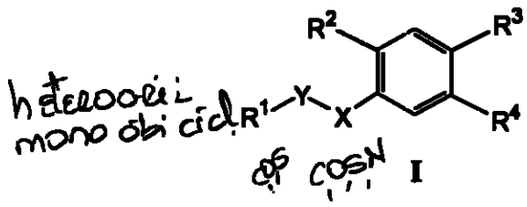
Cabe mencionar que la descripción aquí mencionada sirve de ejemplo y es explicatoria en naturaleza, además, se efectúa con la intención de ilustrar la invención

y sus expresiones. A través de la experimentación rutinaria, las personas capacitadas en el campo podrán reconocer las modificaciones y variaciones aparentes que podrán ser efectuadas sin alejarse del espíritu de la invención. Por lo tanto, la intención de la invención es que esta no se defina por la descripción mencionada arriba, sino que por las siguientes afirmaciones y sus equivalentes.

AFIRMACIONES

Se afirma lo siguiente:

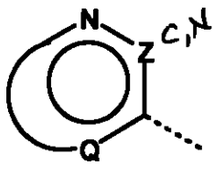
1. Un compuesto de la Fórmula I:



I

en donde:

R^1 es una fracción de la fórmula



donde

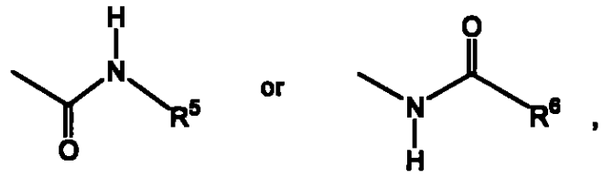
Z es CH o NH, y Q es una fracción, de manera que R^1 es un heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido o no sustituido el cual contiene por lo menos dos átomos de carbono en el sistema anular del heteroarilo;

X es seleccionado a partir de CH_2, O, S, y NH;

Y es seleccionado a partir de CH_2, O, y S, siempre y cuando por lo menos uno de los X e Y es CH_2, o que X e Y juntos con el enlace encontrado allí mismo formen un ciclopropilo;

R^2 y R^3 son independientemente seleccionados a partir del hidrógeno, metilo, halógeno, trifluorometilo, y del ciano; y

R^4 es

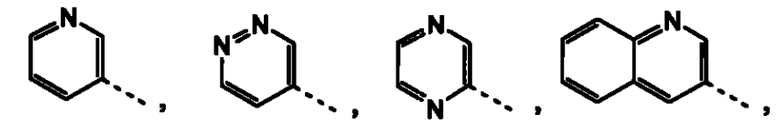


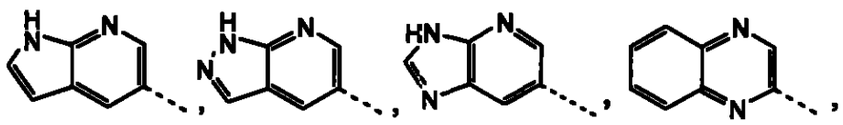
donde R^5 es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, O-R^7, NR^8R^9, alquilo C_1-C_8 o un grupo heterocicloalquilo monocíclico, sustituido o no sustituido; R^6 es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquenil, O-R^7, C(O)R^7, NR^8R^9, alquilo C_2-C_8 o un grupo heterocicloalquilo monocíclico, sustituido o no sustituido; donde R^7 es un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido o no sustituido; R^8 es un hidrógeno o un alquilo, sustituido o no sustituido; y R^9 es un alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, sustituido o no sustituido;

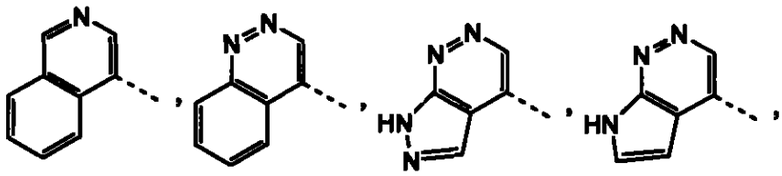
o un profármaco farmacéuticamente aceptado, un metabolito farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptada.

2. Un compuesto de la Fórmula I, en donde:

R^1 es un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado a partir de:







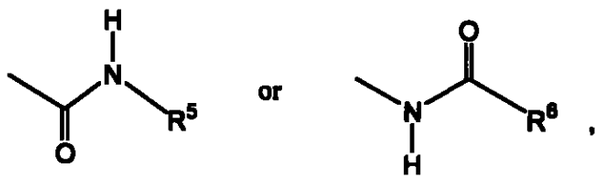


X es seleccionado a partir de CH_2, O, y S;

Y es seleccionado a partir de CH_2 y S, siempre y cuando por lo menos uno de los X e Y es CH_2;

R^2 y R^3 son independientemente seleccionados a partir del hidrógeno, metilo, flúor, y cloro, y

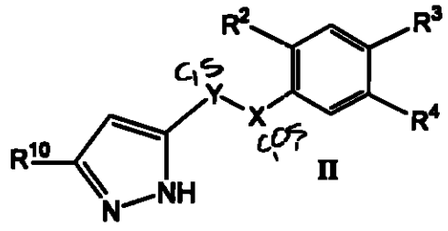
R^4 es



donde R^5 es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, O-R^7, NR^8R^9, alquilo C_1-C_8, o un grupo heterocicloalquilo monocíclico, sustituido o no sustituido; R^6 es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquenil, O-R^7, C(O)R^7, NR^8R^9, alquilo C_2-C_8, o grupo heterocicloalquilo monocíclico, sustituido o no sustituido; donde R^7 es un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, sustituido o no sustituido; R^8 es un hidrógeno o un alquilo sustituido o no sustituido; y R^9 es un alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

o un profármaco farmacéuticamente aceptado, un metabolito farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptada.

3. Un compuesto de la Fórmula II: No depende de Reivindicación 1



II

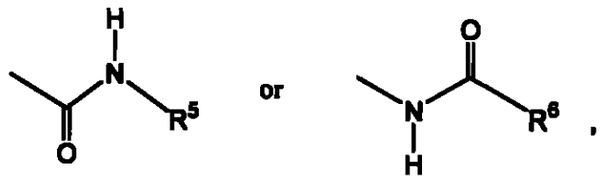
en donde:

X es seleccionado a partir de CH_2, O, y S;

Y es seleccionado a partir de CH_2 y S, siempre y cuando por lo menos uno de los X e Y es CH_2;

R^2 y R^3 son independientemente seleccionados del hidrógeno, metilo, flúor, y cloro;

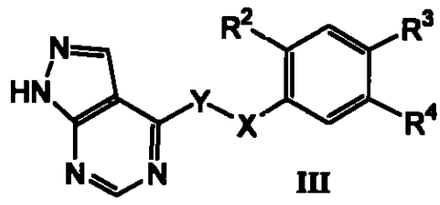
R^4 es



donde R^5 y R^6 son cada uno independientemente un arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; y R^{10} es un alquenil, arilo, heteroarilo, o HNR^9 sustituido o no sustituido; donde R^9 es un alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

o un profármaco farmacéuticamente aceptado, un metabolito farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptada.

4. Un compuesto de la Fórmula III:



III

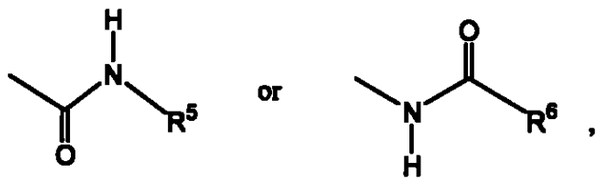
en donde:

X es seleccionado a partir de CH_2, O, S, y NH;

Y es seleccionado a partir de CH_2, O, y S, siempre y cuando por los menos uno de los X e Y es CH_2, o que X e Y junto con el enlace encontrado allí mismo formen un ciclopropilo;

R^2 y R^3 son independientemente seleccionados a partir del hidrógeno, metilo, halógeno, trifluorometilo y ciano; y

R^4 es



donde R^5 es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, O-R^7, NR^8R^9, alquilo C_1-C_8, o grupo heterocicloalquilo monocíclico, sustituido o no sustituido; R^6 es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquenil, O-R^7, C(O)R^7, NR^8R^9, alquilo C_2-C_8, o grupo heterocicloalquilo monocíclico, sustituido o no sustituido; donde R^7 es un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^8 es un hidrógeno o un alquilo sustituido o no sustituido; y R^9 es un alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

o un profármaco farmacéuticamente aceptado, un metabolito farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptada.

5. Un compuesto de acuerdo a la afirmación 4, en donde:

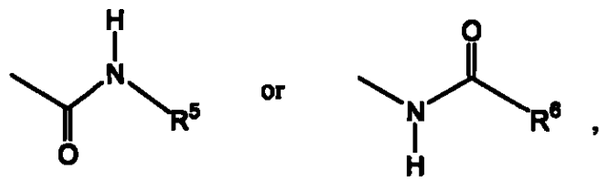
X es seleccionado a partir de CH_2, O, y S;

Y es seleccionado a partir de CH_2 y S, siempre y cuando por lo menos uno de los X e Y es CH_2;

R^2 y R^3 son independientemente seleccionados a partir del hidrógeno, metilo, flúor, y cloro; y

R^4 es

240



donde R^5 y R^6 son cada uno independientemente un arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido.

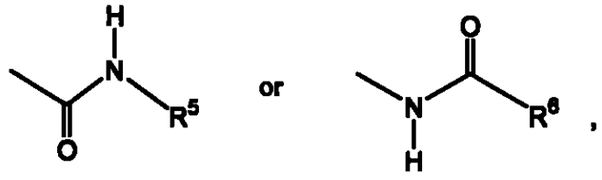
6. Un compuesto de acuerdo a la afirmación 5, en donde:

X es CH_2;

Y es S;

R^2 y R^3 son independientemente seleccionados a partir del hidrógeno, metilo, flúor, y cloro; y

R^4 es



donde R^5 y R^6 son cada uno independientemente un arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido.

7. Una composición farmacéutica que consta de:

(a) una cantidad considerada terapéuticamente eficaz de un compuesto, un profármaco farmacéuticamente aceptado, un metabolito farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptada de la afirmación 1; y

(b) un excipiente, diluyente, o un excipiente líquido farmacéuticamente aceptado.

241

8. Un método para el tratamiento de las enfermedades en los mamíferos en donde la actividad proteína cinasa actúa de mediador, y que consiste en administrarle a un mamífero necesitado una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, un profármaco farmacéuticamente aceptado, un metabolito farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptada según se define en la afirmación 1.

9. Un método de acuerdo a la afirmación 8, en donde la enfermedad del mamífero está asociada al crecimiento tumoral, proliferación celular o angiogénesis.

10. Un método para modular o inhibir la actividad de un receptor de la proteína cinasa, que consiste en poner al receptor cinasa en contacto con una cantidad eficaz de un compuesto, un profármaco farmacéuticamente aceptado, un metabolito farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptada según se define en la afirmación 1.

11. Un método de acuerdo a la afirmación 10, en donde el receptor de la proteína cinasa es un receptor VEGF.

242

ABSTRACTO

Se describen los compuestos de las amidas que modulan y/o inhiben la actividad de ciertas proteínas cinasa. Estos compuestos y las composiciones farmacéuticas que los contienen son capaces de actuar como mediador de la señal de transducción de la tirosina cinasa con el fin de modular y/o inhibir la proliferación celular indeseada. La invención también va dirigida al uso terapéutico o profiláctico de las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, y a los métodos para el tratamiento del cáncer y de otras enfermedades asociadas a la angiogénesis y/o proliferación celular indeseada, tal como lo son la retinopatía diabética, neovascularización del glaucoma, artritis reumatoide, y soriasis, mediante la administración de cantidades eficaces de dichos compuestos.

243

PA 324917

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

November 07, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: ***60/177,059***
FILING DATE: ***January 21, 2000***

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

T. Lawrence

T. LAWRENCE
Certifying Officer

244
JC553 U.S. PTO
60/117059
01/21/99
245

JC605 U.S. PTO
01/21/99

50177705 012199

Attorney's Docket No.: 0073-60-US PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of: Steven Lee Bender, Dilip Bhumralkar, Michael Raymond Collins, Stephan James Cripps, Judith Gail Deal, Mitchell David Nambu, Cynthia Louise Palmer, Zhengwei Peng, Michael David Varney.

For: Compounds and Pharmaceutical Compositions for Inhibiting Protein Kinases, and Methods for their Use

Box Provisional Patent Application
Assistant Commissioner for Patents
Washington, DC 20231

COVER SHEET FOR FILING PROVISIONAL APPLICATION
(37 C.F.R. § 1.51(c)(1))

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 C.F.R. 1.53(c).

The following comprises the information required by 37 C.F.R. § 1.51(c)(1).

1. The names and addresses of the inventors are (37 C.F.R. § 1.51(i) and 37 C.F.R. §1.51(ii)):

Steven Lee Bender
915 Reese Street
Oceanside, California 92054

Dilip Bhumralkar
7502 Charmant Drive #616
San Diego, California 92122

Michael Raymond Collins
16029 Caminito Tomas
San Diego, California 92128

Stephan James Cripps
11056 Pallon Way
San Diego, California 92124

Judith Gail Deal
45370 Zuma Drive
Wildomar, California 92122

245

Mitchell David Nambu
3105 Ducommun Avenue
San Diego, California 92122

Cynthia Louise Palmer
9847 Orgram Drive
La Mesa, California 91941

Zhengwei Peng
13716 Tradition Street
San Diego, California 92128

Michael David Varney
738 Barbara Avenue
Solana Beach, California 92075

The title of the invention is (37 C.F.R. §1.51(iv)):

Compounds and Pharmaceutical Compositions for Inhibiting Protein Kinases, and Methods for their Use

3. The name, registration, and telephone number of the attorney *(if applicable)* is (37 C.F.R. § 1.51(v)):

Name of attorney: Mark J. Pino, Reg. No. 43,858

Tel. (703) 883-3600

☐ A power of attorney accompanies this cover sheet.

4. The docket number used to identify this application (37 C.F.R. §1.51(vi)):

Docket No.: 0073-60-US

5. The correspondence address for this application is (37 C.F.R. §1.51(vii)):

Shanks & Herbert
TransPotomac Plaza
1033 N. Fairfax Street, Suite 306
Alexandria, VA 22314

6. Statement as to whether invention was made by an agency of the U.S. Government or under contract with an agency of the U.S. Government. (37 C.F.R. §1.51(viii)):

This invention was not made by an agency of the United States Government, or under contract with an agency of the United States Government.

60127705.012100

7. Identification of documents accompanying this cover sheet:

A. Documents required by 37 C.F.R. §§ 1.51(c)(2)-(3):

Specification: No. of pages 223
Drawings: No. of sheets 0

B. Additional documents:

☒ Claims No. of claims 11
☐ Power of attorney
☐ Small entity statement
☐ Assignment
☐ Other

8. Fee

The filing fee for this provisional application, as set in 37 C.F.R. § 1.16(k), is $150.00.

9. Fee payment is being made at this time.

☐ Not enclosed

☐ No filing fee is to be paid at this time. (This and the surcharge required by 37 C.F.R. § 1.16(l) can be paid subsequently.)

Enclosed

Total fee enclosed $ 150.00

10. Method of fee payment

☒ Check in the amount of $ 150.00
☐ Charge Account No. , in the amount of $
A duplicate of this Cover Sheet is attached.

Please charge Account No. 50-0822 for any fee deficiency.

Date: January 21, 2000

Mark J. Pino
Reg. No.: 43,858
Tel.: (703) 683-3600

50017705 012100

Attorney Docket No. 0073-60-US

2412-2408

UNITED STATES PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

For

COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR INHIBITING PROTEIN KINASES, AND METHODS FOR THEIR USE

Inventors: Steven Lee Bender

Dilip Bhumralkar

Michael Raymond Collins

Stephan James Cripps

Judith Gail Deal

Mitchell David Nambu

Cynthia Louise Palmer

Zhengwei Peng

Michael David Varney

Agouron Pharmaceuticals, Inc.
(A Warner-Lambert Company)
10350 North Torrey Pines Road
La Jolla, California 92037

248

FIELD OF THE INVENTION

This invention is directed to amide compounds that mediate and/or inhibit the activity of certain protein kinases, and to pharmaceutical compositions containing such compounds. The invention is also directed to the therapeutic or prophylactic use of such compounds and compositions, and to methods of treating cancer as well as other disease states associated with unwanted angiogenesis and/or cellular proliferation, by administering effective amounts of such compounds.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Protein kinases are a family of enzymes that catalyze phosphorylation of the hydroxyl group of specific tyrosine, serine, or threonine residues in proteins. Typically, such phosphorylation dramatically perturbs the function of the protein, and thus protein kinases are pivotal in the regulation of a wide variety of cellular processes, including metabolism, cell proliferation, cell differentiation, and cell survival. Of the many different cellular functions in which the activity of protein kinases is known to be required, some processes represent attractive targets for therapeutic intervention for certain disease states. Two examples are angiogenesis and cell-cycle control, in which protein kinases play a pivotal role; these processes are essential for the growth of solid tumors as well as for other diseases.

Angiogenesis is the mechanism by which new capillaries are formed from existing vessels. When required, the vascular system has the potential to generate new capillary networks in order to maintain the proper functioning of tissues and organs. In the adult, however, angiogenesis is fairly limited, occurring only in the process of wound healing and

neovascularization of the endometrium during menstruation. See Merenmies, J., Parada, L. F., Henkemeyer, M., *Cell Growth & Differentiation*, 8, 3-10 (1997). On the other hand, unwanted angiogenesis is a hallmark of several diseases, such as retinopathies, psoriasis, rheumatoid arthritis, age-related macular degeneneration, and cancer (solid tumors). Folkman, *Nature Med.*, 1, 27-31 (1995). Protein kinases which have been shown to be involved in the angiogenic process include three members of the growth factor receptor tyrosine kinase family: VEGF-R2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, also known as KDR (kinase insert domain receptor) and as FLK-1); FGF-R (fibroblast growth factor receptor); and TEK (also known as Tie-2).

VEGF-R2, which is selectively expressed on endothelial cells, binds the potent angiogenic growth factor VEGF and mediates the subsequent signal transduction through activation of its intracellular kinase activity. Thus, it is expected that direct inhibition of the kinase activity of VEGF-R2 will result in the reduction of angiogenesis even in the presence of exogenous VEGF (see Strawn et al., *Cancer Research*, 56, 3540-3545 (1996)), as has been shown with mutants of VEGF-R2 which fail to mediate signal transduction. Millauer et al., *Cancer Research*, 56, 1615-1620 (1996). Furthermore, VEGF-R2 appears to have no function in the adult beyond that of mediating the angiogenic activity of VEGF. Therefore, a selective inhibitor of the kinase activity of VEGF-R2 would be expected to exhibit little toxicity.

Similarly, FGF-R binds the angiogenic growth factors aFGF and bFGF and mediates subsequent intracellular signal transduction. Recently, it has been suggested that growth factors such as bFGF may play a critical role in inducing angiogenesis in solid tumors that

have reached a certain size. Yoshiji et al., *Cancer Research*, 57, 3924-3928 (1997). Unlike VEGF-R2, however, FGF-R is expressed in a number of different cell types throughout the body and may or may not play important roles in other normal physiological processes in the adult. Nonetheless, systemic administration of a small molecule inhibitor of the kinase activity of FGF-R has been reported to block bFGF-induced angiogenesis in mice without apparent toxicity. Mohammad et al., *EMBO Journal*, 17, 5996-5904 (1998).

TEK (also known as Tie-2) is another receptor tyrosine kinase selectively expressed on endothelial cells which has been shown to play a role in angiogenesis. The binding of the factor angiopoietin-1 results in autophosphorylation of the kinase domain of TEK and results in a signal transduction process which appears to mediate the interaction of endothelial cells with peri-endothelial support cells, thereby facilitating the maturation of newly formed blood vessels. The factor angiopoietin-2, on the other hand, appears to antagonize the action of angiopoietin-1 on TEK and disrupts angiogenesis. Maisonpierre et al., *Science*, 277, 55-60 (1997).

As a result of the above-described developments, it has been proposed to treat angiogenesis by the use of compounds inhibiting the kinase activity of VEGF-R2, FGF-R, and/or TEK. For example, WIPO International Publication No. WO 97/34876 discloses certain cinnoline derivatives that are inhibitors of VEGF-R2, which may be used for the treatment of disease states associated with abnormal angiogenesis and/or increased vascular permeability such as cancer, diabetes, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, arterial restinosis, autoimmune diseases, acute inflammation and ocular diseases with retinal vessel proliferation. Two

documents described hereinafter disclose certain amide derivatives but do not disclose or teach that any of the compounds may be used for modulating or inhibiting the activity of protein kinases: WIPO International Publication No. WO 97/03967; and WIPO International Publication No. WO 96/23783.

In addition to its role in angiogenesis, protein kinases also play a crucial role in cell-cycle control. Uncontrolled cell proliferation is the insignia of cancer. Cell proliferation in response to various stimuli is manifested by a de-regulation of the cell division cycle, the process by which cells multiply and divide. Tumor cells typically have damage to the genes that directly or indirectly regulate progression through the cell division cycle.

Cyclin-dependent kinases (CDKs) are serine-threonine protein kinases that play critical roles in regulating the transitions between different phases of the cell-cycle. See, e.g., the articles compiled in *Science*, 274, 1643-1677 (1996). CDK complexes are formed through association of a regulatory cyclin subunit (e.g., cyclin A, B1, B2, D1, D2, D3, and E) and a catalytic kinase subunit (e.g., cdc2 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5, and CDK6). As the name implies, the CDKs display an absolute dependence on the cyclin subunit in order to phosphorylate their target substrates, and different kinase/cyclin pairs function to regulate progression through specific phases of the cell-cycle.

It is CDK4 complexed to the D cyclins that plays a critical part in initiating the cell-division cycle from a resting or quiescent stage to one in which cells become committed to cell division. This progression is subject to a variety of growth regulatory mechanisms, both negative and positive. Aberrations in this control system, particularly those that affect the function of CDK4, have been implicated in the advancement of cells to the highly

proliferative state characteristic of malignancies, particularly familial melanomas, esophageal carcinomas, and pancreatic cancers. See, e.g., Kamb, *Trends in Genetics*, 11, 136-140 (1995); Kamb et al., *Science*, 264, 436-440 (1994).

The use of compounds as anti-proliferative therapeutic agents that inhibit CDKs is the subject of several patents and publications. For example, U.S. Patent No. 5,621,082 to Xiong et al., discloses nucleic acid encoding an inhibitor of CDK6 and European Patent Publication No. 0 666 270 A2 describes peptides and peptide mimetics that act as inhibitors of CDK1 and CDK2. WIPO International Publication No. WO 97/16447 discloses certain analogs of chromones that are inhibitors of cyclin-dependent kinases, in particular of CDK/cyclin complexes such as CDK4/cyclin D1, which may be used for inhibiting excessive or abnormal cell proliferation, and therefore for treating cancer. WIPO International Publication No. WO 99/21845 describes 4-aminothiazole derivatives that are useful as CDK inhibitors.

There is still a need, however, for small-molecule compounds that may be readily synthesized and are effective in inhibiting one or more CDKs or CDK/cyclin complexes. Because CDK4 may serve as a general activator of cell division in most cells, and complexes of CDK4 and D-type cyclins govern the early G_1 phase of the cell-cycle, there is a need for effective inhibitors of CDK4, and D-type cyclin complexes thereof, for treating one or more types of tumors. Also, the pivotal roles of cyclin E/CDK2 and cyclin B/CDK1 kinases in the G1/S phase and G2/M transitions, respectively offer additional targets for therapeutic intervention in suppressing deregulated cell-cycle progression in cancer.

253 254

Another protein kinase, CHK-1, plays an important role as a checkpoint in cell-cycle progression. Checkpoints are control systems that coordinate cell-cycle progression by influencing the formation, activation and subsequent inactivation of the cyclin-dependent kinases. Checkpoints prevent cell-cycle progression at inappropriate times, maintain the metabolic balance of cells while the cell is arrested, and in some instances can induce apoptosis (programmed cell death) when the requirements of the checkpoint have not been met. See, e.g., O'Connor, *Cancer Surveys*, 29, 151-182 (1997); Nurse, *Cell*, 91, 865-867 (1997); Hartwell et al., *Science*, 266, 1821-1828 (1994); Hartwell et al., *Science*, 246, 629-634 (1989).

One series of checkpoints monitors the integrity of the genome and, upon sensing DNA damage, these "DNA damage checkpoints" block cell-cycle progression in G_1 & G_2 phases, and slow progression through S phase. O'Connor, *Cancer Surveys*, 29, 151-182 (1997); Hartwell et al., *Science*, 266, 1821-1828 (1994). This action enables DNA repair processes to complete their tasks before replication of the genome and subsequent separation of this genetic material into new daughter cells takes place. Importantly, the most commonly mutated gene in human cancer, the p53 tumor suppressor gene, produces a DNA damage checkpoint protein that blocks cell-cycle progression in G_1 phase and/or induces apoptosis (programmed cell death) following DNA damage. Hartwell et al., *Science*, 266, 1821-1828 (1994). The p53 tumor suppressor has also been shown to strengthen the action of a DNA damage checkpoint in G_2 phase of the cell-cycle. See, e.g., Bunz et al., *Science*, 28, 1497-1501 (1998); Winters et al., *Oncogene*, 17, 673-684 (1998); Thompson, *Oncogene*, 15, 3025-3035 (1997).

Given the pivotal nature of the p53 tumor suppressor pathway in human cancer, therapeutic interventions that exploit vulnerabilities in p53-defective cancer have been actively sought. One emerging vulnerability lies in the operation of the G_2 checkpoint in p53 defective cancer cells. Cancer cells, because they lack G_1 checkpoint control, are particularly vulnerable to abrogation of the last remaining barrier protecting them from the cancer killing effects of DNA-damaging agents: the G_2 checkpoint. The G_2 checkpoint is regulated by a control system that has been conserved from yeast to humans. Important in this conserved system is a kinase, CHK-1, which transduces signals from the DNA-damage sensory complex to inhibit activation of the cyclin B/Cdc2 kinase, which promotes mitotic entry. See, e.g., Peng et al., *Science*, 277, 1501-1505 (1997); Sanchez et al., *Science*, 277, 1497-1501 (1997). Inactivation of CHK-1 has been shown to both abrogate G_2 arrest induced by DNA damage inflicted by either anticancer agents or endogenous DNA damage, as well as result in preferential killing of the resulting checkpoint defective cells. See, e.g., Nurse, *Cell*, 91, 865-867 (1997); Weinert, *Science*, 277, 1450-1451 (1997); Walworth et al., *Nature*, 363, 368-371 (1993); and Al-Khodairy et al., *Molec. Biol. Cell*, 5, 147-160 (1994).

Selective manipulation of checkpoint control in cancer cells could afford broad utilization in cancer chemotherapeutic and radiotherapy regimens and may, in addition, offer a common hallmark of human cancer "genomic instability" to be exploited as the selective basis for the destruction of cancer cells. A number of factors place CHK-1 as a pivotal target in DNA-damage checkpoint control. The elucidation of inhibitors of this and functionally related kinases such as Cds1/CHK-2, a kinase recently discovered to cooperate with CHK-1 in regulating S phase progression (see Zeng et al., *Nature*, 395, 507-510

(1998); Matsuoka, *Science*, 282, 1893-1897 (1998)), could provide valuable new therapeutic entities for the treatment of cancer.

Tyrosine kinases can be of the receptor type (having extracellular, transmembrane and intracellular domains) or the non-receptor type (being wholly intracellular). At least one of the non-receptor protein tyrosine kinases, namely, LCK, is believed to mediate the transduction in T-cells of a signal from the interaction of a cell-surface protein (Cd4) with a cross-linked anti-Cd4 antibody. A more detailed discussion of non-receptor tyrosine kinases is provided in Bolen, *Oncogene*, 8, 2025-2031 (1993), which is incorporated herein by reference.

In addition to the protein kinases identified above, many other protein kinases have been considered to be therapeutic targets, and numerous publications disclose inhibitors of kinase activity, as reviewed in the following: McMahon et al., *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 1, 131-146 (1998); Strawn et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 7, 553-573 (1998).

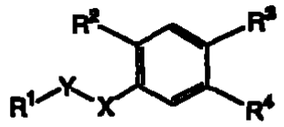
There is still a need, however, for effective inhibitors of protein kinases. Moreover, as is well understood by those skilled in the art, it is desirable for kinase inhibitors to possess both high affinity for the target kinase as well as high selectivity versus other protein kinases.

SUMMARY OF THE INVENTION

Thus, an objective of the invention is to discover potent inhibitors of protein kinases. Another objective of the invention is to discover effective kinase inhibitors having a strong and selective affinity for a particular kinase.

These and other objectives of the invention, which will become apparent from the following description, have been achieved by the discovery of amide compounds, pharmaceutically acceptable prodrugs, pharmaceutically active metabolites, and pharmaceutically acceptable salts thereof (such compounds, prodrugs, metabolites and salts are collectively referred to as "agents") described below, which modulate and/or inhibit the activity of protein kinases. Pharmaceutical compositions containing such agents are useful in treating diseases mediated by kinase activity, such as cancer, as well as other disease states associated with unwanted angiogenesis and/or cellular proliferation, such as diabetic retinopathy, neovascular glaucoma, rheumatoid arthritis, and psoriasis. Further, the agents have advantageous properties relating to modulation and/or inhibition of the kinase activity associated with VEGF-R, FGF-R, CDK-complexes, CHK-1, TEK, and LCK.

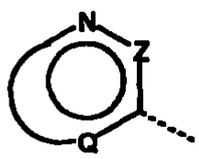
In a general aspect, the invention relates to compounds of the Formula I:



I

wherein:

R^1 is a moiety of the formula



where

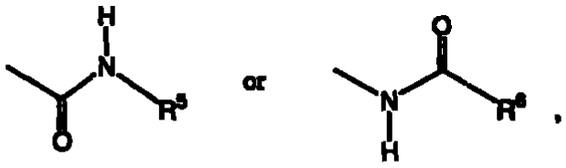
Z is CH or NH, and Q is a moiety such that R^1 is a substituted or unsubstituted monocyclic or bicyclic heteroaryl which has at least two carbon atoms in the heteroaryl ring system;

X is selected from CH_2, O, S, and NH;

Y is selected from CH_2, O, and S, provided that at least one of X and Y is CH_2, or X and Y together with the bond there-between form a cyclopropyl;

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, methyl, halogen, trifluoromethyl, and cyano; and

R^4 is

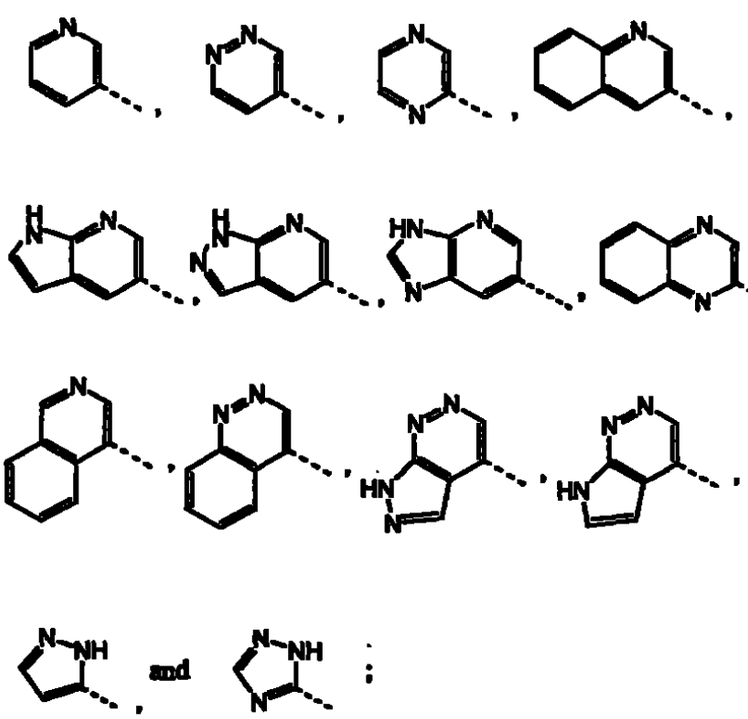


where R^5 is a substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, O-R^7, NR^8R^9, C_1-C_6 alkyl, or monocyclic heterocycloalkyl group, R^6 is a substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, O-R^7, $C(O)R^7$, NR^8R^9, C_1-C_6 alkyl, or monocyclic heterocycloalkyl group, where R^7 is a substituted or unsubstituted alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl, R^8 is hydrogen or a substituted or unsubstituted alkyl, and R^9 is a substituted or unsubstituted alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl.

The invention is also directed to pharmaceutically acceptable prodrugs, pharmaceutically active metabolites, and pharmaceutically acceptable salts of the

compounds of Formula I. Advantageous methods of making the compounds of the Formula I are also described.

In a preferred general embodiment, the invention relates to compounds of the Formula I wherein R^1 is a substituted or unsubstituted heteroaryl group selected from:



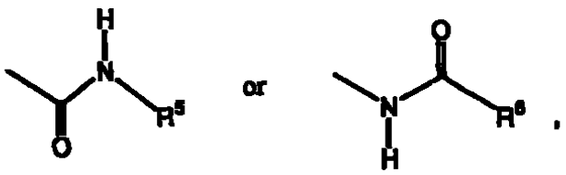
where

X is selected from CH_2, O, and S;

Y is selected from CH_2 and S, provided that at least one of X and Y is CH_2;

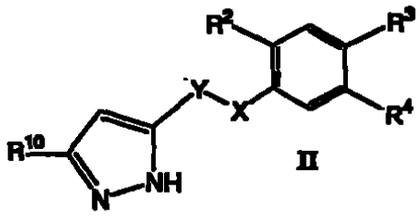
R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, methyl, fluorine, and chlorine; and

R^4 is



where R^2 is a substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, O-R^7, NR^8R^9, C_1-C_6 alkyl, or monocyclic heterocycloalkyl group, R^6 is a substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, O-R^7, $C(O)R^7$, NR^8R^9, C_2-C_6 alkyl, or monocyclic heterocycloalkyl group, where R^7 is a substituted or unsubstituted alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl, R^8 is hydrogen or a substituted or unsubstituted alkyl, and R^9 is a substituted or unsubstituted alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl.

Especially preferred are compounds of Formula II,



II

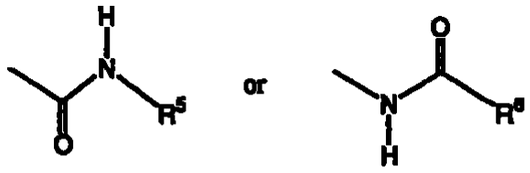
wherein:

X is selected from CH_2, O, and S;

Y is selected from CH_2 and S, provided that at least one of X and Y is CH_2;

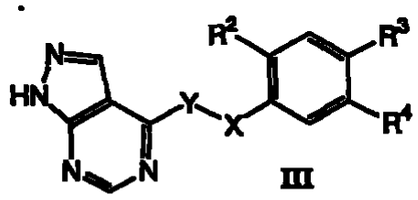
R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, methyl, fluorine, and chlorine;

R^4 is



where R^5 and R^6 are each independently a substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl; and R^{10} is a substituted or unsubstituted alkenyl, aryl, heteroaryl, or NHR^9, where R^9 is a substituted or unsubstituted alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl.

In another embodiment, the present invention is directed to compounds of Formula III:



III

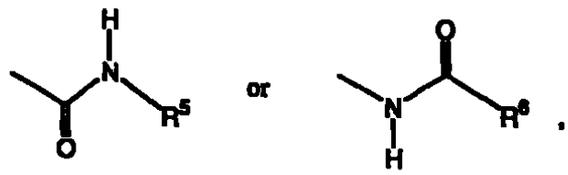
wherein:

X is selected from CH_2, O, S, and NH;

Y is selected from CH_2, O, and S, provided that at least one of X and Y is CH_2, or X and Y together with the bond there-between form a cyclopropyl;

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, methyl, halogen, trifluoromethyl, and cyano; and

R^4 is



where R^2 is a substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, O-R^7, NR^8R^9, C_1-C_6 alkyl, or monocyclic heterocycloalkyl group, R^4 is a substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, O-R^7, $C(O)R^7$, NR^8R^9, C_1-C_6 alkyl, or monocyclic heterocycloalkyl group, where R^7 is a substituted or unsubstituted alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl, R^8 is hydrogen or a substituted or unsubstituted alkyl, and R^9 is a substituted or unsubstituted alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl; and pharmaceutically acceptable salts thereof and pharmaceutically acceptable prodrugs thereof.

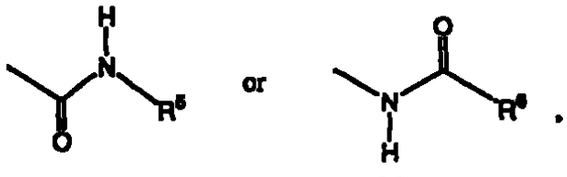
In preferred embodiments of compounds of Formula III:

X is selected from CH_2, O, and S;

Y is selected from CH_2 and S, provided that at least one of X and Y is CH_2;

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, methyl, fluorine, and chlorine; and

R^4 is



where R^3 and R^4 are each independently a substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl.

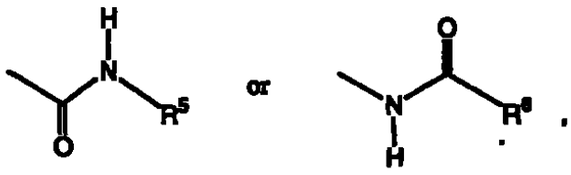
Especially preferred are compounds of Formula III, wherein:

X is CH_2;

Y is S;

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, methyl, fluorine, and chlorine; and

R^4 is



where R^5 and R^6 are each independently a substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl.

The invention also relates to a method of modulating and/or inhibiting the kinase activity of VEGF-R, FGF-R, a CDK complex, CHK-1, TEK, and/or LCK by administering a compound of the Formula I, II, or III, or a pharmaceutically acceptable prodrug, pharmaceutically active metabolites, or pharmaceutically acceptable salt thereof. Preferably, compounds of the present invention have selective kinase activity—i.e., they possess significant activity against one specific kinase while possessing less or minimal activity against a different kinase. In one preferred embodiment of the invention, compounds of the present invention are those of Formula I, II, or III, possessing substantially higher potency against VEGF receptor tyrosine kinase than against LCK receptor tyrosine kinase. The invention is also directed to methods of modulating VEGF

receptor tyrosine kinase activity without significantly modulating LCK receptor tyrosine kinase activity.

The invention also relates pharmaceutical compositions each comprising: an effective amount of an agent selected from compounds of the Formula I, II, and III, and pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically active metabolites, and pharmaceutically acceptable prodrugs thereof; and a pharmaceutically acceptable carrier or vehicle for such agent. The invention further provides methods of treating cancer as well as other disease states associated with unwanted angiogenesis and/or cellular proliferation, comprising administering effective amounts of such agents to a patient in need of such treatment.

WO 02/50279 PCT/US01/50540

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION AND PREFERRED EMBODIMENTS

The inventive compounds of the Formula I, II, and III are useful for mediating the activity of protein kinases. More particularly, the compounds are useful as anti-angiogenesis agents and as agents for modulating and/or inhibiting the activity of protein kinases, thus providing treatments for cancer or other diseases associated with cellular proliferation mediated by protein kinases.

The term "alkyl" as used herein refers to straight- and branched-chain alkyl groups having one to twelve carbon atoms. Exemplary alkyl groups include methyl (Me), ethyl, n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl (tBu), pentyl, isopentyl, tert-pentyl, hexyl, isohexyl, and the like. The term "alkenyl" refers to straight- and branched-chain alkenyl groups having from two to twelve carbon atoms. Illustrative alkenyl groups include prop-2-enyl, but-2-enyl, but-3-enyl, 2-methylprop-2-enyl, hex-2-enyl, and the like.

The term "cycloalkyl" refers to saturated or unsaturated carbocycles having from three to twelve carbon atoms, including bicyclic and tricyclic cycloalkyl structures. Suitable cycloalkyls include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and the like.

A "heterocycloalkyl" group is intended to mean a saturated or unsaturated monocyclic radical containing carbon atoms, preferably 4 or 5 ring carbon atoms, and at least one heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulfur.

The terms "aryl" (Ar) and "heteroaryl" refer to monocyclic and polycyclic unsaturated or aromatic ring structures, with "aryl" referring to those that are carbocycles and "heteroaryl" referring to those that are heterocycles. Examples of aromatic ring structures include phenyl, naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, pyridyl, pyridinyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1-H-tetrazol-5-yl, indolyl, quinolinyl, benzofuranyl, benzothiophenyl (thianaphthenyl), and the like. Such moieties may be optionally substituted by one or more suitable substituents, for example, a substituent selected from a halogen (F, Cl, Br or I); lower alkyl; OH; NO_2; CN; CO_2H; O-lower alkyl; aryl; aryl-lower alkyl; CO_2CH_3; $CONH_2$; OCH_2CONH_2; NH_2; SO_2NH_2; $OCHF_2$; CF_3; OCF_3; and the like. Such moieties may also be optionally substituted by a fused-ring structure or bridge, for example OCH_2-O.

The term "alkoxy" is intended to mean the radical –O-alkyl. Illustrative examples include methoxy, ethoxy, propoxy, and the like.

The term "halogen" represents chlorine, fluorine, bromine or iodine. The term "halo" represents chloro, fluoro, bromo or iodo.

In general, the various moieties or functional groups for variables in the formulae may be optionally substituted by one or more suitable substituents. Exemplary substituents include a halogen (F, Cl, Br, or I), lower alkyl, -OH, -NO_2, -CN, -CO_2H, -O-lower alkyl, -aryl, -aryl-lower alkyl, -CO_2CH_3, -$CONH_2$, -OCH_2CONH_2, -NH_2, -SO_2NH_2, haloalkyl (e.g., -CF_3, -CH_2CF_3), -O-haloalkyl (e.g., -OCF_3, -$OCHF_2$), and the like.

It is understood that compounds of Formula I, II, and III may exhibit the phenomenon of tautomerism and that the formula drawings within this specification can represent only one of the possible tautomeric forms. It is to be understood that the invention encompasses any tautomeric form which modulates and/or inhibits kinase activity and is not to be limited merely to any one tautomeric form utilized within the formula drawings.

Some of the inventive compounds may exist as single stereoisomers (i.e., essentially free of other stereoisomers), racemates, and/or mixtures of enantiomers and/or diastereomers. All such single stereoisomers, racemates and mixtures thereof are intended to be within the scope of the present invention. Preferably, the inventive compounds that are optically active are used in optically pure form.

As generally understood by those skilled in the art, an optically pure compound having one chiral center (i.e., one asymmetric carbon atom) is one that consists essentially of one of the two possible enantiomers (i.e., is enantiomerically pure), and an optically pure compound having more than one chiral center is one that is both diastereomerically pure and enantiomerically pure. Preferably, the compounds of the present invention are used in a form that is at least 90% optically pure, that is, a form that contains at least 90% of a single isomer

(80% enantiomeric excess ("e.e.") or diastereomeric excess ("d.e.")), more preferably at least 95% (90% e.e. or d.e.), even more preferably at least 97.5% (95% e.e. or d.e.), and most preferably at least 99% (98% e.e. or d.e.).

Additionally, the formulas are intended to cover solvated as sell as unsolvated forms of the identified structures. For example, Formula I includes compounds of the indicated structure in both hydrated and non-hydrated forms. Other examples of solvates include the structures in combination with isopropanol, ethanol, methanol, DMSO, ethyl acetate, acetic acid, or ethanolamine.

In addition to compounds of the Formula I, II, and III, the invention includes pharmaceutically acceptable prodrugs, pharmaceutically active metabolites, and pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

"A pharmaceutically acceptable prodrug" is a compound that may be converted under physiological conditions or by solvolysis to the specified compound or to a pharmaceutically acceptable salt of such compound.

"A pharmaceutically active metabolite" is intended to mean a pharmacologically active product produced through metabolism in the body of a specified compound or salt thereof. Metabolites of a compound may be identified using routine techniques known in the art and their activities determined using tests such as those described herein.

"A pharmaceutically acceptable salt" is intended to mean a salt that retains the biological effectiveness of the free acids and bases of the specified compound and that is not biologically or otherwise undesirable. A compound of the invention may possess a sufficiently acidic, a sufficiently basic, or both functional groups, and accordingly react with any of a number of

inorganic or organic bases, and inorganic and organic acids, to form a pharmaceutically acceptable salt. Exemplary pharmaceutically acceptable salts include those salts prepared by reaction of the compounds of the present invention with a mineral or organic acid or an inorganic base, such as salts including sulfates, pyrosulfates, bisulfates, sulfites, bisulfites, phosphates, monohydrogenphosphates, dihydrogenphosphates, metaphosphates, pyrophosphates, chlorides, bromides, iodides, acetates, propionates, decanoates, caprylates, acrylates, formates, isobutyrates, caproates, heptanoates, propiolates, oxalates, malonates, succinates, suberates, sebacates, fumarates, maleates, butyne-1,4-dioates, hexyne-1,6-dioates, benzoates, chlorobenzoates, methylbenzoates, dinitrobenzoates, hydroxybenzoates, methoxybenzoates, phthalates, sulfonates, xylenesulfonates, phenylacetates, phenylpropionates, phenylbutyrates, citrates, lactates, γ-hydroxybutyrates, glycollates, tartrates, methane-sulfonates, propanesulfonates, naphthalene-1-sulfonates, naphthalene-2-sulfonates, and mandelates.

If the inventive compound is a base, the desired pharmaceutically acceptable salt may be prepared by any suitable method available in the art, for example, treatment of the free base with an inorganic acid, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid and the like, or with an organic acid , such as acetic acid, maleic acid, succinic acid, mandelic acid, fumaric acid, malonic acid, pyrovic acid, oxalic acid, glycolic acid, salicylic acid, a pyranosidyl acid, such as glucuronic acid or galacturonic acid, an alpha-hydroxy acid, such as citric acid or tartaric acid, an amino acid, such as aspartic acid or glutamic acid, an aromatic acid, such as benzoic acid or cinnamic acid, a sulfonic acid, such as p-toluenesulfonic acid or ethanesulfonic acid, or the like.

If the inventive compound is an acid, the desired pharmaceutically acceptable salt may be prepared by any suitable method, for example, treatment of the free acid with an inorganic or organic base, such as an amine (primary, secondary or tertiary), an alkali metal hydroxide or alkaline earth metal hydroxide, or the like. Illustrative examples of suitable salts include organic salts derived from amino acids, such as glycine and arginine, ammonia, primary, secondary, and tertiary amines, and cyclic amines, such as piperidine, morpholine and piperazine, and inorganic salts derived from sodium, calcium, potassium, magnesium, manganese, iron, copper, zinc, aluminum and lithium.

In the case of agents that are solids, it is understood by those skilled in the art that the inventive compounds and salts may exist in different crystal or polymorphic forms, all of which are intended to be within the scope of the present invention and specified formulas.

Therapeutically effective amounts of the agents of the invention may be used to treat diseases mediated by modulation or regulation of protein kinases. An "effective amount" is intended to mean that amount of an agent that, when administered to a mammal in need of such treatment, is sufficient to effect treatment for a disease mediated by the activity of one or more protein kinases, such as tryosine kinases. Thus, e.g., a therapeutically effective amount of a compound of the Formula I, salt, active metabolite or prodrug thereof is a quantity sufficient to modulate, regulate, or inhibit the activity of one or more protein kinases such that a disease condition which is mediated by that activity is reduced or alleviated.

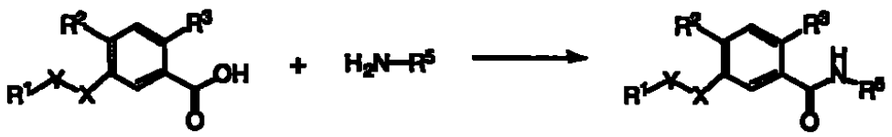
The amount of a given agent that will correspond to such an amount will vary depending upon factors such as the particular compound, disease condition and its severity, the identity (e.g., weight) of the mammal in need of treatment, but can nevertheless be routinely determined

by one skilled in the art. "Treating" is intended to mean at least the mitigation of a disease condition in a mammal, such as a human, that is affected, at least in part, by the activity of one or more protein kinases, such as tyrosine kinases, and includes: preventing the disease condition from occurring in a mammal, particularly when the mammal is found to be predisposed to having the disease condition but has not yet been diagnosed as having it; modulating and/or inhibiting the disease condition; and/or alleviating the disease condition.

The inventive agents may be prepared using the reaction routes and synthesis schemes as described below, employing the techniques available in the art using starting materials that are readily available.

Compounds of formula I where R^4 is $CONHR^5$ may be prepared as shown in Scheme 1.

Scheme 1



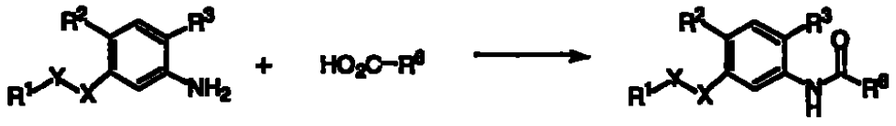
IV V I (R^4 = $CONHR^5$)

As shown in Scheme 1, carboxylic acids of formula IV are coupled to amines of formula V to give compounds of formula I (R^4 = $CONHR^5$). The coupling may be carried out employing various peptide coupling reagents, for example 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide HCl (EDC), *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU), or benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate (pyBop), in polar aprotic solvents, such as N, N-dimethylformamide (DMF) or dichloromethane. Alternatively, the acid IV may be first converted to an acid chloride by treatment with, for example, oxalyl chloride or thionyl chloride, and

then, without purification, reacted with amines of formula V to give compounds of formula I ($R^4 = CONHR^5$).

Compounds of formula I where R^4 is $NHCOR^6$ may be prepared as shown in Scheme 2.

Scheme 2

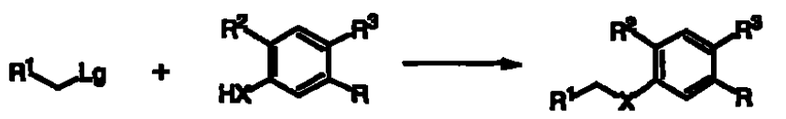


VI VII I ($R^4 = NHCOR^6$)

Carboxylic acids of formula VII are coupled to amines of formula VI to give compounds of formula I ($R^4 = NHCOR^6$). The coupling may be carried out employing with various peptide coupling reagents, for example EDC, HATU, or pyBOP, in polar aprotic solvents, such as DMF or dichloromethane. Alternatively, the acid VII may be first converted to an acid chloride by treatment with, for example, oxalyl chloride or thionyl chloride, and then, without purification, reacted with amines of formula VI to give compounds of formula I ($R^4 = NHCOR^6$).

Compounds of formula I-a may be prepared by the reaction shown in Scheme 3.

Scheme 3



VIII IX
X = O, S, NH

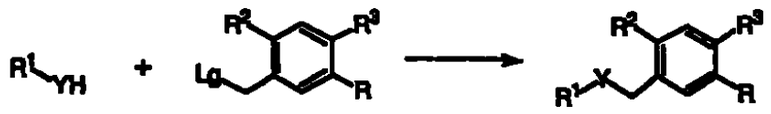
I-a: $R = R^4$
IV-a: $R = CO_2R^{11}$
VI-a: $R = NH_2$

Compounds of formula IX ($R=R^4$) are treated with compounds of formula VIII, where Lg is a suitable leaving group such as chloride, bromide, or mesylate, in a dipolar aprotic solvent such as acetone, DMF, or DMSO, in the presence of a suitable base, such as potassium carbonate,

cesium carbonate, sodium hydride, and the like, to provide, after extractive workup and conventional purification, compounds of formula I-a. Alternatively, this reaction may be carried out in the same manner with compounds of formula XI ($R = CO_2R^{11}$, where R^{11} is hydrogen or a suitable carboxylic acid protecting group, such as methyl, ethyl, or benzyl) to give compounds of formula IV-a. In addition, the reaction carried out with compounds of formula IX ($R = NH_2$) provides compounds of formula VI-a.

Compounds of formula I-b may be prepared by the reaction shown in Scheme 4.

Scheme 4



X
Y = O, S

XI

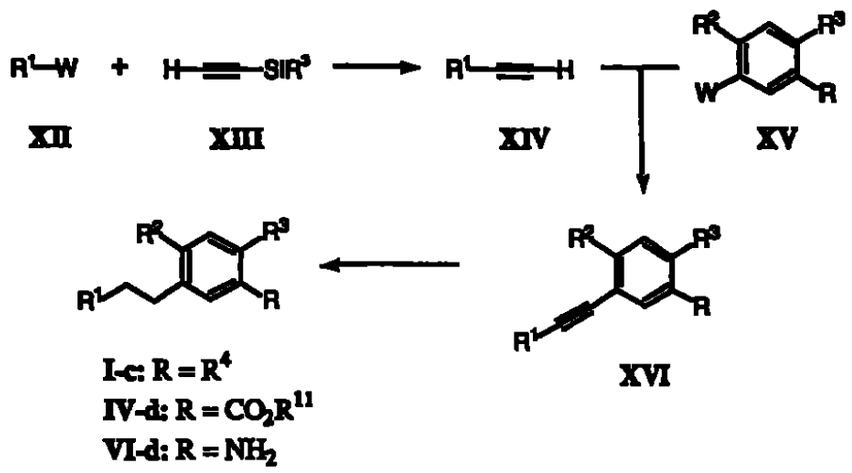
I-b: $R = R^4$
IV-b: $R = CO_2R^{11}$
VI-b: $R = NH_2$

SO1270S SO12705

Compounds of formula XI ($R=R^4$), where Lg is a suitable leaving group such as chloride, bromide, or mesylate, are treated with compounds of formula X in a dipolar aprotic solvent such as acetone, DMF, or DMSO, in the presence of a suitable base, such as potassium carbonate, cesium carbonate, sodium hydride, and the like, to provide, after extractive workup and conventional purification, compounds of formula I-b. Alternatively, this reaction may be carried out in the same manner with compounds of formula XI ($R = CO_2R^{11}$, where R^{11} is hydrogen or a suitable carboxylic acid protecting group, such as methyl, ethyl, or benzyl) to give compounds of formula IV-b. In addition, the reaction carried out with compounds of formula XI ($R = NH_2$) provides compounds of formula VI-b.

Compounds of formula I-c may be prepared by the reaction shown in Scheme 5.

Scheme 5



I-c: $R = R^4$
IV-d: $R = CO_2R^{11}$
VI-d: $R = NH_2$

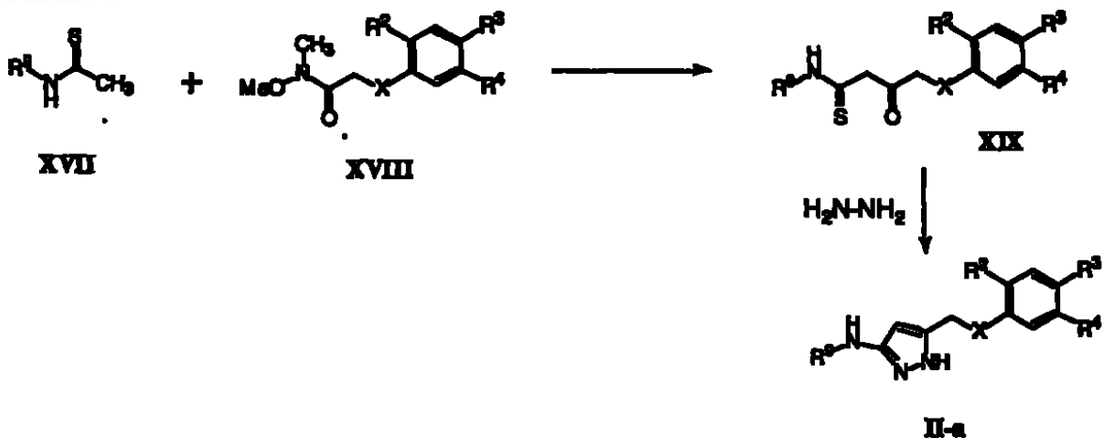
Compounds of formula XII, where W is a suitable group that can participate in a palladium-catalyzed coupling reaction such as bromide, iodide, or triflate, are allowed to react with acetylenes of formula XIII in the presence of a suitable palladium catalyst, such as dichlorobis(triphenylphosphine)palladium, and a copper catalyst, such as cuprous iodide, in the presence of a suitable base, such as piperidine, triethylamine or diisopropylethylamine, in an aprotic solvent, such as THF or DMF, at a temperature between 25 °C and 125 °C, for 1 to 24 hours. After extractive work-up and conventional purification, removal of the silyl protecting group is effected with, for example, either tetrabutylammonium fluoride in THF or sodium hydroxide in methanol, to provide compounds of formula XIV.

Under similar catalyzed coupling conditions as those described above, compounds of formula XV can be reacted with those of formula XIV to yield compounds of formula XVI. Catalytic hydrogenation of alkynes of formula XVI provides compounds of formula I-c after filtration and convention purification. Typical catalytic conditions include catalysts such as

palladium, rhodium, preferably palladium-on-carbon, in a suitable solvent such as C_1- C_4 alcohols, preferably ethanol.

Compounds of formula II-a may be prepared as shown in Scheme 6. Thioamides of formula XVII are treated with two molar equivalents of a suitable strong base, such as n-butyllithium or lithium diisopropylamide, in a suitable solvent, such as THF, at -78 °C to 0 °C, to give a solution of thioamide dianion, which is further treated with less than or equal to 0.5 molar equivalents of compounds of formula XVIII. Conventional aqueous work-up and purification then provides compounds of formula XIX, which upon treatment with hydrazine,

Scheme 6

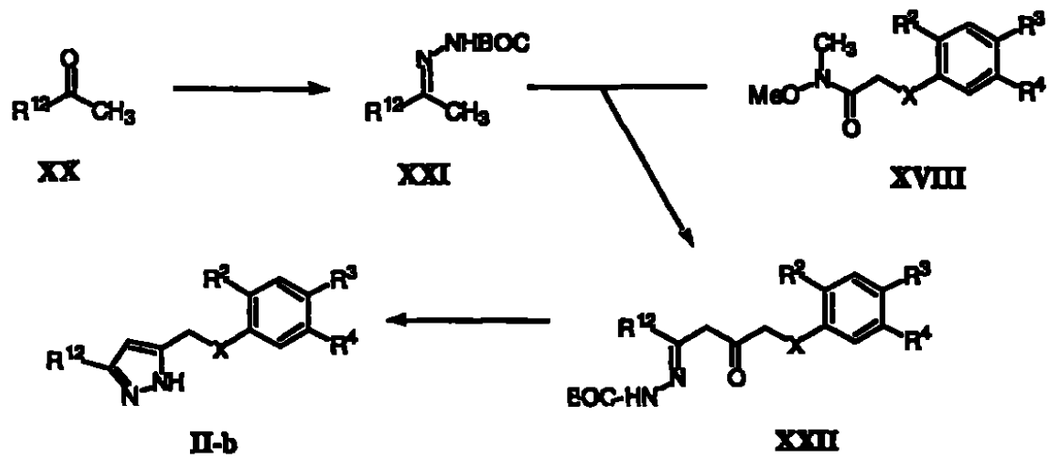


preferably in the presence of acetic acid, in ethanol at 0 °C to 50 °C, preferably at room temperature, provides compounds of formula II-a.

Compounds of formula II-b may be prepared as shown in Scheme 7. Ketones of formula XX, where R^{12} is substituted or unsubstituted alkenyl, aryl, or heteroaryl, are converted to hydrazones of formula XXI by treatment with t-butyl carbazate and acetic acid in ethanol. Treatment of hydrazones of formula XXI with two molar equivalents of a suitable strong base, such as n-butyllithium or lithium diisopropylamide, in a suitable solvent, such as THF, at -78 °C

to 0 °C, generates a solution of hydrazone dianion, which is further treated with less than or equal to 0.5 molar equivalents of compounds of formula XVIII. Conventional

Scheme 7

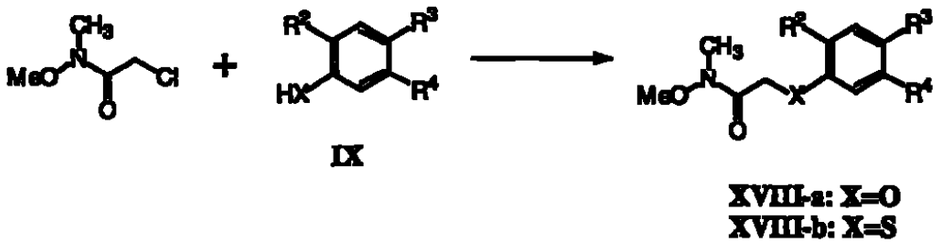


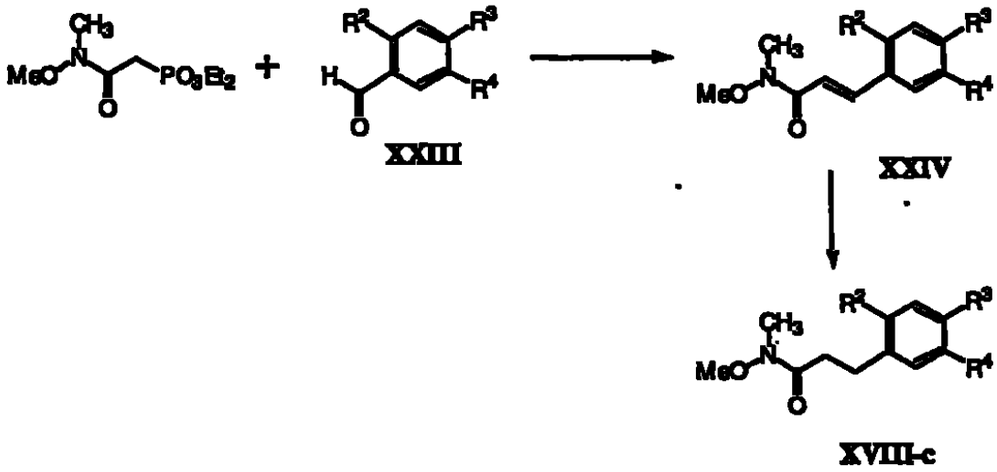
aqueous work-up and purification then provides compounds of formula XXII, which upon further treatment with a suitable acid, such as trifluoroacetic acid, provides compounds of formula II-b.

Compounds of formula XVIII are prepared as shown in Scheme 8. Thus, compounds of formula XVIII-a and XVIII-b are prepared by alkylation of compounds of formula IX with N-methoxy-N-methyl chloroacetamide in a like manner to that shown in Scheme 3 above. Compounds of formula XVIII-c may be prepared by (1) reaction of aldehydes of formula XXIII with the anion derived from N-methoxy-N-methyl triethylphosphonoacetamide to give unsaturated amides of formula XXIV, and (2) reduction of compounds of formula XXIV with, for example, hydrogen in the presence of palladium on carbon to provide compounds of formula XVIII-c.

Other compounds of Formula I, II, and III may be prepared in manners analogous to the general procedures described above or the detailed procedures described in the examples herein.

Scheme 8





The affinity of the compounds of the invention for a receptor may be enhanced by providing multiple copies of the ligand in close proximity, preferably using a scaffolding provided by a carrier moiety. It has been shown that provision of such multiple valence compounds with optimal spacing between the moieties dramatically improves binding to a receptor. See e.g., Lee et al., *Biochem*, 23, 4255 (1984). The multivalency and spacing can be controlled by selection of a suitable carrier moiety or linker units. Such moieties include molecular supports which contain a multiplicity of functional groups that can be reacted with

functional groups associated with the compounds of the invention. Of course, a variety of carriers can be used, including proteins such as BSA or HAS, a multiplicity of peptides including, for example, pentapeptides, decapeptides, pentadecapeptides, and the like. The peptides or proteins can contain the desired number of amino acid residues having free amino groups in their side chains; however, other functional groups, such as sulfhydryl groups or hydroxyl groups, can also be used to obtain stable linkages.

Compounds that potently regulate, modulate, or inhibit the protein kinase activity associated with receptors VEGF, FGF, CDK complexes, TEK, CHK-1, and LCK, among others, and which inhibit angiogenesis and/or cellular profileration is desirable and is one preferred embodiment of the present invention. The present invention is further directed to methods of modulating or inhibiting protein kinase activity, for example in mammalian tissue, by administering an inventive agent. The activity of the inventive compounds as modulators of protein kinase activity, such as the activity of kinases, may be measured by any of the methods available to those skilled in the art, including *in vivo* and/or *in vitro* assays. Examples of suitable assays for activity measurements include those described in Parast C. et al., *BioChemistry*, 37, 16788-16801 (1998); Jeffrey et al., *Nature*, 376, 313-320 (1995); WIPO International Publication No. WO 97/34876; and WIPO International Publication No. WO 96/14843. These properties may be assessed, for example, by using one or more of the biological testing procedures set out in the examples below.

The active agents of the invention may be formulated into pharmaceutical compositions as described below. Pharmaceutical compositions of this invention comprise an effective modulating, regulating, or inhibiting amount of a compound of Formula I, II, or

III and an inert, pharmaceutically acceptable carrier or diluent. In one embodiment of the pharmaceutical compositions, efficacious levels of the inventive agents are provided so as to provide therapeutic benefits involving modulation of protein kinases. By "efficacious levels" is meant levels in which the effects of protein kinases are, at a minimum, regulated. These compositions are prepared in unit-dosage form appropriate for the mode of administration, e.g., parenteral or oral administration.

277

An inventive agent is administered in conventional dosage form prepared by combining a therapeutically effective amount of an agent (e.g., a compound of Formula I) as an active ingredient with appropriate pharmaceutical carriers or diluents according to conventional procedures. These procedures may involve mixing, granulating and compressing or dissolving the ingredients as appropriate to the desired preparation.

The pharmaceutical carrier employed may be either a solid or liquid. Exemplary of solid carriers are lactose, sucrose, talc, gelatin, agar, pectin, acacia, magnesium stearate, stearic acid and the like. Exemplary of liquid carriers are syrup, peanut oil, olive oil, water and the like. Similarly, the carrier or diluent may include time-delay or time-release material known in the art, such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate alone or with a wax, ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylmethacrylate and the like.

A variety of pharmaceutical forms can be employed. Thus, if a solid carrier is used, the preparation can be tableted, placed in a hard gelatin capsule in powder or pellet form or in the form of a troche or lozenge. The amount of solid carrier may vary, but generally will be from about 25 mg to about 1 g. If a liquid carrier is used, the preparation will be in the form of syrup,

emulsion, soft gelatin capsule, sterile injectable solution or suspension in an ampule or vial or non-aqueous liquid suspension.

To obtain a stable water-soluble dose form, a pharmaceutically acceptable salt of an inventive agent is dissolved in an aqueous solution of an organic or inorganic acid, such as 0.3M solution of succinic acid or citric acid. If a soluble salt form is not available, the agent may be dissolved in a suitable cosolvent or combinations of cosolvents. Examples of suitable cosolvents include, but are not limited to, alcohol, propylene glycol, polyethylene glycol 300, polysorbate 80, gylcerin and the like in concentrations ranging from 0-60% of the total volume. In an exemplary embodiment, a compound of Formula I is dissolved in DMSO and diluted with water. The composition may also be in the form of a solution of a salt form of the active ingredient in an appropriate aqueous vehicle such as water or isotonic saline or dextrose solution.

It will be appreciated that the actual dosages of the agents used in the compositions of this invention will vary according to the particular complex being used, the particular composition formulated, the mode of administration and the particular site, host and disease being treated. Optimal dosages for a given set of conditions can be ascertained by those skilled in the art using conventional dosage-determination tests in view of the experimental data for an agent. For oral administration, an exemplary daily dose generally employed is from about 0.001 to about 1000 mg/kg of body weight, more preferably from about 0.001 to about 50 mg/kg body weight, with courses of treatment repeated at appropriate intervals. Administration of prodrugs are typically dosed at weight levels which are chemically equivalent to the weight levels of the fully active form.

The compositions of the invention may be manufactured in manners generally known for preparing pharmaceutical compositions, e.g., using conventional techniques such as mixing, dissolving, granulating, dragee-making, levigating, emulsifying, encapsulating, entrapping or lyophilizing. Pharmaceutical compositions may be formulated in a conventional manner using one or more physiologically acceptable carriers, which may be selected from excipients and auxiliaries that facilitate processing of the active compounds into preparations which can be used pharmaceutically.

Proper formulation is dependent upon the route of administration chosen. For injection, the agents of the invention may be formulated into aqueous solutions, preferably in physiologically compatible buffers such as Hanks's solution, Ringer's solution, or physiological saline buffer. For transmucosal administration, penetrants appropriate to the barrier to be permeated are used in the formulation. Such penetrants are generally known in the art.

For oral administration, the compounds can be formulated readily by combining the active compounds with pharmaceutically acceptable carriers known in the art. Such carriers enable the compounds of the invention to be formulated as tablets, pills, dragees, capsules, liquids, gels, syrups, slurries, suspensions and the like, for oral ingestion by a patient to be treated. Pharmaceutical preparations for oral use can be obtained using a solid excipient in admixture with the active ingredient (agent), optionally grinding the resulting mixture, and processing the mixture of granules after adding suitable auxiliaries, if desired, to obtain tablets or dragee cores. Suitable excipients include: fillers such as sugars, including lactose, sucrose, mannitol, or sorbitol; and cellulose preparations, for example, maize starch, wheat starch, rice starch, potato starch, gelatin, gum, methyl cellulose, hydroxypropylmethyl-cellulose, sodium

carboxymethylcellulose, or polyvinylpyrrolidone (PVP). If desired, disintegrating agents may be added, such as crosslinked polyvinyl pyrrolidone, agar, or alginic acid or a salt thereof such as sodium alginate.

Dragee cores are provided with suitable coatings. For this purpose, concentrated sugar solutions may be used, which may optionally contain gum arabic, polyvinyl pyrrolidone, Carbopol gel, polyethylene glycol, and/or titanium dioxide, lacquer solutions, and suitable organic solvents or solvent mixtures. Dyestuffs or pigments may be added to the tablets or dragee coatings for identification or to characterize different combinations of active agents.

Pharmaceutical preparations which can be used orally include push-fit capsules made of gelatin, as well as soft, sealed capsules made of gelatin and a plasticizer, such as glycerol or sorbitol. The push-fit capsules can contain the active ingredients in admixture with fillers such as lactose, binders such as starches, and/or lubricants such as talc or magnesium stearate, and, optionally, stabilizers. In soft capsules, the active agents may be dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, liquid paraffin, or liquid polyethylene glycols. In addition, stabilizers may be added. All formulations for oral administration should be in dosages suitable for such administration. For buccal administration, the compositions may take the form of tablets or lozenges formulated in conventional manner.

For administration intranasally or by inhalation, the compounds for use according to the present invention are conveniently delivered in the form of an aerosol spray presentation from pressurized packs or a nebuliser, with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol the dosage unit may be determined by

providing a valve to deliver a metered amount. Capsules and cartridges of gelatin for use in an inhaler or insufflator and the like may be formulated containing a powder mix of the compound and a suitable powder base such as lactose or starch.

The compounds may be formulated for parenteral administration by injection, e.g., by bolus injection or continuous infusion. Formulations for injection may be presented in unit-dosage form, e.g., in ampoules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulatory agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents.

Pharmaceutical formulations for parenteral administration include aqueous solutions of the active compounds in water-soluble form. Additionally, suspensions of the active agents may be prepared as appropriate oily injection suspensions. Suitable lipophilic solvents or vehicles include fatty oils such as sesame oil, or synthetic fatty acid esters, such as ethyl oleate or triglycerides, or liposomes. Aqueous injection suspensions may contain substances which increase the viscosity of the suspension, such as sodium carboxymethyl cellulose, sorbitol, or dextran. Optionally, the suspension may also contain suitable stabilizers or agents which increase the solubility of the compounds to allow for the preparation of highly concentrated solutions.

For administration to the eye, a compound of the formula I, II, or III is delivered in a pharmaceutically acceptable ophthalmic vehicle such that the compound is maintained in contact with the ocular surface for a sufficient time period to allow the compound to penetrate the corneal and internal regions of the eye, including, for example, the anterior chamber,

posterior chamber, vitreous body, aqueous humor, vitreous humor, cornea, iris/ciliary, lens, choroid/retina and sclera. The pharmaceutically acceptable ophthalmic vehicle may be an ointment, vegetable oil, or an encapsulating material. A compound of the invention may also be injected directly into the vitreous and aqueous humor.

282

Alternatively, the active ingredient may be in powder form for constitution with a suitable vehicle, e.g., sterile pyrogen-free water, before use. The compounds may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g, containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

In addition to the formulations described above, the compounds may also be formulated as a depot preparation. Such long-acting formulations may be administered by implantation (for example, subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example, as an emulsion in an acceptable oil) or ion-exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

A pharmaceutical carrier for hydrophobic compounds is a cosolvent system comprising benzyl alcohol, a nonpolar surfactant, a water-miscible organic polymer, and an aqueous phase. The cosolvent system may be a VPD co-solvent system. VPD is a solution of 3% w/v benzyl alcohol, 8% w/v of the nonpolar surfactant polysorbate 80, and 65% w/v polyethylene glycol 300, made up to volume in absolute ethanol. The VPD co-solvent system (VPD:5W) contains VPD diluted 1:1 with a 5% dextrose in water solution. This co-solvent system dissolves hydrophobic compounds well, and itself produces low toxicity upon systemic administration. Naturally, the proportions of a co-solvent system may be varied considerably without destroying

its solubility and toxicity characteristics. Furthermore, the identity of the co-solvent components may be varied: for example, other low-toxicity nonpolar surfactants may be used instead of polysorbate 80; the fraction size of polyethylene glycol may be varied; other biocompatible polymers may replace polyethylene glycol, e.g. polyvinyl pyrrolidone; and other sugars or polysaccharides may be substituted for dextrose.

Alternatively, other delivery systems for hydrophobic pharmaceutical compounds may be employed. Liposomes and emulsions are known examples of delivery vehicles or carriers for hydrophobic drugs. Certain organic solvents such as dimethylsulfoxide also may be employed, although usually at the cost of greater toxicity. Additionally, the compounds may be delivered using a sustained-release system, such as semipermeable matrices of solid hydrophobic polymers containing the therapeutic agent. Various sustained-release materials have been established and are known by those skilled in the art. Sustained-release capsules may, depending on their chemical nature, release the compounds for a few weeks up to over 100 days. Depending on the chemical nature and the biological stability of the therapeutic reagent, additional strategies for protein stabilization may be employed.

The pharmaceutical compositions also may comprise suitable solid- or gel-phase carriers or excipients. Examples of such carriers or excipients include calcium carbonate, calcium phosphate, sugars, starches, cellulose derivatives, gelatin, and polymers such as polyethylene glycols.

Some of the compounds of the invention may be provided as salts with pharmaceutically compatible counter ions. Pharmaceutically compatible salts may be formed with many acids,

283
284

including hydrochloric, sulfuric, acetic, lactic, tartaric, malic, succinic, etc. Salts tend to be more soluble in aqueous or other protonic solvents than are the corresponding free-base forms.

The preparation of preferred compounds of the present invention is described in detail in the following examples, but the artisan will recognize that the chemical reactions described may be readily adapted to prepare a number of other protein kinase inhibitors of the invention. For example, the synthesis of non-exemplified compounds according to the invention may be successfully performed by modifications apparent to those skilled in the art, e.g., by appropriately protecting interfering groups, by changing to other suitable reagents known in the art, or by making routine modifications of reaction conditions. Alternatively, other reactions disclosed herein or known in the art will be recognized as having applicability for preparing other compounds of the invention.

WO 97/05097 PCT/US96/12210

EXAMPLES

In the examples described below, unless otherwise indicated all temperatures are set forth in degrees Celsius and all parts and percentages are by weight. Reagents were purchased from commercial suppliers such as Aldrich Chemical Company or Lancaster Synthesis Ltd. and were used without further purification unless otherwise indicated. Tetrahydrofuran (THF) and N, N-dimethylformamide (DMF) were purchased from Aldrich in Sure seal bottles and used as received. All solvents were purified using standard methods readily known to those skilled in the art, unless otherwise indicated.

The reactions set forth below were done generally under a positive pressure of argon or nitrogen or with a drying tube, at ambient temperature (unless otherwise stated), in anhydrous

solvents, and the reaction flasks were fitted with rubber septa for the introduction of substrates and reagents via syringe. Glassware was oven dried and/or heat dried. Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on glass-backed silica gel 60 F 254 plates and eluted with the appropriate solvent ratios (v/v), and are denoted where appropriate. The reactions were assayed by TLC and terminated as judged by the consumption of starting material.

Visualization of the TLC plates was generally done by ultraviolet visualization. Work-ups were typically done by doubling the reaction volume with the reaction solvent or extraction solvent and then washing with the indicated aqueous solutions using 25% by volume of the extraction volume unless otherwise indicated. Product solutions were dried over anhydrous Na_2SO_4 prior to filtration and evaporation of the solvents under reduced pressure on a rotary evaporator and noted as solvents removed *in vacuo*. Products were purified by employing radial chromatography or flash column chromatography (Still et al., *J. Org. Chem.*, 43, 2923 (1978)), the latter using Merck grade flash silica gel (47-61 μm) and a silica gel: crude material ratio of about 20:1 to 100:1 unless otherwise stated. Hydrogenolysis was done at the pressure indicated in the examples or at ambient pressure.

^{1}H-NMR spectra were recorded on an instrument operating at 300 or 500 MHz, and ^{13}C-NMR spectra were recorded operating at 75 MHz. NMR spectra were obtained as $CDCl_3$ solutions (reported in ppm), using chloroform as the reference standard (7.25 ppm and 77.00 ppm) or CD_3OD (3.4 and 4.8 ppm and 49.3 ppm), or internally tetramethylsilane (0.00 ppm) when appropriate. Other NMR solvents were used as needed. When peak multiplicities are reported, the following abbreviations are used: s (singlet), d (doublet), t (triplet), m (multiplet),

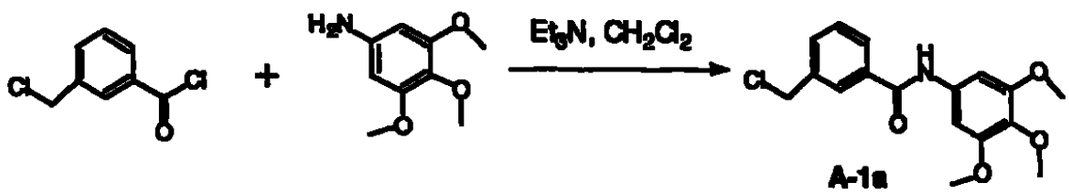
q (quartet), br (broadened), dd (doublet of doublets), dt (doublet of triplets). Coupling constants, when given, are reported in Hertz (Hz).

Infrared (IR) spectra were recorded on a Perkin-Elmer FT-IR Spectrometer as neat oils, as KBr pellets, or as $CDCl_3$ solutions, and when given are reported in wave numbers (cm^{-1}). All melting points (mp) are uncorrected.

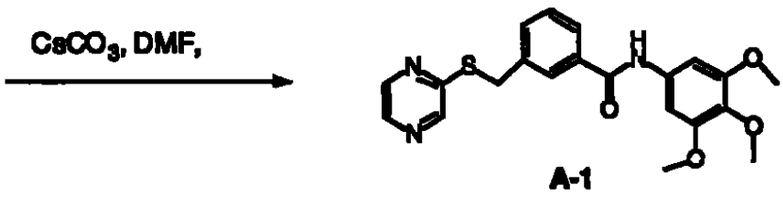
Unless otherwise stated, the HPLC conditions are the following: Hewlett Packard ODS Hypersil (5 μm, 125 x 4 mm), 10% acetonitrile/0.1 *M* ammonium acetate from 0-2 minutes to 90% acetonitrile/0.1 M ammonium acetate at 22 minutes, 1.0 mL/minute, detection at 254 nm.

Abbreviations for reagents, equipment, and techniques are defined as follows: MTBE (methyl t-butyl ether); DMSO (dimethylsulfoxide); DIEA (diisopropylethylamine); TEA (triethylamine); AcOH (acetic acid); DMAP (4-(dimethylamino)pyridine); EDC (1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide·HCl); HATU (*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetramethyluronium hexafluorophosphate); HOBt (N-hydroxybenzotriazole); PyBop (benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate); MS (ESI) (Electrospray ionization mass spectrometry); MS (FAB) (fast atom bombardment mass spectrometry); HRMS (FAB) (high resolution fast atom bombardment mass spectrometry); HRMS (MALDI) (high resolution matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry); and APCIMS (atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry).

Example A-1: N-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-3-[(pyrazin-2-yl)sulfanylmethyl]benzamide



A-1a



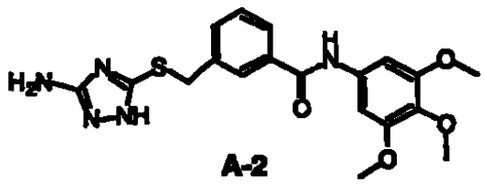
A-1

(a) To a solution of 3,4,5-trimethoxyaniline (3.0 g, 16.4 mmol) and triethylamine (2.5 mL, 18 mmol) in 100 mL dichloromethane at room temperature was added, via pipette, 3-(chloromethyl)benzoyl chloride (2.4 mL, 16.9 mmol). After stirring at room temperature for 4 h, the mixture was partitioned between chloroform (100 mL) and water (200 mL). The aqueous layer was extracted twice with chloroform (100 mL) and the combined organics were washed with brine (100 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated to dryness. The crude residue was triturated with MTBE to obtain 5.22 g (95%) of N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-(chloromethyl)benzamide, A-1a, as an off-white solid which was collected by filtration: mp 138-145 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.89 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.63 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.52 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.20 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.62 (s, 3H). Anal. calc'd for $C_{17}H_{18}NO_4Cl \cdot 0.2\ H_2O$: C, 60.16; H, 5.47; N, 4.13; Cl, 10.45. Found: C, 60.18; H, 5.38; N, 4.17; Cl, 10.68.

(b) To a solution of 0.112 g (1 mmol) of 2-pyrazinethiol (Speca) and N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-(chloromethyl)benzamide, A-1a, (0.335 g, 1 mmol) in 5 mL anhydrous

DMF under an argon purge was added cesium carbonate (0.814 g, 2.5 mmol). The resulting suspension was stirred at ~65 °C for 17 hr. The mixture was allowed to cool to room temperature and then was partitioned between ethyl acetate (50 mL) and water (75 mL). The aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate (50 mL) and the combined organics were washed with brine (25 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated to dryness. The crude residue was purified on silica gel using a gradient of 0% to 6% methanol in 1:1 ethyl acetate:hexane as eluent to obtain N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-[(pyrazin-2-yl)sulfanylmethyl]benzamide as a pale yellow oil (0.18 g, 43%) which crystallized upon standing: mp 112-119 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 1.55 Hz), 8.53 (dd, 1H, J = 2.60, 1.58 Hz), 8.36 (d, 1H, J = 2.64 Hz), 8.00 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 7.81 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 7.72 Hz), 7.47 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.21 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.65 (s, 3H). Anal. calc'd for $C_{21}H_{21}N_3O_4S \cdot 0.2$ MTBE: C, 61.58; H, 5.50; N, 9.79; S, 7.47. Found: C, 61.34; H, 5.43; N, 9.69; S, 7.34.

Example A-2: N-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-3-[(5-amino-2H-[1,2,4]triazol-3-yl) sulfanylmethyl]benzamide

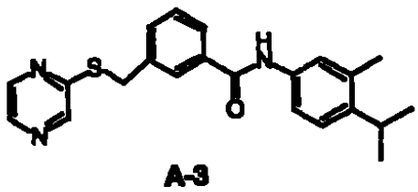


A-2

Example A-2 was prepared in a similar manner to that described for A-1, except that 3-amino-5-mercapto-1,2,4-triazole (Aldrich) was used in place of 2-pyrazinethiol in step (b): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.96 (br s, 1H), 10.12 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.59 (d,

1H, J = 7.6 Hz), 7.46 (t, 1H, J = 7.69 Hz), 7.23 (s, 2H), 6.05 (br s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.65 (s, 3H); HR MS (FAB): Calculated for $C_{19}H_{22}N_3O_4S$ (M+H$^+$): 416.1393. Found: 416.1408. Anal. calc'd for $C_{19}H_{22}N_3O_4S \cdot 0.3$ EtOAc: C, 54.90; H, 5.34; N, 15.85; S, 7.26. Found: C, 54.87; H, 5.50; N, 15.71; S, 7.03.

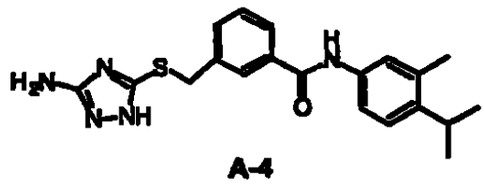
Example A-3: N-(4-Isopropyl-3-methylphenyl)-3-[(pyrazin-2-yl)sulfanylmethyl]benzamide



A-3

Example A-3 was prepared in a similar manner to that described for A-1, except that 3-methyl-4-isopropylaniline hydrochloride (Maybridge) was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline in step (a): mp 69-73 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ 10.07 (s, 1H), 8.62 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.52 (dd, 1H, J = 2.6, 1.6 Hz), 8.35 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.99 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.46 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 4.55 (s, 2H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.17 (d, 6H, J = 6.9 Hz). Anal. calc'd for $C_{22}H_{23}N_3OS \cdot$ 0.2 MTBE: C, 69.91; H, 6.48; N, 10.64; S, 8.12. Found: C, 70.03; H, 6.40; N, 10.41; S, 7.81.

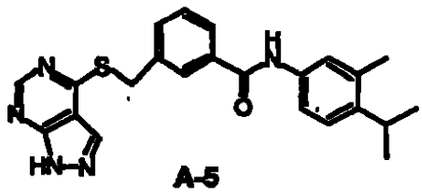
Example A-4: N-(4-Isopropyl-3-methylphenyl)-3-[(5-amino-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)sulfanylmethyl]benzamide



A-4

Example A-4 was prepared in a similar manner to that described for A-1, except that 3-methyl-4-isopropylaniline was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline in step (a), and 3-amino-5-mercapto-1,2,4-triazole was used in place of 2-pyrazinethiol in step (b): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.93 (br s, 1H), 10.05 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.57-7.51 (m, 3H), 7.43 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.02 (br s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.17 (d, 6H, J = 6.9 Hz). Anal. calc'd for $C_{20}H_{23}N_5OS \cdot 0.1$ MTBE: C, 63.08; H, 6.25; N, 17.94; S, 8.22. Found: C, 62.78; H, 6.26; N, 17.78; S, 8.00.

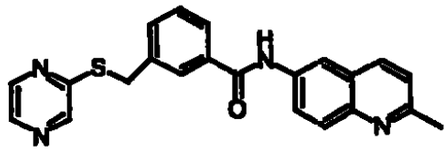
Example A-5: N-(4-Isopropyl-3-methylphenyl)-3-[(1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]benzamide



A-5

Example A-5 was prepared in a similar manner to that described for A-1, except that 3-methyl-4-isopropylaniline was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline in step (a), and 4-mercapto-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine was used in place of 2-pyrazinethiol in step (b): mp 187-189 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.09 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.55-7.47 (m, 3H), 7.20 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.78 (s, 2H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.18 (d, 6H, J = 6.9 Hz). Anal. calc'd for $C_{23}H_{23}N_5OS$: C, 66.16; H, 5.55; N, 16.77; S, 7.68. Found: C, 65.90; H, 5.51; N, 16.98; S, 7.40.

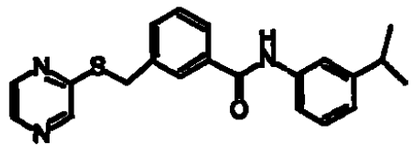
Example A-6: N-(2-Methylquinolin-6-yl)-3-[(pyrazin-2-yl)sulfanylmethyl]benzamide



A-6

Example A-6 was prepared in a similar manner to that described for A-1, except that 6-amino-2-methylquinoline (Lancaster) was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline in step (a): mp 133-135 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (t, 1H, J = 1.9 Hz), 8.44 (t, 1H, J = 3.0 Hz), 8.35 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.89 (d, 2H, J= 9.1 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.50 (t, 1H, J= 7.7 Hz), 7.38 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 4.57 (s, 2H), 2.63 (s, 3H). Anal. calc'd for $C_{22}H_{18}N_4OS$: C, 68.37; H, 4.69; N, 14.50; S, 8.30. Found: C, 68.41; H, 4.72; N, 14.52; S, 8.30.

Example A-7: N-(3-Isopropylphenyl)-3-[(pyrazin-2-yl)sulfanylmethyl]benzamide

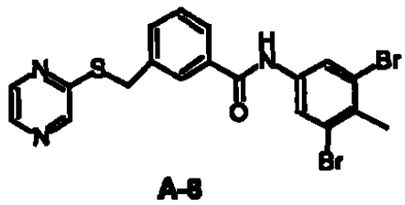


A-7

Example A-7 was prepared in a similar manner to that described for A-1, except that 3-isopropylaniline (Maybridge) was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline in step (a): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.52 (dd, 1H, J = 2.42, 1.5 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.99 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.63-7.60 (m, 3H), 7.46 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.25 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 4.55 (s, 2H), 2.88-2.85 (m, 1H), 1.21 (d,

6H, J = 6.9 Hz). Anal. calc'd for $C_{21}H_{21}N_3OS \cdot 0.3$ MTBE: C, 69.31; H, 6.36; N, 10.78; S, 8.22. Found: C, 69.34; H, 6.15; N, 10.54; S, 7.96.

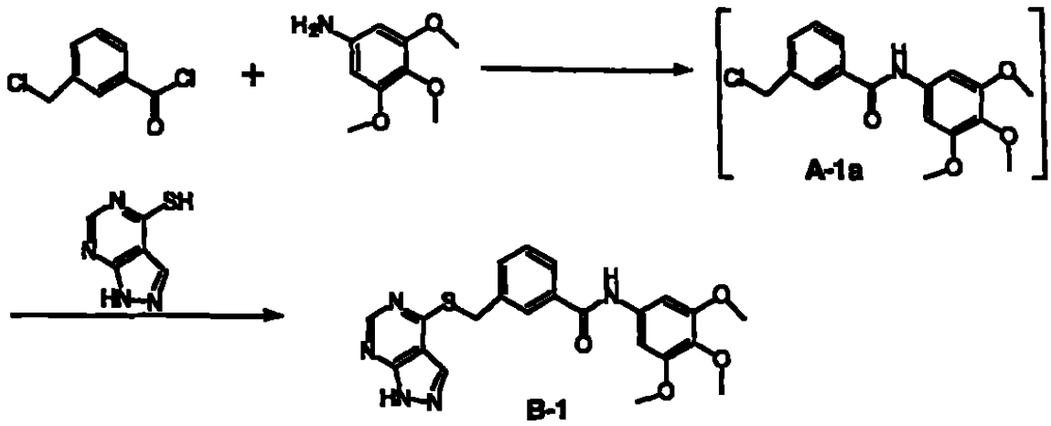
Example A-8: N-(3,5-Dibromo-4-methylphenyl)-3-[(pyrazin-2-yl)sulfanyl-methyl]benzamide



A-8

Example A-8 was prepared in a similar manner to that described for A-1, except that 3,5-dibomo-4-methylaniline (Lancaster) was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline in step (a): mp 119-127 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, J = 1.30 Hz), 8.51 (t, 1H, J = 2.1 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 2.61 Hz), 8.12 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, J = 7.96 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 7.73 Hz), 7.48 (t, 1H, J = 7.74 Hz), 4.54 (s, 2H), 2.47 (s, 3H). Anal. calc'd for $C_{19}H_{15}N_4S \cdot 0.25$ EtOAc: C, 46.62; H, 3.33; N, 8.16; S, 6.22. Found: C, 46.33; H, 3.24; N, 7.90; S, 5.83.

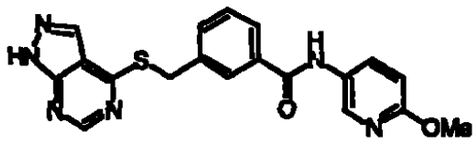
Example B-1: N-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-3-[(1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]benzamide



To a solution of 3,4,5-trimethoxyaniline (400 mg, 2.18 mmol) and triethylamine (0.30 mL, 2.18 mmol) in dichloromethane was added 0.31 mL (2.18 mmol) of 3-chloromethylbenzoyl chloride (Aldrich). After 10 min, the solvent was removed and the residual crude N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-(chloromethyl)benzamide, A-1a, was dissolved in DMF (10 mL) under argon. To the resulting solution was added 4-mercapto-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (332 mg, 2.18 mmol) followed by triethylamine (0.30 mL, 2.18 mmol). The resulting solution was heated at 70 °C for 2 h, then cooled and poured into water. The solid was collected by filtration and washed with water. After air-drying, the solid was sequentially triturated with ethyl acetate/hexane and with dichloromethane, and the solid collected by filtration to provide 360 mg (37%) of N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-[(1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl)benzamide, B-1: ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 14.12 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.48 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.20 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.62 (s, 3H). Anal. calc'd for $C_{22}H_{22}N_5O_4S \cdot 0.7\ H_2O$: C, 56.93; H, 4.87; N, 15.09; S, 6.91. Found: C, 56.89; H, 4.76; N, 14.85; S, 6.91.

294

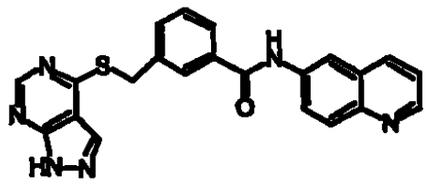
Example B-2: N-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-3-[(1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]benzamide



B-2

Example B-2 was prepared in a similar manner to that described for B-1, except that 5-amino-2-methoxypyridine was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.10 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95-8.00 (m, 2H), 7.81 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.41- 7.46. (dd, 1H), 6.78 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.70 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); APCIMS *m/z* 393 $[M + H]^+$.

Example B-3: N-(Quinolin-6-yl)-3-[(1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)sulfanyl-methyl]benzamide



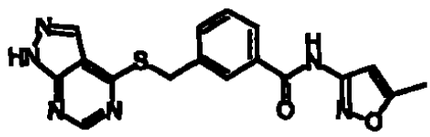
B-3

Example B-3 was prepared in a similar manner to that described for B-1, except that 6-aminoquinoline was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline: mp 236-240 °C (dec); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 14.15 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.34-8.29 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.05-7.98 (m, 2H), 7.91 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.54-7.48 (m, 2H),

4.79 (s, 2H). Anal. calc'd for $C_{22}H_{16}N_6OS \cdot 0.7\ H_2O$: C, 62.16; H, 4.13; N, 19.77; S, 7.54. Found: C, 62.34; H, 3.83; N, 19.48; S, 7.61 .

295 296

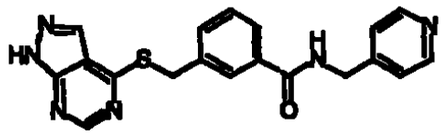
Example B-4: N-(5-Methylisoxazol-3-yl)-3-[(1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]benzamide



B-4

Example B-4 was prepared in a similar manner to that described for B-1, except that 3-amino-5-methylisoxazole was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.99 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.47 (dd, 1H, J = 7.5, 7.6 Hz), 6.74 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.41 (s, 3H); APCIMS *m/z* 367 [M + H]$^+$.

Example B-5: N-(Pyridin-4-yl)methyl-3-[(1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-sulfanylmethyl]benzamide



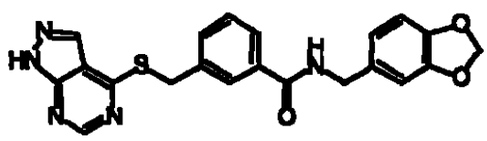
B-5

Example B-5 was prepared in a similar manner to that described for B-1, except that 4-picolylamine was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.05 (s, 1H), 9.08-9.12 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 8.74 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.25 (s, 1H),

296

7.96 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.40 (dd, 1H, J = 7.7, 7.9 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 4.70 (s, 2H), 4.43 (d, 2H, J = 5.9 Hz); APCIMS *m/z* 377 [M + H]$^+$.

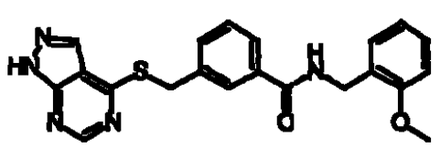
Example B-6: N-(1,3-Benzodioxyl-5-ylmethyl)-3-[(1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-sulfanylmethyl]benzamide



B-6

Example B-6 was prepared in a similar manner to that described for B-1, except that 3,4-(methylenedioxy)benzylamine was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.05 (s, 1H), 8.98 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.78 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 7.6, 7.9 Hz), 6.84-6.87 (m, 2H), 6.78 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 5.97 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.36 (d, 2H, J = 6.1 Hz); APCIMS *m/z* 420 [M + H]$^+$.

Example B-7: N-(2-Methoxybenzyl)-3-[(1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-sulfanylmethyl]benzamide

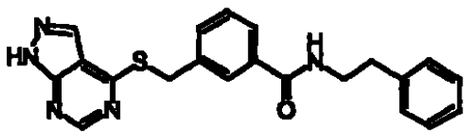


B-7

Example B-7 was prepared in a similar manner to that described for B-1, except that 2-methoxybenzylamine was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.12 (s, 1H), 8.86 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.79 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.44 (dd, 1H, J = 7.6, 7.9 Hz), 7.23 (m, 1H), 7.16

(d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.89 (dd, 1H, J = 7.5, 6.8 Hz), 4.75 (s, 2H), 4.43 (d, 2H, J = 6.1 Hz), 3.82 (s, 3H); APCIMS *m/z* 406 [M + H]$^+$.

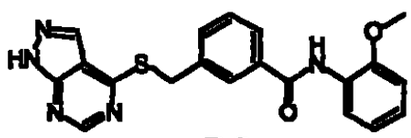
Example B-8: N-(2-Phenylethyl)-3-[(1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)sulfanyl-methyl]benzamide



B-8

Example B-8 was prepared in a similar manner to that described for B-1, except that phenethylamine was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.13 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.61 (t, 1H J = 5.7 Hz), 8.30 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.41 (dd, 1H, J = 7.6, 7.9 Hz), 7.16-7.31 (m, 5H), 4.73 (s, 2H), 3.43-3.50 (m, 2H), 2.83 (dd, 2H, J = 7.2, 7.9 Hz); APCIMS *m/z* 390 [M + H]$^+$.

Example B-9: N-(2-Methoxyphenyl)-3-[(1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-sulfanylmethyl]benzamide

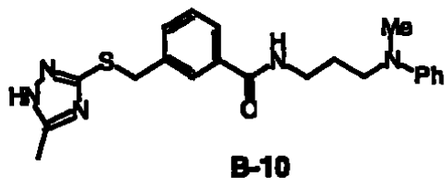


B-9

Example B-9 was prepared in a similar manner to that described for B-1, except that 2-methoxyaniline was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.12 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.48 (dd, 1H, J = 7.5, 7.6 Hz), 7.19 (m, 1H),

7.09 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.97 (dd, 1H, J = 7.1, 8.0 Hz), 4.79 (s, 2H), 3.83 (s, 3H); APCIMS *m/z* 392 $[M + H]^+$.

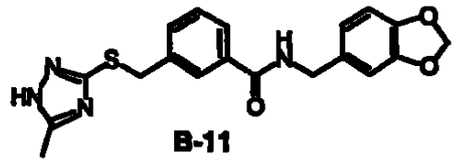
Example B-10: N-[3-(N-Methyl-N-phenylamino)propyl]-3-[(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanylmethyl]benzamide



B-10

Example B-10 was prepared in a similar manner to that described for B-1, except that N-(3-aminopropyl)-N-methylaniline was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline, and 3-mercapto-5-methyl-1H-1,2,4-triazole was used in place of 4-mercapto-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine: ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.80 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.38 (dd, 1H, J = 7.5, 8.0 Hz), 7.15 (m, 2H), 6.74-6.77 (m, 2H), 6.64 (dd, 1H, J = 7.1, 7.1 Hz), 4.36 (s, 2H), 3.41-3.45 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.85-1.96 (m, 2H); APCIMS *m/z* 396 $[M + H]^+$.

Example B-11: N-(1,3-Benzodioxyl-5-ylmethyl)-3-[(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanylmethyl]benzamide

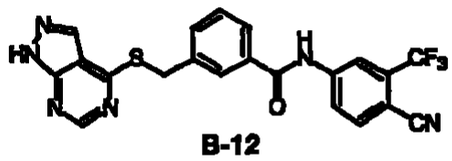


B-11

Example B-11 was prepared in a similar manner to that described for B-1, except that (3,4-methylenedioxy)benzylamine was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline, and 3-mercapto-5-methyl-1H-1,2,4-triazole was used in place of 4-mercapto-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine: ^{1}H

NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.83 (s, 1H), 7.71 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.38 (dd, 1H, J = 7.50, 7.6 Hz), 6.76-6.86 (m, 3H), 5.93 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.38 (s, 3H); APCIMS *m/z* 383 $[M+H]^+$.

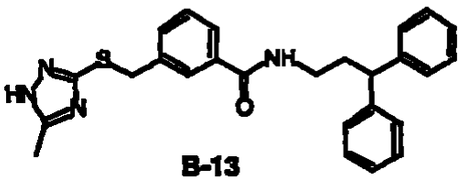
Example B-12: N-[4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-[(1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl-sulfanyl)methyl]benzamide



B-12

Example B-12 was prepared in a similar manner to that described for B-1, except that 4-cyano-3-trifluoromethylaniline was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.07 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26-8.31 (m, 2H), 8.15 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.08 (s, 1H), 7.89 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.76 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.53 (dd, 1H J = 7.50, 7.9 Hz), 4.79 (s, 2H); APCIMS *m/z* 455 $[M+H]^+$.

Example B-13: N-(3,3-Diphenylpropyl)-3-{[(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-sulfanyl]methyl}benzamide

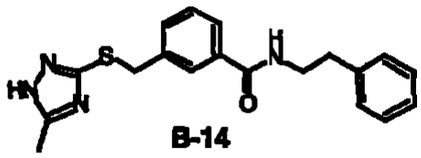


B-13

Example B-13 was prepared in a similar manner to that described for B-1, except that 3,3-diphenyl-1-propylamine was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline, and 3-mercapto-5-methyl-1H-1,2,4-triazole was used in place of 4-mercapto-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine: ^1H

NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.74 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.25-7.38 (m, 9H), 7.13-7.18 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.05 (dd, 1H, J = 7.6, 7.9 Hz), 3.34-3.37 (m, 2H), 2.38 (m, 5H); APCIMS *m/z* 443 $[M + H]^+$.

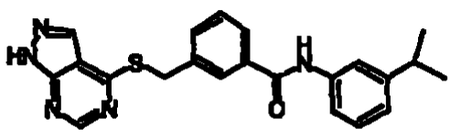
Example B-14: 3-[[(5-Methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-sulfonyl]methyl]-N-phenethylbenzamide



B-14

Example B-14 was prepared in a similar manner to that described for B-1, except that 2-phenylethylamine was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline, and 3-mercapto-5-methyl-1H-1,2,4-triazole was used in place of 4-mercapto-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.78 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.38 (dd, 1H, J = 7.5, 7.9 Hz), 7.18-7.33 (m, 5H), 4.35 (s, 2H), 3.57-3.62 (m, 2H), 2.90-2.93 (m, 2H), 2.40 (s, 3H); APCIMS *m/z* 353 $[M + H]^+$.

Example B-15: 3-[(1H-Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]-N(3-isopropylphenyl)-benzamide

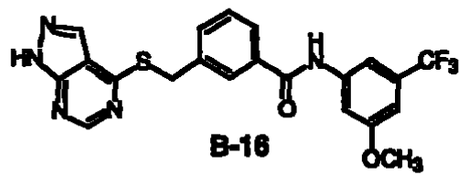


B-15

Example B-15 was prepared in a similar manner to that described for B-1, except that 3-isopropylaniline was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.13 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 7.9 Hz),

7.69 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.61 (m, 2H), 7.48 (dd, 1H, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.25 (dd, 1H, J = 7.5, 8.0 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 4.78 (s, 2H), 2.83-2.91 (m, 1H), 1.21 (d, 6H, J = 6.0 Hz); APCIMS *m/z* 404 $[M + H]^+$.

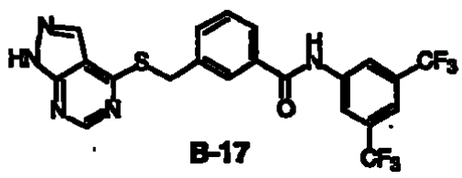
Example B-16: 3-[(1H-Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]-N(3-trifluoromethyl-5-methoxyphenyl)-benzamide



B-16

Example B-16 was prepared in a similar manner to that described for B-1, except that 3-trifluoromethyl-5-trifluoromethoxyaniline was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.13 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.81 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H, J = 7.50, 8.0 Hz), 6.98 (s, 2H), 6.46-6.50 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.83 (s, 3H); APCIMS *m/z* 460 $[M + H]^+$.

Example B-17: 3-[(1H-Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]-N(3,5-bis-trifluoromethylphenyl)-benzamide

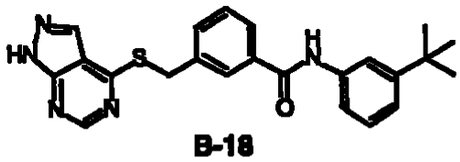


B-17

Example B-17 was prepared in a similar manner to that described for B-1, except that 3,5-bis(trifluoromethyl)aniline was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.20 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.17 (s, 1H),

7.97 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.60 (dd, 1H, J = 7.50, 8.0 Hz), 4.86 (s, 2H); APCIMS *m/z* 498 [M + H]$^+$.

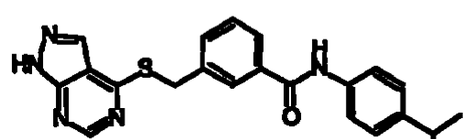
Example B-18: 3-[(1H-Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]-N(3-t-butylphenyl)-benzamide



B-18

Example B-18 was prepared in a similar manner to that described for B-1, except that 3-(*tert*-butyl)aniline was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.13 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.85-7.88 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H, J = 7.6, 7.9 Hz), 7.26 (dd, 1H, J = 7.5, 8.0 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 4.78 (s, 2H), 1.29 (s, 9H); APCIMS *m/z* 418 [M + H]$^+$.

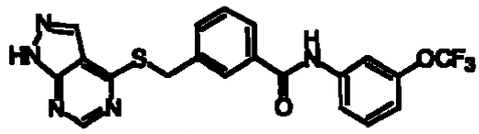
Example B-19: 3-[(1H-Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]-N(4-isopropylphenyl)-benzamide



B-19

Example B-19 was prepared in a similar manner to that described for B-1, except that 4-isopropylaniline was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.13 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.64-7.70 (m, 3H), 7.47 (dd, 1H, J = 7.5, 8.0 Hz), 7.21 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 4.78 (s, 2H), 2.81-2.90 (m, 1H), 1.19 (d, 6H, J = 6.0 Hz); APCIMS *m/z* 404 [M+H]$^+$.

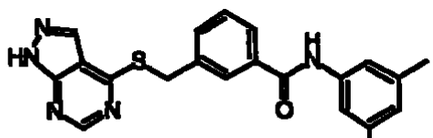
Example B-20: 3-[(1H-Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]-N(4-trifluoromethoxyphenyl)-benzamide



B-20

Example B-20 was prepared in a similar manner to that described for B-1, except that 3-trifluoromethoxyaniline was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.13 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.09 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 4.79 (s, 2H); APCIMS *m/z* 446 [M + H]$^+$.

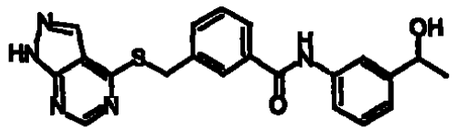
Example B-21: 3-[(1H-Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]-N(3,5-dimethylphenyl)-benzamide



B-21

Example B-21 was prepared in a similar manner to that described for B-1, except that 3,5-dimethylaniline was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.13 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83-7.85 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.68-7.71 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.45-7.50 (dd, 1H, J = 7.50, 7.6 Hz), 7.39 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.26 (s, 6H); APCIMS *m/z* 390 [M + H]$^+$.

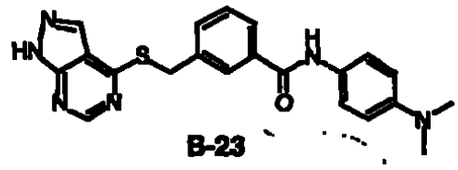
Example B-22: 3-[(1H-Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]-N(3-(2-hydroxyethyl)phenyl)-benzamide



B-22

Example B-22 was prepared in a similar manner to that described for B-1, except that 3-(1-hydroxyethyl)aniline was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.13 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.86 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.74-7.84 (m, 2H), 7.48 (dd, 1H, J = 7.6, 7.9 Hz), 7.27 (dd, 1H, J = 7.9, 8.0 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 5.18 (d, 1H, J = 3.0), 4.78 (s, 2H), 4.68 (q, 1H), 1.32 (d, 3H, J = 9.0 Hz); APCIMS *m/z* 406 $[M+H]^+$.

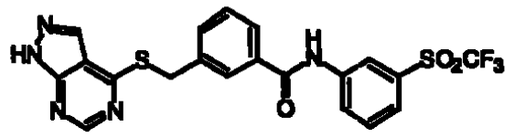
Example B-23: 3-[(1H-Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]-N(4-dimethylaminophenyl)-benzamide



B-23

Example B-23 was prepared in a similar manner to that described for B-1, except that 4-dimethylaminoaniline was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 13.76 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.301 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.10 (dd, 1H, J = 7.5, 7.6 Hz), 6.35 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 4.56 (s, 2H), 2.13 (s, 6H); APCIMS *m/z* 405 $[M+H]^+$.

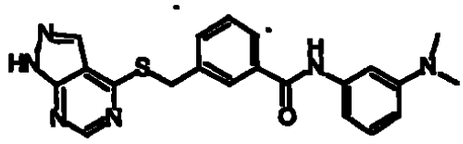
Example B-24: 3-[(1H-Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]-N(3-trifluoromethylsulfonylphenyl)-benzamide



B-24

Example B-24 was prepared in a similar manner to that described for B-1, except that 3-(trifluoromethylsulfonyl)aniline was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.13 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.35-8.39 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.85 (m, 2H), 7.75 (d, 1H, J = 7.60), 7.53 (dd, 1H, J = 7.5, 7.6 Hz), 4.79 (s, 2H); APCIMS *m/z* 494 $[M + H]^+$.

Example B-25: 3-[(1H-Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]-N(3-dimethylaminophenyl)-benzamide



B-25

Example B-25 was prepared in a similar manner to that described for B-1, except that 3-dimethylaminoaniline was used in place of 3,4,5-trimethoxyaniline: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 14.14 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.680 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.46 (dd, 1H, J = 7.5, 7.6 Hz), 7.20 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.46-6.50 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.89 (s, 6H); APCIMS *m/z* 405 $[M + H]^+$.

Example B-26

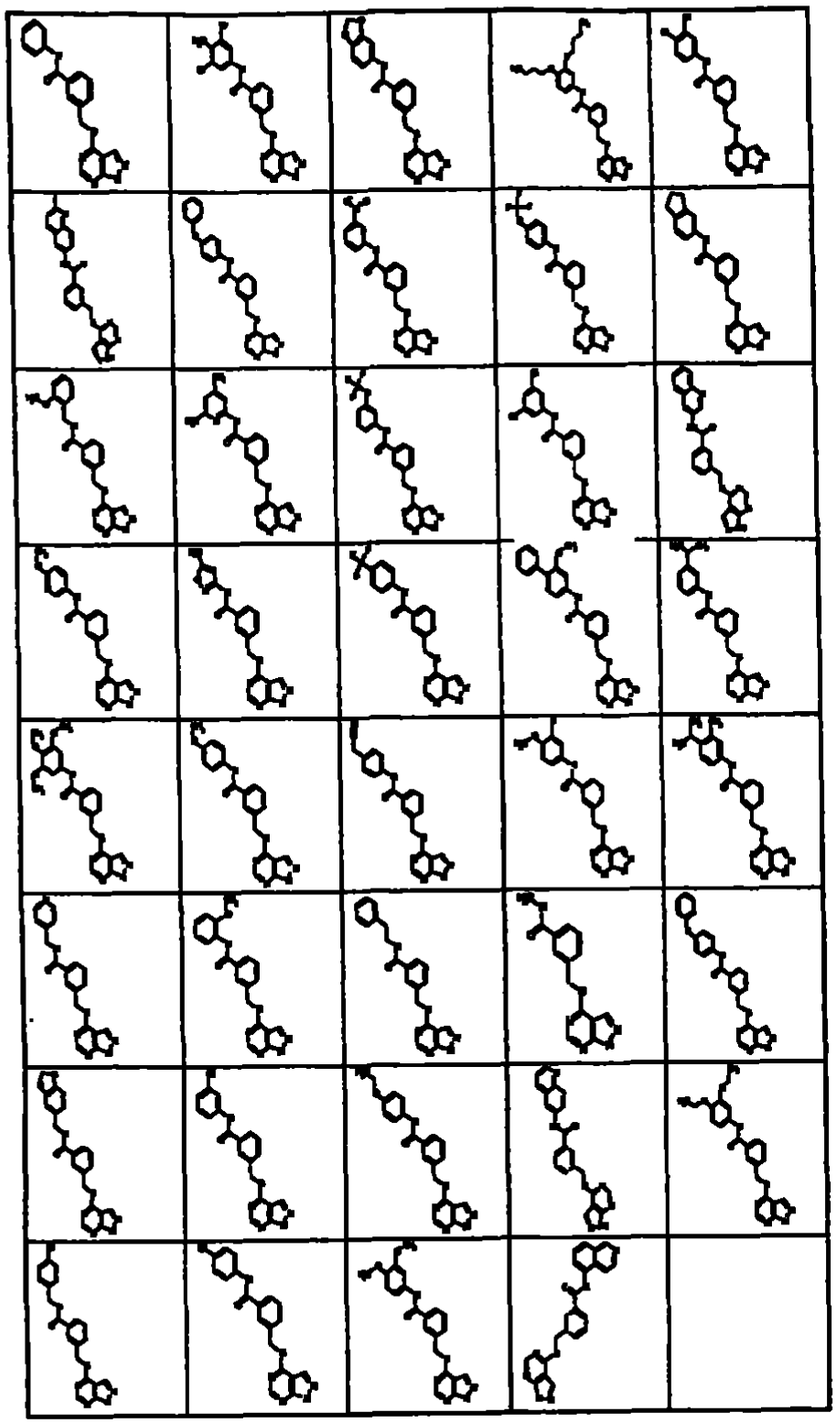
(a) To an array of 40 μL of 0.25 M solution of different amines (0.01 mmol) in acetonitrile distributed in the eleven columns of a 96-well plate was added 40 μL of 0.25 M solution of triethylamine (0.01 mmol) and the array of reactions was agitated briefly. To each

of the wells was added 40 µL of a 0.25 M solution of 3-(chloromethyl) benzoylchloride (0.01 mmol) in acetonitrile and the plate was agitated in a shaker at room temperature for 2 h.

(b) An 0.25 M solution of different mercapto compounds was prepared in DMF and 40 µL (0.01 mmol) and was added in eight different rows to the appropriate intermediate from step (a) above. To each reaction mixture was add approximately 8-15 mg of cesium carbonate and the reactions were heated at 60 °C on a Vortex heater for 16 h. The solvents were removed using the SpeedVac™ apparatus and the crude reaction mixtures were redissolved in DMSO and transferred using a liquid handler to a 1 mL 96-well plate to give a final theoretical concentration of 10 mM.

Using this procedure, the following compounds were made (wherein for convenience, and as understood in the art, not all hydrogen atoms have been expressly indicated as bonding to each carbon and/or nitrogen atom).

WO 2012/050945 PCT/US2011/051705



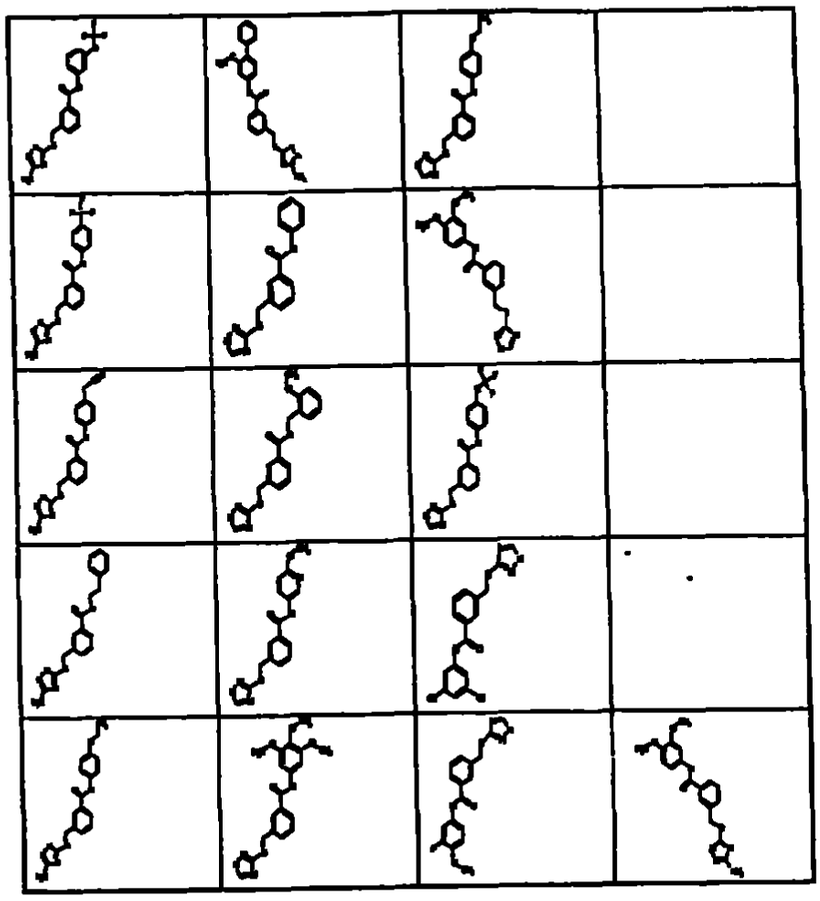
309

63

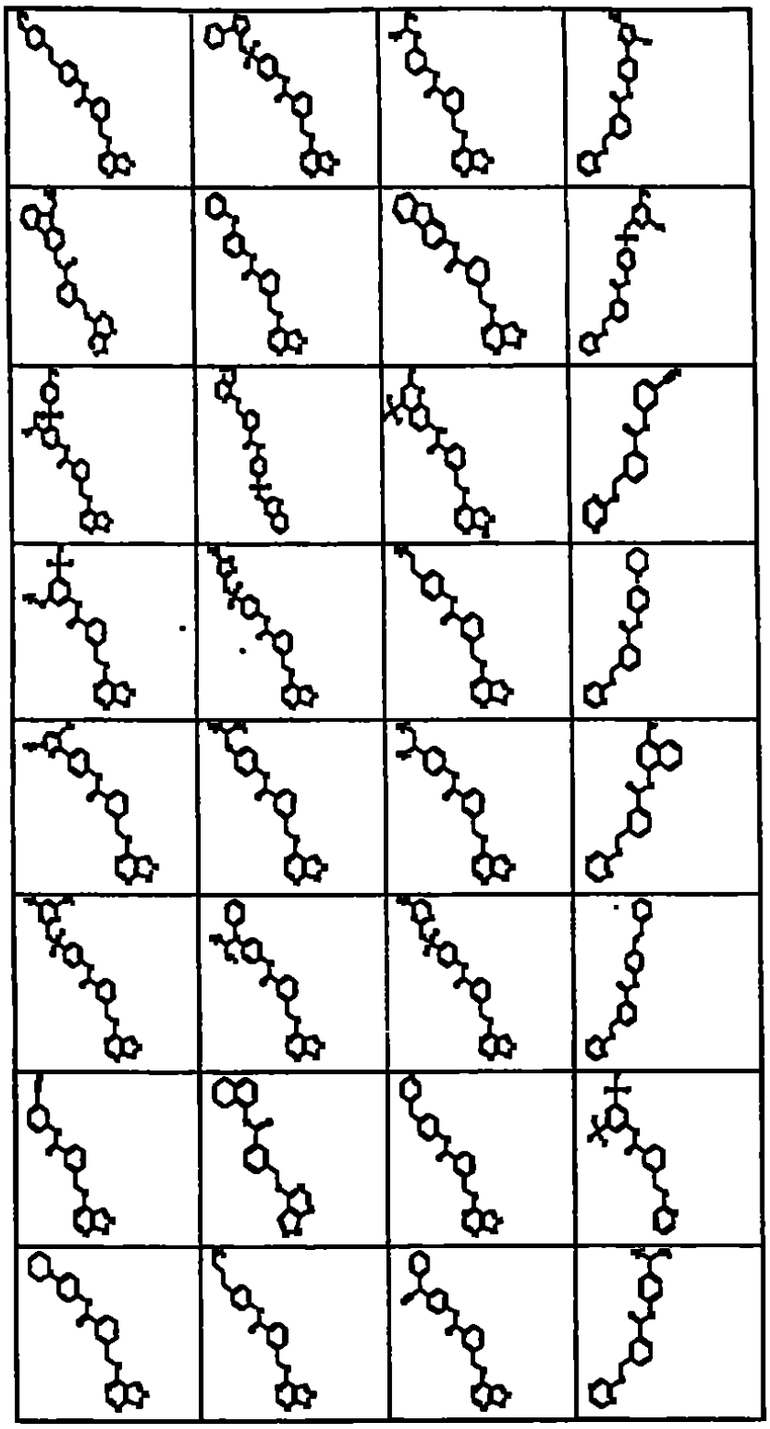
310

64

311

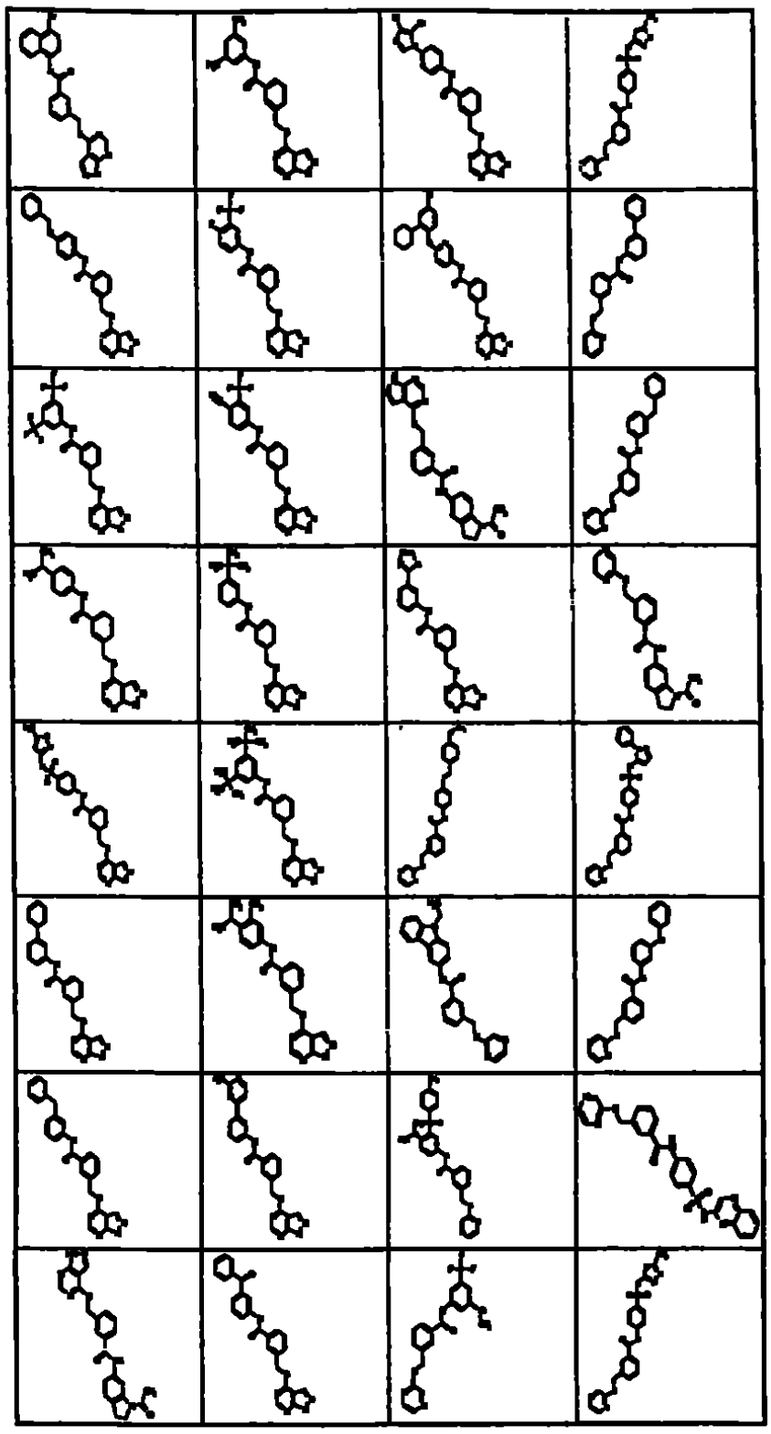


312

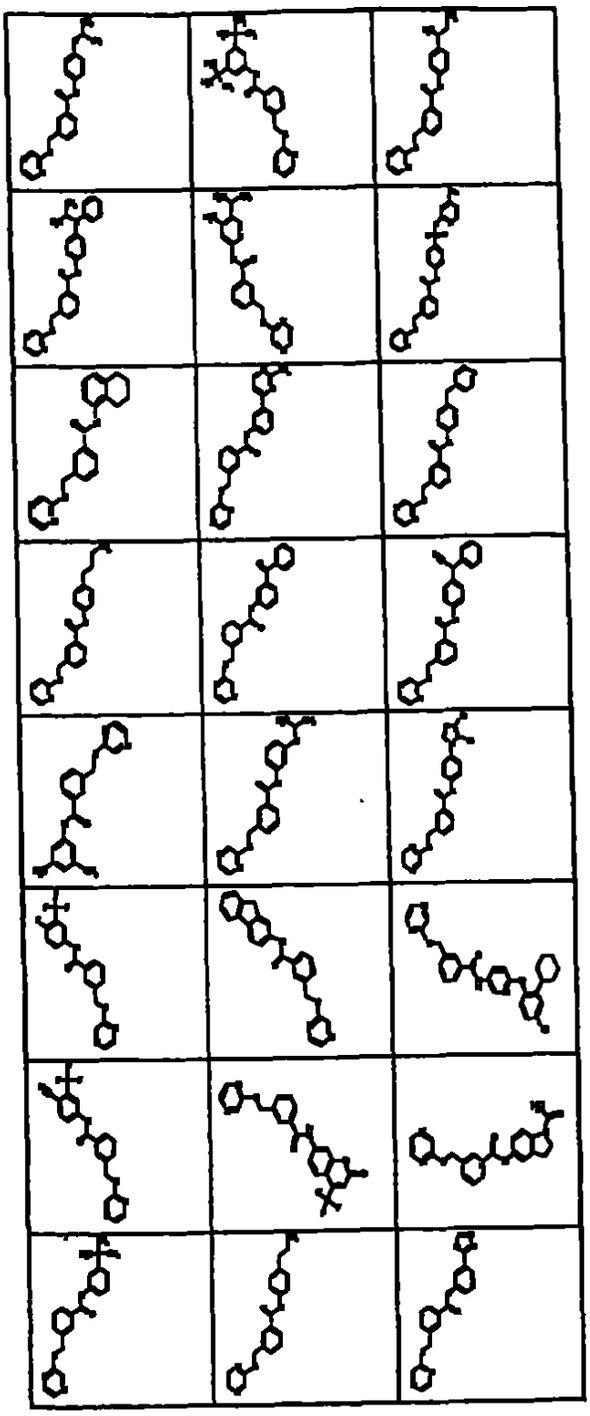


66

313

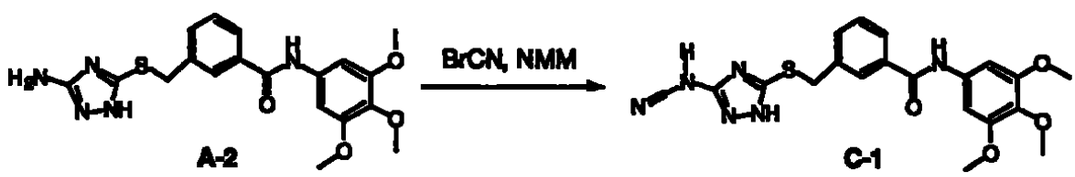


67



68

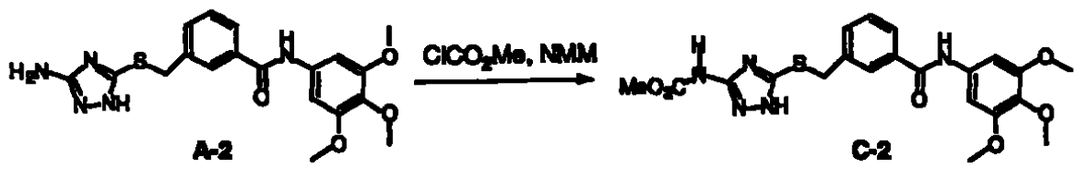
Example C-1: 3-[(5-Cyanoamino-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)sulfanylmethyl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzamide



A-2 C-1

To a suspension of 0.300 g (0.73 mmol) of N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-[(5-amino-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)sulfanylmethyl]benzamide, A-2, in 10 mL THF was added ethanol until the mixture became homogeneous. The mixture was cooled to 0 °C and 4-methylmorpholine (0.095 mL, 0.86 mmol) was added followed by cyanogen bromide (0.115 g, 1.08 mmol) in one portion. After stirring at 0 to 20 °C over 2 h, the mixture was partitioned between ethyl acetate (50 mL) and brine (50 mL). The aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate (50 mL) and the combined organics were washed with brine (25 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated to dryness. The crude residue was triturated with a mixture of MTBE, ethyl acetate, and hexanes to yield the desired product as a pale yellow solid (0.27 g, 85%) that was collected by filtration: mp>165 °C (dec); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.49 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.18 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.69 (s, 3H). Anal. calc'd for $C_{20}H_{22}N_6O_4S \cdot 0.3$ EtOAc: C, 54.53; H, 4.84; N, 18.00; S, 6.87. Found: C, 54.86; H, 4.83; N, 17.91; S, 6.64.

Example C-2: 3-[(5-(Methoxycarbonylamino)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)sulfanylmethyl]-N-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzamide

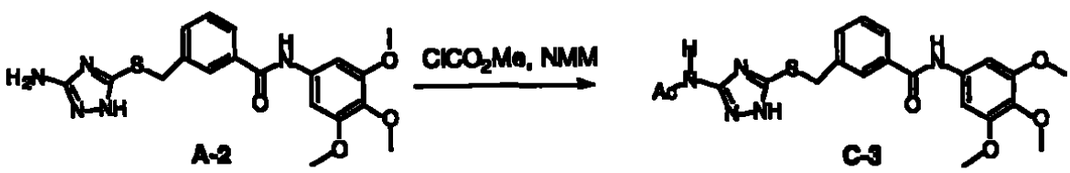


A-2 C-2

316

To a suspension of 0.154 g (0.37 mmol) of N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-[(5-amino-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)sulfanylmethyl]benzamide, A-2, in dichloromethane (5 mL) at room temperature was added DMF until the mixture became homogeneous. To the mixture was added N-methylmorpholine (0.075 mL, 0.7 mmol) followed by methyl chloroformate (0.050 mL, 0.65 mmol). After stirring room temperature for 2 h, the mixture was partitioned between MTBE (50 mL) and brine (50 mL). The aqueous layer was extracted with 1:1 MTBE/ethyl acetate (2 x 50 mL) and the combined organics were washed with brine (25 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated to dryness. The crude residue was triturated with MTBE and filtered. The solid was triturated a second time with MTBE/ethyl acetate to yield N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-[(5-methylcarbamoyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl) sulfanylmethyl]benzamide, C-2, as a white solid (0.13 g, 74%): mp >150 °C (dec); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.21 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.64 (s, 3H). Anal. calc'd for $C_{21}H_{23}N_5O_6S \cdot 0.75\ H_2O$: C, 51.79; H, 5.07; N, 14.38; S, 6.58. Found: C, 52.13; H, 5.29; N, 14.11; S, 6.17.

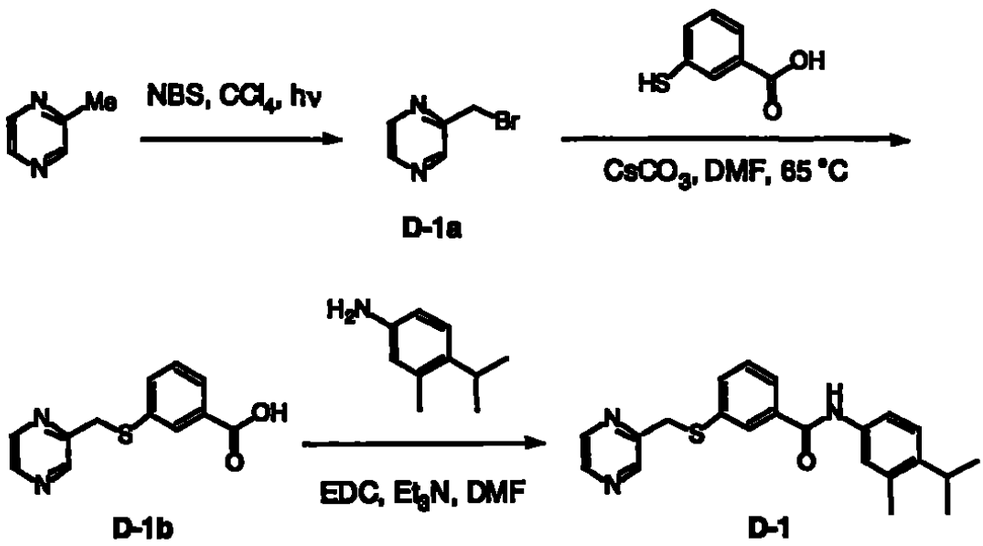
Example C-3: N-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-3-[(5-acetylamino-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)sulfanylmethyl]benzamide



317

To a solution of 0.15 g (0.37 mmol) of N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-[(5-amino-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)sulfanylmethyl]benzamide, A-2, in acetic acid (5 mL) at room temperature was added acetic anhydride (0.200 mL, 2.1 mmol). After stirring at room temperature for 1.5 hr, the mixture was added dropwise to a cold solution of phosphate buffer (1M, pH 7, 60 mL). The resulting precipitate was collected by filtration, washed with water, and dried under vacuum. The dried solid was triturated with MTBE/ethyl acetate and filtered to yield N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-[(5-acetylamino-2H-[1,2,4]triazol-3-yl) sulfanylmethyl]benzamide, C-3, as a white solid (0.12 g, 71%): mp 196-201 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.49 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.22 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 2.50 (s, 3H, obscured by DMSO). Anal. calc'd for $C_{21}H_{23}N_5O_5S \cdot 0.9\ H_2O$: C, 53.24; H, 5.28; N, 14.78; S, 6.77. Found: C, 53.28; H, 4.98; N, 14.48; S, 6.68.

Example D-1: N-(4-Isopropyl-3-methylphenyl)-3-[(pyrazin-2-yl)methylsulfanyl]benzamide

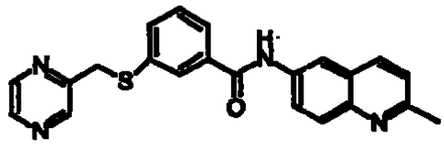


(a) A suspension of methyl pyrazine (5 g, 53 mmol) and N-bromosuccinimide (9.45g, 53 mmol) in carbon tetrachloride (200 mL) was heated at reflux while exposed to a 100 watt light source. After 4 hr, the dark mixture was allowed to cool to room temperature and was decanted. The supernatant was filtered and the filtrate reduced to ~25 mL volume then passed through silica gel using a gradient of 0% to 5% ethyl acetate in $CHCl_3$. Decomposition was evident upon concentration of chromatographed product. The residue was taken up in CH_2Cl_2, washed with water, dried over sodium sulfate, and concentrated cold. Unstable oily 2-(bromomethyl)pyrazine, D-1a, (2.g, 22%) was used quickly in next reaction: ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.51 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 4.56 (s, 2H).

(b) 3-[(Pyrazin-2-yl)methylsulfanyl]benzoic acid, D-1b, was prepared in a manner similar to that described in example A-1, step (b): mp 131-135 °C.

(c) To a solution of 3-[(pyrazin-2-yl)methylsulfanyl]benzoic acid, D-1b, (0.15 g, 0.61 mmol), 4-isopropyl-3-methylaniline hydrochloride (0:113 g, 0.61 mmol), and triethylamine (0.09 mL, 0.65 mmol) in 2 mL DMF at room temperature was added EDC (0.116 g, 0.61 mmol). After stirring at room temperature for 24 hr, the mixture was partitioned between ethyl acetate (30 mL) and brine (30 mL). The aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate (30 mL) and the combined organics were washed twice with water (20 mL), once with brine(25 mL), dried over sodium sulfate, and concentrated to dryness. The residue was filtered through silica gel using 10% methanol in chloroform and then purified by radial chromatography with a 2 mm rotor using a gradient of 0% to 50% ethyl acetate in hexanes as eluent to yield N-(4-isopropyl-3-methylphenyl)-3-[(pyrazin-2-yl)methylsulfanyl]benzamide, D-1, as a pale amber oil (0.09g, 35%): ^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ 10.10 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.51 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.92 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.46 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.21 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.50 (s, 2H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.18 (d, 6H, J = 6.8 Hz). Anal. calc'd for $C_{22}H_{23}N_3OS \cdot 0.4$ H_2O: C, 68.68; H, 6.24; N, 10.92; S, 8.33. Found: C, 68.86; H, 6.11; N, 10.70; S, 8.23

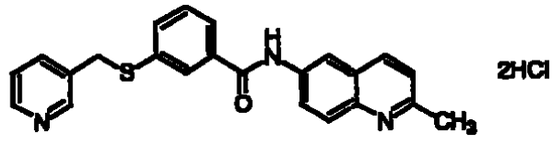
Example D-2: N-(2-Methylquinolin-6-yl)-3-[(pyrazin-2-yl)methylsulfanyl]benzamide



D-2

Example D-2 was prepared in a similar manner to that described for D-1, except that 6-amino-2-methylquinoline was used in place of 4-isopropyl-3-methylaniline in step (c): mp 102-105 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, J = 1.3 Hz), 8.52 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.46 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.80-7.97 (m, 2H), 7.91 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.63 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 4.52 (s, 2H), 2.65 (s, 3H). Anal. calc'd for $C_{22}H_{18}N_4OS \cdot 0.3\ H_2O \cdot 0.2$ EtOAc: C, 66.87; H, 4.97; N, 13.68; S, 7.83. Found: C, 66.77; H, 5.18; N, 13.40; S, 7.61.

Example D-3: *N*-(2-Methyl-quinolin-6-yl)-3-(pyridin-3-ylmethylsulfanyl)-benzamide dihydrochloride

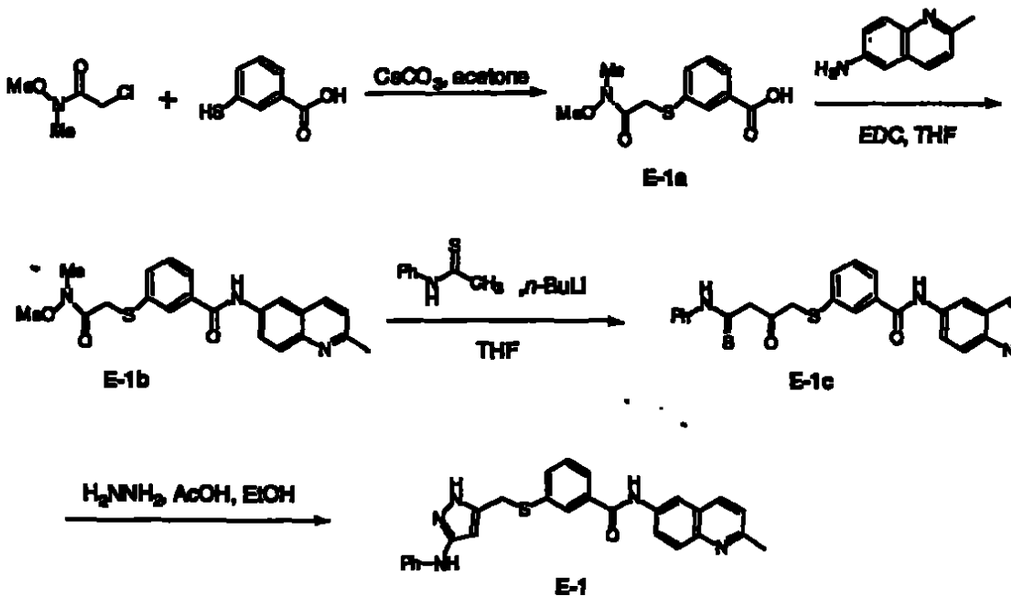


D-3

Example D-3 was prepared in a similar manner to that described for D-1, except that 3-picolyl chloride was used in place of 2-(bromomethyl)pyrazine in step (b), and 6-amino-2-methylquinoline was used in place of 4-isopropyl-3-methylaniline in step (c): HPLC R_t = 12.2 min.; TLC R_f = 0.4 (5% methanol/chloroform); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6 w/ D_2O) δ 8.95 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.77-8.73 (m, 2H), 8.66 (dd, 1H, J = 1.1, 5.5 Hz), 8.41-8.33 (m, 2H), 8.20 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.97-7.83 (m, 4H), 7.66-7.53 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6 w/ D_2O) δ 167.8, 158.4, 146.8, 146.4, 144.5, 143.8, 140.5, 139.5, 136.7, 136.6, 136.4, 134.9, 131.7, 130.5, 130.4, 129.2, 128.4, 128.2, 126.0, 122.7, 119.0, 35.2, 22.3;

MS (ESI) *m/z* 386 [M + H]$^+$. Anal. calc'd for $C_{22}H_{19}N_3O_2S \cdot 2\,HCl \cdot 0.3\,H_2O$: C, 59.56; H, 4.69; N, 9.06; S, 6.91. Found: C, 59.56; H, 4.66; N, 9.00; S, 6.82.

Example E-1: N-(2-methyl-quinolin-6-yl)-3-[{5-(phenylamino)-2-H-pyrazol-3-yl}methylsulfanyl]benzamide



(a) To a solution of 3-thiobenzoic acid (5.0 g, 32.4 mmol) in 150 mL of acetone was added cesium carbonate (22.2 g, 68.1 mmol) and 2-chloro-*N* -methoxy-*N* -methylacetamide (4.9 g, 35.7 mmol). After stirring for 1h, the reaction was quenched with dropwise addition of 1N HCl. The reaction mixture was partitioned between 100 mL of ethyl acetate and 50 mL of 1N HCl, dried over sodium sulfate, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel using 33% hexane/66% ethyl acetate/1% acetic acid to afford 2-[(3-carboxyphenyl)sulfanyl]-N-methoxy-N-methylacetamide, E-1a, as a white solid 8.5 g (96%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)

δ 8.15 (t, 1H, J = 1.5 Hz), 8.06 (br s, 1H), 7.92 (dt, 1H, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.68 (dq, 1H, J = 6.0, 1.2 Hz), 3.88 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.22 (s, 3H).

(b) To a solution of 2-[(3-carboxyphenyl)sulfanyl]-N-methoxy-N-methylacetamide, E-1a, (0.84 g, 3.1 mmol) and EDC (0.66 g, 3.4 mmol) in 10 mL of THF was added 6-amino-2-methylquinoline (0.54 g, 3.4 mmol). After 3 h, the solution was concentrated and the residue was purified by column chromatography with 1:2 hexane/ethyl acetate to afford 3-[(N-methoxy-N-methylcarbamoyl)methylsulfanyl]-N-(2-methylquinolin-6-yl)benzamide, E-1b, as a white crystalline solid 0.89 g (72 %): ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (br s, 1H), 8.45 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 8.05-7.97 (m, 3H), 7.73 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.57 (dt, 1H, J = 13.4, 4.8 Hz), 7.56 (d, 1H, 4.5 Hz), 7.39 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 7.27 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 3.88 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.71 (s, 3H); MS (ESI): Calculated for $C_{22}H_{23}N_3O_3S$ (M+H$^+$): 395. Found: 395. Anal. calc'd for $C_{22}H_{23}N_3O_3S \cdot 0.2\ H_2O$: C, 63.20; H, 5.41; N, 10.53; S, 8.03. Found: C, 63.03; H, 5.32; N, 10.35; S, 7.92.

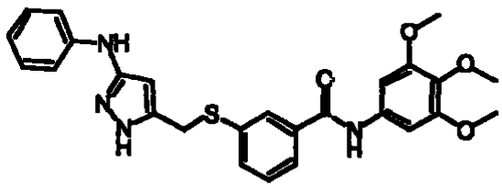
(c) To a solution of thioacetanilide (0.30 g, 1.95 mmol) in 10 mL of anhydrous THF at -78 °C was added *n*- BuLi (1.56 mL, 3.89 mmol, 2.5 M in hexane) over a 5 min period. The mixture was warmed to 0 °C for 1h, then recooled to -78 °C. To this solution was added a solution of 3-[(N-methoxy-N-methylcarbamoyl)methylsulfanyl]-N-(2-methylquinolin-6-yl)benzamide, E-1b, (0.35 g, 0.89 mmol) in 5 mL in THF, and the resulting solution was warmed to 0 °C. After 1 h, a solution of 1:1 methanol:acetic acid (1.0 mL) was added dropwise over 1 min. The reaction solution was partitioned between 30 mL of MTBE and extracted with 1N hydrochloric acid (2 x 20 mL) and saturated brine (1 x 30 mL), and the organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated to give a yellow oil. Purification using column chromatography with 3:1

0012210 05027105

hexane/ethyl acetate afforded N-(2-methyl-quinolin-6-yl)-[2-oxo-3-phenylthiocarbamoyl-propylsulfanyl]benzamide, E-1c, as a pale yellow foam 0.25 g (56%): ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (br s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 7.94-7.85 (3H, m), 7.81 (br s, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.51 (br s, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.26-7.21 (m 4H), 7.13-7.10 (m, 1H), 3.50 (br s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.03 (s, 2H); MS (ESI): Calculated for $C_{27}H_{27}N_5O_2S_2$ (M+H$^+$): 486 Found: 486.

(d) To a solution containing N-(2-methyl-quinolin-6-yl)-[2-oxo-3-phenylthiocarbamoyl-propyl-sulfanyl]benzamide, E-1c, in 4 mL of ethanol was added acetic acid (0.038 mL, 0.67 mmol) followed by hydrazine monohydrate (0.032 mL, 0.63 mmol). The solution was stirred for 2 h, then concentrated to give the crude product as an amber oil. Purification by radial chromatography (1mm silica plate) with 90% ethyl acetate/10% methanol as eluant afforded a tan solid. Precipitation of product from dichloromethane by dropwise addition of hexane gave 0.12 g (58%) of N-(2-methyl-quinolin-6-yl)-3-[{5-(phenylamino)-2-H-pyrazol-3-yl}methylsulfanyl]benzamide, E-1, as a white solid: mp 172-174 °C. HPLC Rt = 13.51 min.; ^{1}H NMR (500 MHz, Acetone-d_6) δ 8.40-8.38 (m, 1H), 8.01 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.91 (s, 1H), 7.86 (dd, 1H, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.76 (t, 2H, J = 9.5 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.35 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.16 (br s, 2H), 7.02 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 6.59 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 5.73 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.52 (s, 3H); HRMS (FAB): Calculated for $C_{27}H_{27}N_5OS$ (M+H$^+$): 466.1702. Found: 466.1715. Anal. calc'd for $C_{27}H_{27}N_5OS$•0.5 CH_2Cl_2: C, 65.05; H, 4.76; N, 13.79; S, 6.31. Found C, 64.94; H, 4.72; N, 13.47; S, 6.51.

Example E-2 N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-[2-(5-phenylamino-2H-pyrazol-3-yl)ethyl]benzamide.

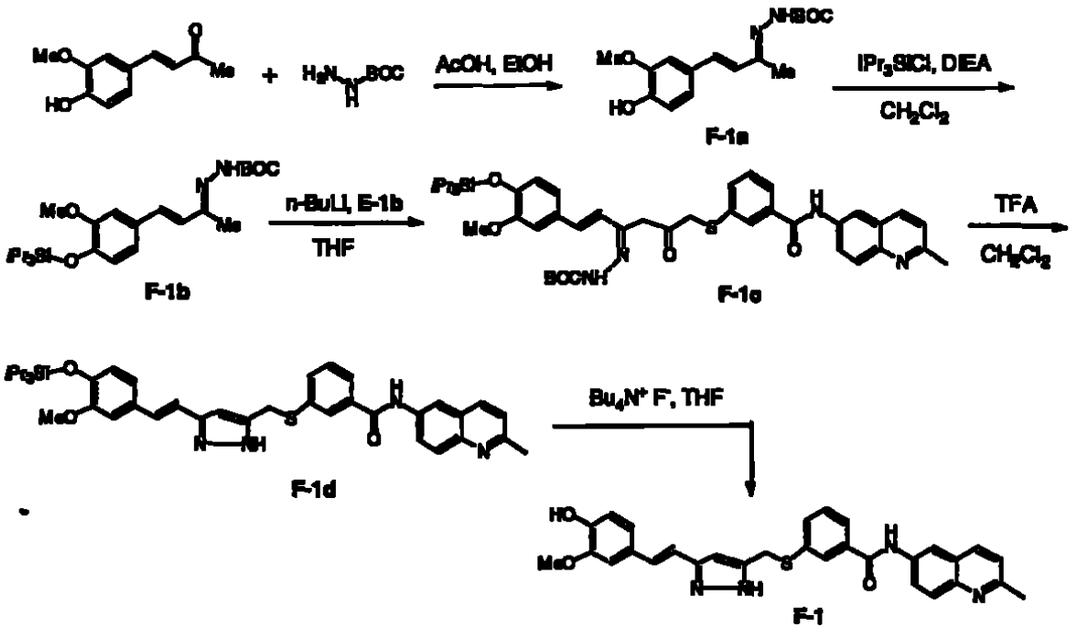


324

E-2

Example E-2 was prepared in a similar manner to that described for E-1, except that 3,4,5-trimethoxyaniline was used in place of 6-amino-2-methylquinoline in step (b): mp 67-69 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.64 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.29 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 6.96-6.91 (m, 3H), 6.83 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 5.89 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 6H); HRMS (FAB): Calculated for $C_{28}H_{28}N_4O_4S$ ($M+H^+$): 491.1753 Found: 491.1737. Anal. calc'd for $C_{28}H_{28}N_4O_4S \cdot 0.4\ Et_2O$: C, 63.72; H, 5.81; N, 10.77; S, 6.16. Found: C, 63.47; H, 5.88; N, 10.52; S, 6.34.

Example F-1 3-[{5-((E)-2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)ethenyl)-2H-pyrazol-3-yl}-methylsulfanyl]-N-(2-methylquinolin-6-yl)benzamide



001210 0502703

(a) To 5 mL of ethanol was added (E)-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-but-3-en-2-one (0.50 g, 2.60 mmol), 1 g of 4 Å molecular sieves, acetic acid (0.16 mL, 2.60 mmol), and hydrazine carboxylic acid *t*-butyl ester (0.34 g, 2.60 mmol). After stirring for 18 h, the mixture was filtered and the filtrate was concentrated to give a crude product as a tan solid, which was chromatographed on silica with 2:1 hexane/ethyl acetate to furnish N-[3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-1-methyl-(E)-2-propenylidene]hydrazinecarboxylic acid *t*-butyl ester, F-1a, 0.68 g (86%) as a white solid. TLC Rf = 0.45 (40 % hexane/60 % ethyl acetate). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (br s, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 6.98-6.52 (m, 2H), 6.89 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.82 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.53 (s, 9H); LRFAB: Calculated for $C_{16}H_{22}N_2O_4$ (M+H$^+$): 307. Found: 307.

(b) To a solution of N-[3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-1-methyl-(E)-2-propenylidene]-hydrazinecarboxylic acid *t* - butyl ester, F-1a, (0.50 g, 1.63) in 5 mL of dichloromethane was

added diisopropylethylamine (64 mL, 3.92 mmol) and chlorotriisopropylsilane (0.77 mL, 3.59 mmol). After 20 h, the mixture was concentrated and the residue was partitioned between 30 mL of MTBE and saturated sodium bicarbonate (2 x 30 mL). The organic layer was filter through 10 g of silica and concentrated to afford a yellow oil. Purification was accomplished using chromatotron with a 2 mm rotor eluting with 80% hexane/20% ethyl acetate to give 0.48 g (65%) of N-[3-[4-methoxy-3-(triisopropyl-silanyloxy)-phenyl]-1-methyl-(E)-2-propenylidene]hydrazinecarboxylic acid *t*-butyl ester, F-1b, as a white solid: TLC Rf = 0.82 (60% hexane/40% ethyl acetate); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (br s, 1H),7.02 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 6.94 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 6.87 (dd, 1H, J = 8.3 Hz, 1.5 Hz), 6.82 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.77 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 3.81 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.29-1.23 (m, 3H), 1.09 (d, 18H, J = 7.0 Hz); LRFAB: Calculated for $C_{27}H_{47}N_2O_4Si$ (M + H$^+$): 463; Found: 463.

(c) To a -78 °C solution of N-[3-[4-methoxy-3-(triisopropylsilanyloxy)-phenyl]-1-methyl-(E)-2-propenylidene]hydrazinecarboxylic acid *t*-butyl ester, F-1b, (0.33 g, 0.72 mmol) in 10 mL of anhydrous THF was added *n*- BuLi (0.61 mL, 3.89 mmol, 2.5 M in hexane) over 5 minutes. After the addition was complete, the mixture was warmed to 0 °C for 1 h and then recooled to -78 °C. To the resulting mixture was added a solution of 3-[(N-methoxy-N-methylcarbamoyl)methylsulfanyl]-N-(2-methylquinolin-6-yl)benzamide, E-1b, (0.14 g, 0.36 mmol) in 5 mL in THF, and the resulting mixture was warmed to 0 °C. After 1 h, the reaction was cooled to -78 °C and quenched by adding 1:1 acetic acid:methanol (1 mL). The reaction mixture was then partitioned between 30 mL of MTBE and 1 N aq. HCl (2 x 20 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated to give a yellow oil. Purification by silica gel chromatography, with 2:1 hexane/ethyl acetate as eluant, afforded 0.12 g (43%) of

N$^{\alpha}$-[1-{4-methoxy-3-(triisopropylsilanyloxy)-phenyl}-6-{3-(2-methyl-quinolin-6-ylcarbamoyl)phenylsulfanyl}-5-oxo-(E)-hex-1-en-3-ylidene]-hydrazinecarboxylic acid *t*-butyl ester, F-1c, as a pale yellow foam: TLC R_f = 0.50 (60% ethyl acetate/hexane); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 8.12-8.10 (m, 2H), 8.03 (br s, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 7.46 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 6.91-6.78 (m, 5H), 3.92-3.60 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 1.54-1.43 (m, 3H), 1.20 (s, 9H), 1.07 (d, 18H, J = 9.5 Hz).

(d) To a solution of 0.10 g (0.14 mmol) of N$^{\alpha}$-[1-{4-methoxy-3-(triisopropylsilanyloxy)-phenyl}-6-{3-(2-methyl-quinolin-6-ylcarbamoyl)phenylsulfanyl}-5-oxo-(E)-hex-1-en-3-ylidene]-hydrazinecarboxylic acid *t*-butyl ester, F-1c, in 5 mL of dichloromethane was added 5 mL of trifluoroacetic acid. After 1 h, the reaction mixture was concentrated, 5 mL of toluene added, and the solvent removed again to give an amber oil. The residue was purified by silica gel chromatography with 1:1:1 hexane/dichloromethane/ethyl acetate as eluant to give 0.089 g (92%) of 3-[{5-[(E)-2-(3-methoxy-4-triisopropylsilanyloxyphenyl)ethenyl}-2H-pyrazol-3-yl}methylsulfanyl]-N-(2-methylquinolin-6-yl)benzamide, F-1d, as tan solid: TLC Rf = 0.18 (50% ethyl acetate/hexane); ^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d_6) δ 10.21 (br s, 1H), 8.95 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.71 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.43-8.31 (m, 3H), 8.10 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.85 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.41-7.19 (m, 4H), 7.11 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.69 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.57-1.47 (m, 3H), 1.34 (d, 18H, J = 8.5 Hz); MS (ESI): Calculated for $C_{39}H_{49}N_5OSi$ (M + H$^+$): 678; Found: 678.

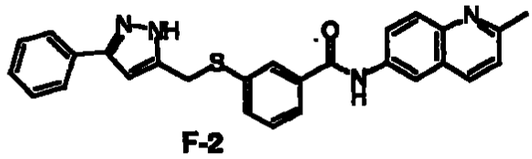
(e) To a solution of 3-[{5-[(E)-2-(3-methoxy-4-triisopropylsilanyloxyphenyl)ethenyl}-2H-pyrazol-3-yl}methylsulfanyl]-N-(2-methylquinolin-6-yl)benzamide, F-1d, (0.057 g, 0.084 mmol) in 5 mL THF was added tetrabutylammonium fluoride (1M) in tetrahydrofuran (0.093

328

mL, 0.092 mmol). After 3 h, the solution was concentrated and the residue was partitioned between 20 mL of ethyl acetate and 20 mL of 1M phosphate buffer at 7.0 pH. The organic layer was filtered through 10 g of silica with 50 mL dichloromethane and concentrated to give the crude product as an amber oil. The residue was further purified by radial chromatography on a 1 mm plate with 3:1 hexane/ethyl acetate as eluant. The purified product was dissolved in 1 mL of dichloromethane and hexane was added dropwise to precipitate 0.34 g (77%) of 3-[{5-((E)-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)ethenyl)-2H-pyrazol-3-yl}methylsulfanyl]-N-(2-methylquinolin-6-yl)benzamide, F-1, as a white solid: HPLC Rt = 13.12 min.; TLC Rf = 0.30 (50% ethyl acetate/hexane); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.67 (br s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.89-7.87 (m, 2H), 8.79 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.71 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.33 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.25 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.01 (s, 1H), 6.78 (d, 1H, J =16.5 Hz), 6.83-6.78 (m, 2H), 6.67 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.29 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.53 (s, 3H). HRMS (FAB): Calculated for $C_{36}H_{32}N_4O_3S$ (M+H$^+$): 655.0780 Found: 655.0804. Anal. calc'd for $C_{36}H_{32}N_4O_3S \cdot 0.8$ EtOAc: C, 67.23; H, 5.51; N, 9.45; S, 5.41. Found: C, 67.08; H, 5.60; N, 9.73; S, 5.45.

09727059 081210

Example F-2: 3-[5-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethenyl)-2H-pyrazol-3-yl)methylsulfanyl]-N-(2-methylquinolin-6-yl)benzamide

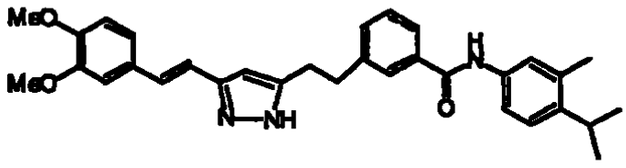


F-2

Example F-2 was prepared in a similar manner to that described for F-1, except that acetophenone was used in place of 4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-but-3-en-2-one in step (a),

and the protection/deprotection steps (b) and (e) were not needed: mp 99-101 °C; TLC Rf = 0.50 (75% dichloromethane/25% ethyl acetate); HPLC Rt = 14.04 min.; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (br s, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 2.0 Hz) 7.95 (br s, 1H), 7.80 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 9.3, 2.5 Hz), 7.43 (d, 1H , J = 8.0 Hz), 7.32-7.25 (m, 5H), 7.15 (d, 8.5 Hz), 6.57 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.61 (s, 3H). HRMS (FAB): Calculated for $C_{27}H_{28}N_4OS$ (M + H$^+$): 451.1593. Found: 451.1580. Anal. calc'd for $C_{27}H_{28}N_4OS$•0.8 EtOAc: C, 70.42; H, 5.30; N, 11.33; S, 6.48. EtOAc Found: C, 70.39; H, 5.34; N, 11.29; S, 6.48.

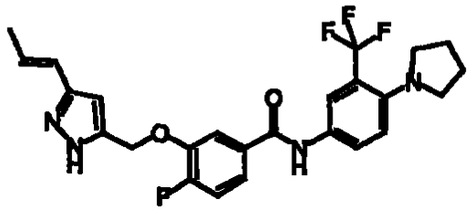
Example F-3. 3-(2-[5-[(E)-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethenyl]-2H-pyrazol-3-yl]-ethyl)-N-(3-methyl-4-isopropylphenyl)-benzamide



Example F-3 was prepared in a similar manner to that described for F-1, except that (E)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-but-3-en-2-one was used in place of (E)-4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-but-3-en-2-one in step (a), N-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-3-[2-(N-methoxy-N-methylcarbamoyl)-ethyl]benzamide, G-1f, (from Example G-1, step (f)) was used in place of 3-[(N-methoxy-N-methylcarbamoyl)methylsulfanyl]-N-(2-methylquinolin-6-yl)benzamide, E-1b, in step (c) and the protection/deprotection steps (b) and (e) were not needed: HPLC Rt = 16.37 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (br s, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.44-7.17 (m, 5H), 7.01-6.81 (m, 5H), 6.25 (s, 1H), 3.89 (d, 6H, J = 1.5 Hz), 3.12-3.01 (m, 5H), 2.32 (s, 3H), 1.20

(d, 6H, J = 5.1 Hz); HRMS (FAB): Calculated for *m/z* $C_{28}H_{29}N_3O_3$ (M+Cs$^+$): 642.1733, Found: 642.1712. Anal. calc'd for $C_{28}H_{29}N_3O_3$: C, 75.42; H, 6.92; N, 8.24. Found C, 75.45; H, 7.08; N, 8.16.

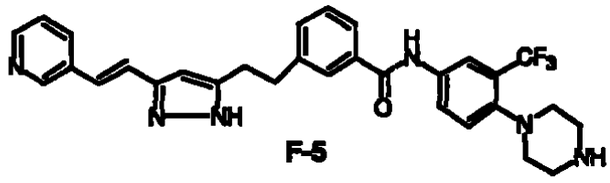
Example F-4: 4-Fluoro-3-[{5-((E)-1-propenyl)-2H-pyrazol-3-yl}methoxy]-N-{4-(pyrrolidin-1-yl)-3-trifluoromethylphenyl}benzamide



F-4

Example F-4 was prepared in a similar manner to that described for F-1, except that (E)-3-penten-2-one was used in place of (E)-4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-but-3-en-2-one in step (a), 4-fluoro-N-[4-(pyrrolidin-1-yl)-3-trifluoromethylphenyl]-3-[2-(N-methoxy-N-methylcarbamoyl)methoxy]benzamide, (prepared in a similar manner as described for 4-fluoro-N-[4-(imidazol-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-3-[(N-methoxy-N-methylcarbamoyl)methoxy]-benzamide, J-1d, in Example J-1) was used in place of 3-[(N-methoxy-N-methylcarbamoyl)methylsulfanyl]-N-(2-methylquinolin-6-yl)benzamide, E-1b, in step (c) and the protection/deprotection steps (b) and (e) were not needed: HPLC Rt = 16.27 min. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (m, 4H), 7.45 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.15 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.56 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 6.37 (s, 1H), 6.27-6.15 (m, 2H), 5.60 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.30-3.29 (m, 4H), 1.98-1.95 (m, 4H), 1.92 (d, 3H, J = 6.3 Hz); MS (ESI): *m/z* Calculated for $C_{25}H_{24}F_4N_4O_2$ (M+H$^+$): 489, Found:489. Anal. calc'd for $C_{25}H_{24}F_4N_4O_2$: C, 61.47; H, 4.95; N, 11.47. Found C, 61.32; H, 5.06; N 11.33.

Example F-5: 3-(2-{5-[(E)-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-ethyl)-N-(3-methyl-4-isopropylphenyl)-benzamide

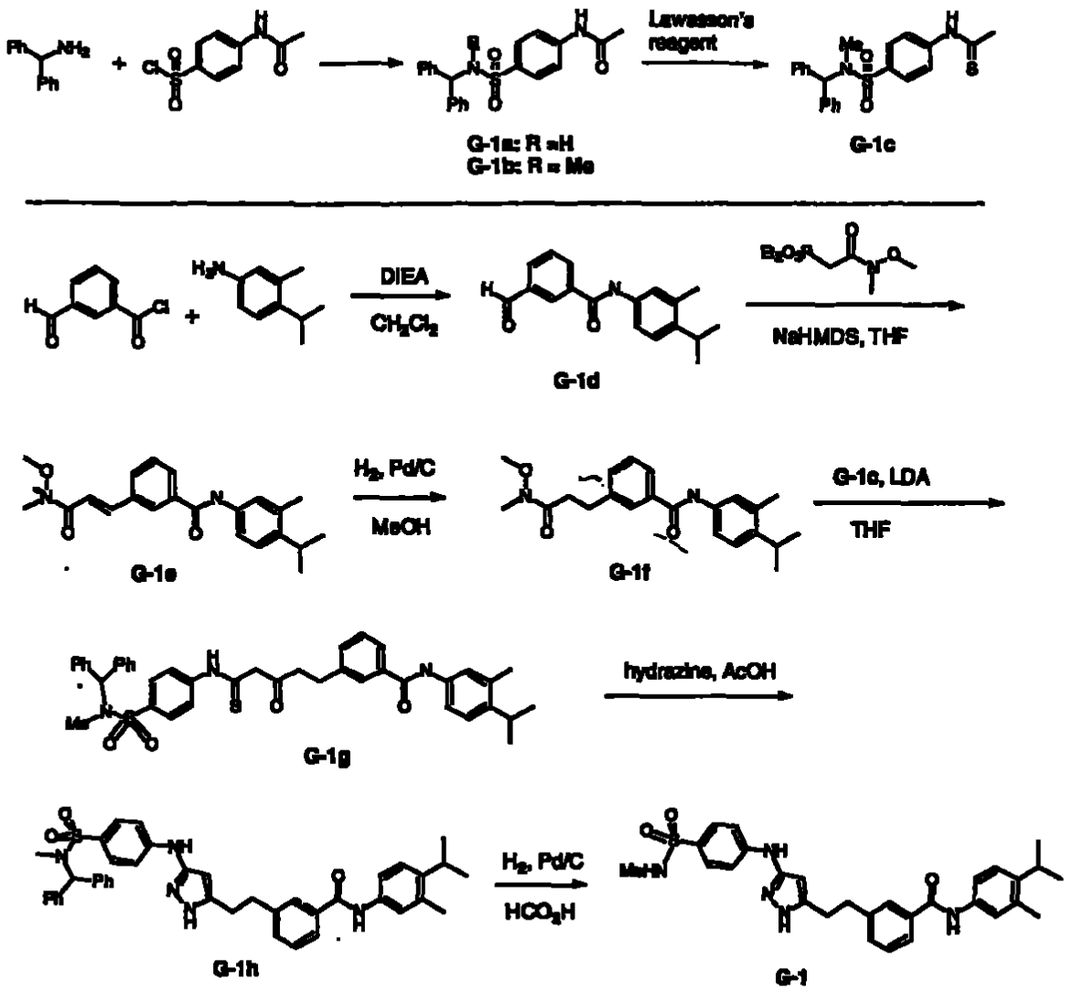


F-5

Example F-5 was prepared in a similar manner to that described for F-3, except that (E)-4-(pyridin-3-yl)-3-buten-2-one was used in place of (E)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-but-3-en-2-one in step (a), and 4-[4-(t-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl]-3-trifluoromethylaniline, prepared according to the procedure described in WO 99/21845 (p. 58) for the preparation of 1-methyl-4-(4-nitrophenyl)piperazine, was used in place of 4-isopropyl-3-methylaniline in step (d) of Example G-1, and the final deprotection step (e) was carried out in a manner similar to that described in Example G-10: HPLC Rt = 13.53 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, DSMO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 8.14 (s, 1H), 8.07-7.82 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.54-7.43 (m, 3H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.25-7.04 (m, 2H), 310-2.98 (m, 4H), 2.83-2.78 (m, 8H); HRMS (FAB): Calculated for $C_{29}H_{32}F_3N_4O$ (M+H$^+$): 547.2433 Found: 547.2445.

Anal. calc'd for $C_{29}H_{32}N_4O$•0.5 H_2O • 0.2 CH_2Cl_2: C, 63.35; H 5.35; N, 14.68. Found C, 63.26; H, 5.38; N 14.25.

Example G-1: N-(4-Isopropyl-3-methyl-phenyl)-3-{2-[5-(4-(methylsulfamoyl)-phenylamino)-2H-pyrazol-3-yl]-ethyl}-benzamide



(a) To a solution of 4-acetylamino-benzenesulfonyl chloride (2.00 g, 8.56 mmol) in 25 mL of DMF was added 4-dimethylaminopyridine (0.11 g, 0.86 mmol) and diphenylaminomethane (1.79 mL, 10.27 mmol). After 4 h, the reaction mixture was added to 125 mL of water, and the precipitate was collected by filtration, washed with diethyl ether (2 x 20 mL), then dried under high vacuum for 4 h to afford 1.98 g (61%) of N-(diphenylmethyl)-4-

(acetylamino)benzenesulfonamide, G-1a: HPLC Rt =12.90 min.; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.20 (br s, 1H), (8.82 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.57 (s, 4H), 7.24-7.20 (m, 8H), 7.18-7.13 (m, 2H), 5.58-7.52 (m, 1H), 3.38 (s, 3H); LRFAB: Calculated for $C_{28}H_{26}N_2O_3S$ ($M+H^+$): 381 Found:381.

(b) To DMF (15 mL) was added N-(diphenylmethyl)-4-(acetylamino)benzenesulfonamide, G-1a, (1.50 g, 3.94 mmol), potassium carbonate (1.37 g, 9.86 mmol), and iodomethane (0.37 mL, 5.93 mmol). The reaction mixture was stirred for 3 h at 60 °C, cooled to 25 °C, and partitioned between 50 mL of MTBE and 1N HCl (2 x 50 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated to give an amber oil, which was purified by chromatography on silica gel (3:1 hexane:ethyl acetate) to give 1.50 g (98%) of N-(diphenylmethyl)-N-methyl-4-(acetylamino)benzenesulfonamide, G-1b: TLC Rf = 0.62 40% hexane/ethyl acetate; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67-7.64 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 8H), 7.21-7.08 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

(c) To a solution of 2.00 g, (5.30 mmol) of N-(diphenylmethyl)-N-methyl-4-(acetylamino)-benzenesulfonamide, G-1b, in toluene (30 mL) was added 2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetane-2,4-disulfide (1.07 g, 2.64 mmol). The solution was warmed to 100 °C for 2 h then cooled to 25 °C. The reaction mixture was filtered through a silica gel plug using 50 mL of MBTE and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (5:1 hexane/ethyl acetate) to afforded 1.62 g (77%) of 4-[N-(diphenylmethyl)-N-methylsulfamoyl]-thioacetamilide, G-1c, as a yellow oil: HPLC Rt =18.67 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.28-7.25 (m, 8H), 7.09-7.07 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

(d) To a solution of 5.00 g (33.26 mmol) 3-formylbenzoic acid in dichloromethane at 0 °C was added oxalyl chloride (3.48 mL, 39.92 mmol) and DMF (0.01 mL). The reaction was stirred for 3 h at 25 °C, and then concentrated to dryness. The residue (2.1 g, 12.45 mmol) was dissolved in dichloromethane (30 mL) and 4-isopropyl-3-methylaniline•HCl (2.55 g, 13.70 g) added, followed by diisopropylethylamine (4.48 mL). After stirring for 2 h, the solution was washed with sat. sodium bicarbonate (2 x 20 mL) and 1N HCl (2 x 20 mL) and the organic layer dried over sodium sulfate and concentrated to dryness. The residue was purified on silica gel (3:1 hexane:ethyl acetate) to provide 2.99 g (90%) of 3-formyl-N-(4-isopropyl-3-methylphenyl)benzamide, G-1d, as a off-white solid: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.12 (s, 1H), 8.60-8.58 (m, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 8.21-8.15 (m, 2H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.27-7.24 (s, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.35 (s, 3H),), 1.23 (d, 6H, J = 6.7 Hz).

(e) To a solution of 2-diethyl (N-methoxy-N methyl-carbamoylmethyl)phosphonate (1.70 mL, 7.82 mmol) in 15 ml of THF at –78 °C was added sodium bis(trimethylsilyl)amide (9.24 mL, 1M in THF) dropwise over 2 min. After the addition was complete, the reaction was warmed to 0 °C for 1h. To this solution was added a solution of 2.00 g (7.11 mmol) of 3-formyl-N-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-benzamide, G-1d, in 20 mL of THF. The solution was stirred for 1h, then quenched with 1:1 MeOH/AcOH (1 mL). The mixture was partitioned between 50 mL of ethyl acetate and 1N HCl (2 x 20 mL), and the organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified on silica gel (2:1 hexane:ethyl acetate) and to afford 1.33 g (51%) of N-(4-isopropyl-3-methylphenyl)-3-[(E)-2-(N-methoxy-N-methylcarbamoyl)ethenyl]-benzamide, G-1e, as a white solid foam: ^{1}H NMR (300 MHz,

$CDCl_3$) δ 8.10 (br s, 1H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.23 (d, 6H, J = 6.0 Hz).

(f) A mixture of 0.90 g (2.46 mmol) N-(4-isopropyl-3-methylphenyl)-3-[(E)-2-(N-methoxy-N-methylcarbamoyl)ethenyl]-benzamide, G-1e, and 0.1 g of 10% palladium on carbon in 20 ml of 1:1 MeOH:EtOAc was stirred under 1 atm H_2 for 18 h. The reaction was filtered though a 0.5 uM teflon filter and concentrated to give 0.90 g (100%) of N-(4-isopropyl-3-methylphenyl)-3-[2-(N-methoxy-N-methylcarbamoyl)ethyl]-benzamide, G-1f: ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (s, 2H), 7.68 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 7.44-7.40 (m, 4H), 7.25-7.23 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.14-3.11 (m, 1H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.79 (t, 2H, J = 4.5 Hz), 2.36 (s, 3H), 1.22 (d, 6H, J = 4.2 Hz). .

(g) To a solution of 0.45 g (1.34 mmol) of 4-[N-(diphenylmethyl)-N-methylsulfamoyl]thioacetanilide, G-1c, and 0.16 mL (1.34 mmol) of N,N'-dimethylpropyleneurea (DMPU) in 15 mL of THF at –78 °C was added 1.07 mL (2.68 mmol) of 2.5 M n-BuLi in hexane. After 0.25 h, the reaction was warmed to 0 °C for 0.5 h, then recooled to –78 °C. To the reaction mixture was added a solution of 0.23 g (0.62 mmol) of N-(4-isopropyl-3-methylphenyl)-3-[2-(N-methoxy-N-methylcarbamoyl)ethyl]-benzamide, G-1f, in 5 mL of THF. The reaction was warmed to 0 °C for 1 hour and then quenched by dropwise addition of 0.5 mL of 1:1 MeOH/AcOH. The mixture was partitioned between 30 mL of ethyl acetate and sat. sodium bicarbonate (2 X 10 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (1:2 ethyl acetate:hexane) to afford 0.24 g (54%) of 3-[4-[4-(N-(diphenylmethyl)-N-

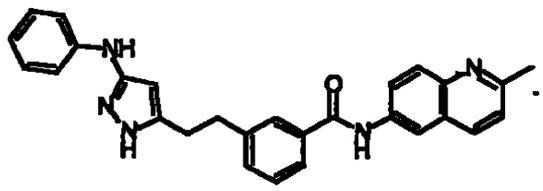
methylsulfamoyl)phenylthiocarbamoyl}-3-oxo-butyl]-N-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)benzamide, G-1g, as an amber oil: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91-7.83 (m, 2H), 7.74-7.64 (m, 3H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.41-7.23 (m, 8H) 7.12-7.04 m, 6H), 6.43 (s, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.18-3.13 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.37-2.32(m, 2H), 1.21 (d, 6H, 1.5 Hz).

(h) To a solution of 0.36 g (0.51 mmol) of 3-[4-{4-(N-(diphenylmethyl)-N-methylsulfamoyl)-phenylthiocarbamoyl}-3-oxo-butyl]-N-(4-isopropyl-3-methylphenyl)benzamide, G-1g, in 5 ml of ethanol were added acetic acid (0.20 mL, 0.34 mmol) and hydrazine monohydrate (0.016 mL, 0.34 mmol). After 1 h, the solution was partitioned between ethyl acetate (30 mL) and 1N HCL (2 x 20 mL). The organic layer was washed with sat. sodium bicarbonate (2 X 20 mL), dried over sodium sulfate, and concentrated to give a yellow oil. Purification by chromatography on silica gel (25% ethyl acteate:hexane) afforded 0.28 g (79%) of 3-{2-[5-{4-(N-(diphenylmethyl)-N-methylsulfamoyl)phenylamino}-2H-pyrazol-3-yl]ethyl}-N-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-benzamide, G-1h, as yellow solid: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.60-7.22 (m, 10H), 7.01-7.04 (m, 3H), 7.01 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.43 (s, 1H), 5.78 (s, 1h), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.28 (s, 3H),1.19 (d, 6H, J = 6.6 Hz); MS (ESI): *m/z* Calculated for $C_{\alpha}H_{\alpha}N_3O_3S$ (M-H): 696 Found 696.

(i) To a solution of 3-{2-[5-{4-(N-(diphenylmethyl)-N-methylsulfamoyl)phenylamino}-2H-pyrazol-3-yl]ethyl}-N-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-benzamide, G-1h, in 0.025 mL of formic acid and 1.2 mL of acetic acid was added 0.08 g of 10% palladium on carbon. The mixture was stirred at 80 °C for 96 h, then cooled to room temperature and filtered though a

0.5 µM Teflon filter. The filtrate was concentrated and the residue was purified by chromatography on silica gel (2:1 ethyl acetate:hexane) to afford N-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-3-{2-[5-(4-(N-methylsulfamoyl)phenylamino)-2H-pyrazol-3-yl]ethyl}benzamide, G-1, (0.053 g, 87 %): HPLC Rt =14.65 min; ^{1}H NMR (Acetone-d_6) δ 7 91 (br s, 1H),.7.59 (br s, 1H),. 7.69 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.52-7.25 (m, 7H), 7.08 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 3.51-2.89 (m, 5H), 2.40 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.08 (d, 6H, J = 6.9 Hz); HRMS (FAB): Calculated for $C_{29}H_{32}N_5O_3S$ (M+H$^+$): 532.2382, Found: 532.2891

Example G-2: N-(2-Methylquinolin-6-yl)-3-[2-(5-phenylamino-2H-pyrazol-3-yl)ethyl]benzamide.

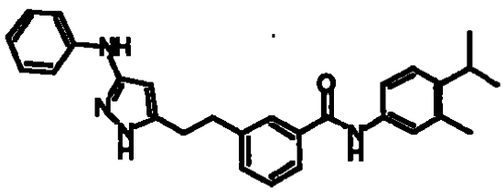


G-2

Example G-2 was made in a similar manner to that described for G-1, except that 6-amino-2-methylquinoline was used in place of 4-isopropyl-3-methylaniline in step (d), and thioacetanilide was used instead of 4-[N-(diphenylmethyl)-N-methylsulfamoyl]thioacetanilide, G-1c, in step (g), and the final deprotection step (i) was not needed: mp 98-102 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (d, 1H, J = 2 Hz), 8.32 (br s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.74 (dd, 1H, J = 9.0, 2.0 Hz), 7.37 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.31-7.20 (m, 6H), 7.06 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.85 (t. 1H, J = 7.5 Hz), 5.81 (s, 1H), 2.96 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.91 (t, 2H, J = 6.0 Hz) 2.65 (s, 3H); HRMS (FAB): Calculated for $C_{28}H_{29}N_3O$

(M+H⁺): 448.2137 Found:448.2129. Anal. calc'd for $C_{28}H_{28}N_4O \cdot 0.3$ EtOAc: C, 73.99; H, 5.83; N, 14.78. Found C, 73.72; H, 5.88; N, 14.78.

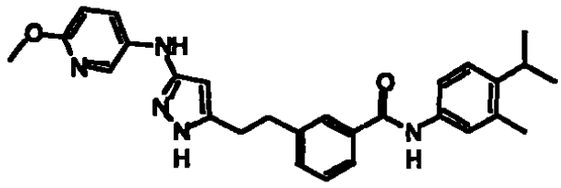
Example G-3: N-(4-isopropyl-3-methylphenyl)-3-[2-(5-phenylamino-2H-pyrazol-3-yl)ethyl]benzamide



G-3

Example G-3 was made in a similar manner to that described for G-1, except thioacetanilide was used instead of 4-[N-(diphenylmethyl)-N-methylsulfamoyl]thioacetanilide, G-1c, in step (g), and the final deprotection step (i) was not needed: mp 150-151 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.62 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.36 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.28-7.17 (m, 4H), 7.05 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 5.80 (s, 1H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.97 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.90 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 2.30 (s, 3H); HRMS (FAB): Calculated for $C_{28}H_{28}N_4O$ (M+H⁺): 439.2498 Found: 439.2488. Anal. calc'd for $C_{28}H_{28}N_4O \cdot 0.1CH_2Cl_2$ Found: C, 75.49; H 6.81; N, 12.53. Found C, 75.44; H, 6.81; N 12.53.

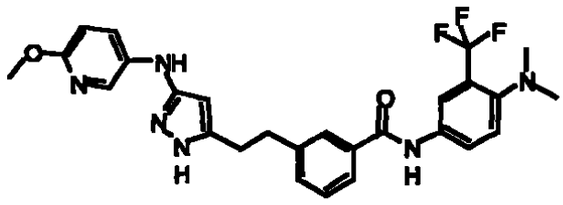
Example G-4: N-(4-Isopropyl-3-methyl-phenyl)-3-{2-[5-(6-methoxypyridin-3-yl)amino-2H-pyrazol-3-yl]-ethyl}-benzamide.



339

Example G-4 was made in a similar manner to that described for G-1, except that N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)acetamide was used instead of N-(diphenylmethyl)-N-methyl-4-(acetylamino)-benzenesulfonamide, G-1b, in step (c). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.84 (br s, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H, J = 8.9, 3.0 Hz), 7.42-7.40 (m, 3H), 7.30-7.61 (m, 2H), 7.19 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 5.66 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.10 (q, 1H, J = 6.6 Hz), 2.97-2.90 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.23 (d, 6H, J =4.2 Hz); HRMS (FAB): Calculated for $C_{28}H_{31}N_5O_3$ (M+H$^+$): 470.2556, Found: 470.2563. Anal. calc'd for $C_{28}H_{29}N_5O_3Cl_2$: C, 61.99; H, 6.13; N, 12.91. Found C, 61.83; H, 6.39; N 12.83.

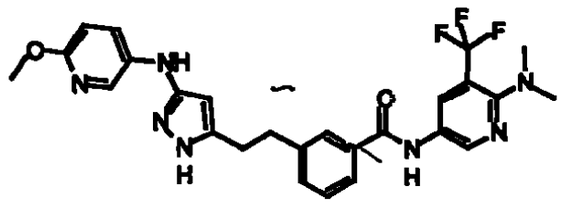
Example G-5: N-(4-Dimethylamino-3-trifluoromethylphenyl)-3-{2-[5-(6-methoxypyridin-3-yl)amino-2H-pyrazol-3-yl]ethyl}-benzamide



Example G-5 was made in a similar manner to that described for G-1, except that 4-(dimethyl-amino)-3-trifluoromethylaniline, prepared according to the procedure described in WO 99/21845 (p. 58) for the preparation of 1-methyl-4-(4-nitrophenyl)piperazine, was used in place of 4-isopropyl-3-methylaniline in step (d), and N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)acetamide was used instead of N-(diphenylmethyl)-N-methyl-4-(acetylamino)-benzenesulfonamide, G-1b, in step (c): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (br s, 1H), 7.93 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.84 (dd, 1H, J = 4.5, 1.5 Hz), 7.88 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.37 (dd, 1H, J = 8.7, 3.0 Hz), 7.66 (d, 1H, 4.5 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H, J = 5.40, 1.5 Hz), 7.33 (t, 1H, J =

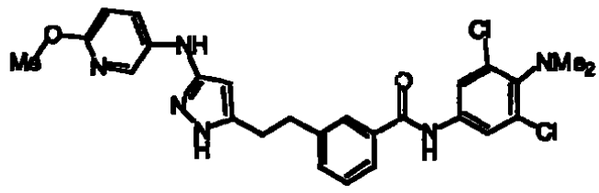
4.8 Hz), 7.29-7.26 (m, 2H), 6.63 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.62 (s, 1H) 3.86 (s, 3H), 2.94-2.86 (m, 4H), 2.69 (s, 6H); HRMS (FAB): Calculated for $C_{27}H_{27}F_3N_6O_2$ (M+H$^+$): 525.2226, Found: 525.2208. Anal. calc'd for $C_{27}H_{27}F_3N_6O_2 \cdot 0.5H_2O$: C, 60.78; H, 5.29; N, 15.75. Found C, 61.15; H, 5.25; N 15.7

Example G-6: N-(6-Dimethylamino-5-trifluoromethylpyridin-3-yl)-3-{2-[5-(6-methoxypyridin-3-yl)amino-2H-pyrazol-3-yl]ethyl}-benzamide



Example G-6 was made in a similar manner to that described for G-1, except that 5-amino-2-(dimethylamino)-3-trifluoromethylpyridine, prepared according to the procedure described in WO 99/21845 (p. 58) for the preparation of 1-methyl-4-(4-nitrophenyl)piperazine, was used in place of 4-isopropyl-3-methylaniline in step (d), and N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)acetamide was used instead of N-(diphenylmethyl)-N-methyl-4-(acetylamino)-benzenesulfonamide, G-1b, in step (c): HPLC Rt = 14.04 min; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (br s, 1H), 8.47 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.18 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.88 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.37 (dd, 1H, J = 8.7, 3.0Hz), 7.29-7.21 (m, 2H), 6.58 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 5.78 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.94 (s, 6H), 2.86-2.76 (m, 4H); HRMS (FAB): Calculated for $C_{28}H_{29}F_3N_7O_2$ (M+H$^+$): 526.2178, Found: 526.2194. Anal. calc'd for $C_{28}H_{28}F_3N_7O_2 \cdot 0.4\ Et_2O$: C, 59.71; H, 5.45; N, 17.66. Found C, 59.58; H, 5.44; N 17.53.

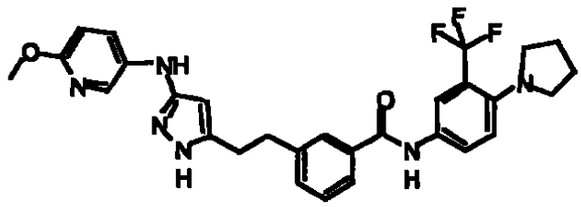
Example G-7: N-(3,5-Dichloro-4-dimethylaminophenyl)-3-{2-[5-(6-methoxy-pyridin-3-yl)amino-2H-pyrazol-3-yl]ethyl}benzamide 341



G-7

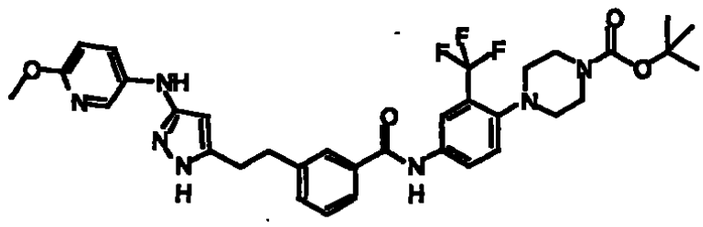
Example G-7 was made in a similar manner to that described for G-1, except that 3,5-dichloro-4-(pyrrolidino)aniline, prepared according to the procedure described in WO 99/21845 (p. 58) for the preparation of 1-methyl-4-(4-nitrophenyl)piperazine, was used in place of 4-isopropyl-3-methylaniline in step (d), and N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)acetamide was used instead of N-(diphenylmethyl)-N-methyl-4-(acetylamino)-benzenesulfonamide, G-1b, in step (c): HPLC Rt = 16.07 min; ^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d_6) δ 8.25 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.91 (br s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 6.61 (d, 1H, J = 9.3 H), 5.62 9s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.31-2.97 (m, 4H), 2.84 (m, 6H); HRMS (FAB): Calculated for $C_{25}H_{29}N_6O_2$ (M+H$^+$): 525.1573, Found: 525.1559. Anal. calc'd for $C_{25}H_{28}N_6O_2 \cdot 0.3\ Et_2O$: C, 59.65; H, 5.34; N, 15.35. Found C, 59.35; H, 5.25; N 17.35.

Example G-8: 3-[2-[5-(6-Methoxypyridin-3-yl)amino-2H-pyrazol-3-yl]-ethyl]-N-(4-pyrrolidin-1-yl-3-trifluoromethylphenyl)benzamide



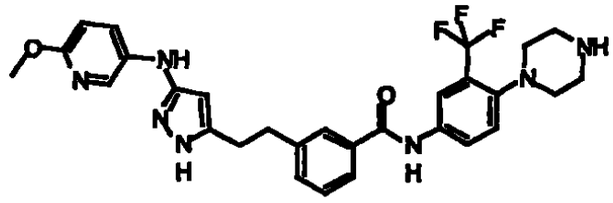
Example G-8 was made in a similar manner to that described for G-1, except that 4-(pyrrolidin-1-yl)-3-trifluoromethylaniline, prepared according to the procedure described in WO 99/21845 (p. 58) for the preparation of 1-methyl-4-(4-nitrophenyl)piperazine, was used in place of 4-isopropyl-3-methylaniline in step (d), and N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)acetamide was used instead of N-(diphenylmethyl)-N-methyl-4-(acetylamino)-benzenesulfonamide, G-1b, in step (c): HPLC Rt = 15.66 min; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (br s, 1H), 7.91 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.64 (dd, 2H, J = 12.5, 4.5 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H, J = 5.3, 1.5 Hz), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.90 (d. 1H, J = 5.4 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 5.60 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.25 (t, 4H, 3.6 Hz), 2.88-2.76 (m, 4H), 1.94-1.90 (m, 4H); HRMS (FAB): Calculated for $C_{29}H_{29}F_3N_6O_2$ ($M+H^+$): 551.2382, Found: 551.2389. Anal. calc'd for $C_{29}H_{29}F_3N_6O_2 \cdot 0.2CH_2Cl_2$: C, 61.09; H, 5.18; N, 14.59. Found C, 61.36; H, 5.18; N 14.59.

Example G-9: 3-{2-[5-(6-Methoxypyridin-3-yl)amino-2H-pyrazol-3-yl]-ethyl}-N-[4-(4-t-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-3-trifluoromethylphenyl]benzamide



Example G-9 was made in a similar manner to that described for G-1, except that 4-[4-(t-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl]-3-trifluoromethylaniline, prepared according to the procedure described in WO 99/21845 (p. 58) for the preparation of 1-methyl-4-(4-nitrophenyl)piperazine, was used in place of 4-isopropyl-3-methylaniline in step (d), and N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)acetamide was used instead of N-(diphenylmethyl)-N-methyl-4-(acetylamino)-benzene-sulfonamide, G-1b, in step (c): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (br s, 1H), 7.95-7.87 (m, 3H), 7.70 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.59 (br s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H, J = 8.7, 3.0 Hz), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 2H), 6.66 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 5.60 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.56-3.51 (m, 4H), 3.26-3.24 (m, 4H), 3.00-2.93 (m, 4H), 2.83-2.82 (m, 4H), 1.49 (s, 9H); HRMS (FAB): Calculated for $C_{34}H_{38}F_3N_7O_4$ ($M+Na^+$): 688.2835, Found: 688.2856. Anal. calc'd for $C_{34}H_{38}F_3N_7O_4 \cdot 0.4H_2O$: C, 60.68; H, 5.81; N, 14.57. Found C, 60.90; H; 5.88; N 14.57.

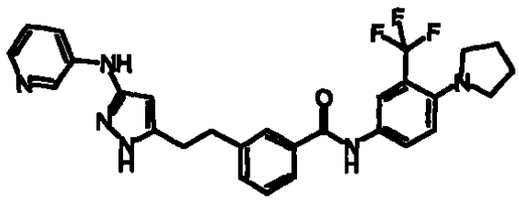
Example G-10: 3-{2-[5-(6-Methoxypyridin-3-yl)amino)-2H-pyrazol-3-yl]ethyl}-N-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethylphenyl)benzamide



To a solution of 0.075 g (0.113 mmol) of 3-{2-[5-(6-Methoxypyridin-3-yl)amino-2H-pyrazol-3-yl]-ethyl}-N-[4-(4-t-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl-3-trifluoromethylphenyl]benzamide, G-9, in 5 mL of dichloromethane was added 5 mL of trifluoroacetic acid. After 2 h, the reaction mixture was concentrated. The residue was

dissolved in 20 mL chloroform/isopropanol (10:1) and washed with sat. aq. sodium bicarbonate (2 x 10 mL). The organic layer was filtered though a silica plug using ethanol to elute product and concentrated to afford 3-{2-[5-(6-methoxypyridin-3-yl)amino)-2H-pyrazol-3-yl]ethyl}-N-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethylphenyl)benzamide, G-10, as off-white solid (0.056 g, 88%): HPLC Rt = 12.95 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.38 (br s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 8.20-8.10 (m, 1H), 8.01 (d, 1H, J = 8.7), 7.87 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.64 (dd, 1H, J = 6.5, 2.7 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.35-7.28 (m, 2H), 6.56 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 5.60 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.99-2.80 (m, 12H); HRMS (FAB): Calculated for $C_{29}H_{32}F_3N_7O_2$ (M+H$^+$): :566.2491, Found: 566.2511.

Example G-11: 4-Fluoro-3-[{5-(pyridin-3-yl)amino-2H-pyrazol-3-yl}methoxy]-N-[((4-pyrrolidin-1-yl)-3-trifluoromethylphenyl)benzamide

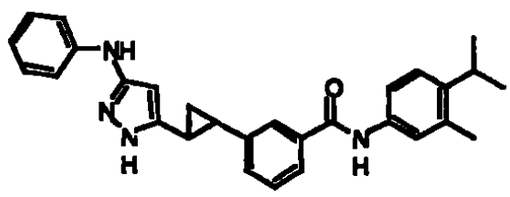


G-11

Example G-11 was made in a similar manner to that described for G-1, except that 4-(pyrrolidin-1-yl)-3-trifluoromethylaniline, prepared according to the procedure described in WO 99/21845 (p. 58) for the preparation of 1-methyl-4-(4-nitrophenyl)piperazine, was used in place of 4-isopropyl-3-methylaniline in step (d), and N-(pyridin-3-yl)acetamide was used instead of N-(diphenylmethyl)-N-methyl-4-(acetylamino)-benzenesulfonamide, G-1b, in step (c): HPLC Rt = 14.78 min; ^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d_6) δ 9.53 (br s, 1H), 8.55 (d, 1H, J = 2.1 H), 8.10 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.93-7.76 (m, 6H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, J = 9.0 Hz),

7.14-7.10 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 4H), 3.09-2.96 (m, 4H, 1.96-1.92 (m, 4H); HRMS (FAB): Calculated for $C_{32}H_{27}F_3N_6O$ (M+H$^+$): 521.2277, Found: 521.266. Anal. calc'd for $C_{32}H_{27}F_3N_6O$•0.9H_2O: C, 62.65; H, 5.41; N, 15.66. Found C, 62.84; H, 5.33; N 15.66.

Example H-1: N-(4-Isopropyl-3-methyl-phenyl)-3-[2-(5-phenylamino-2-H-pyrazol-3-yl)-cyclopropyl]-benzamide



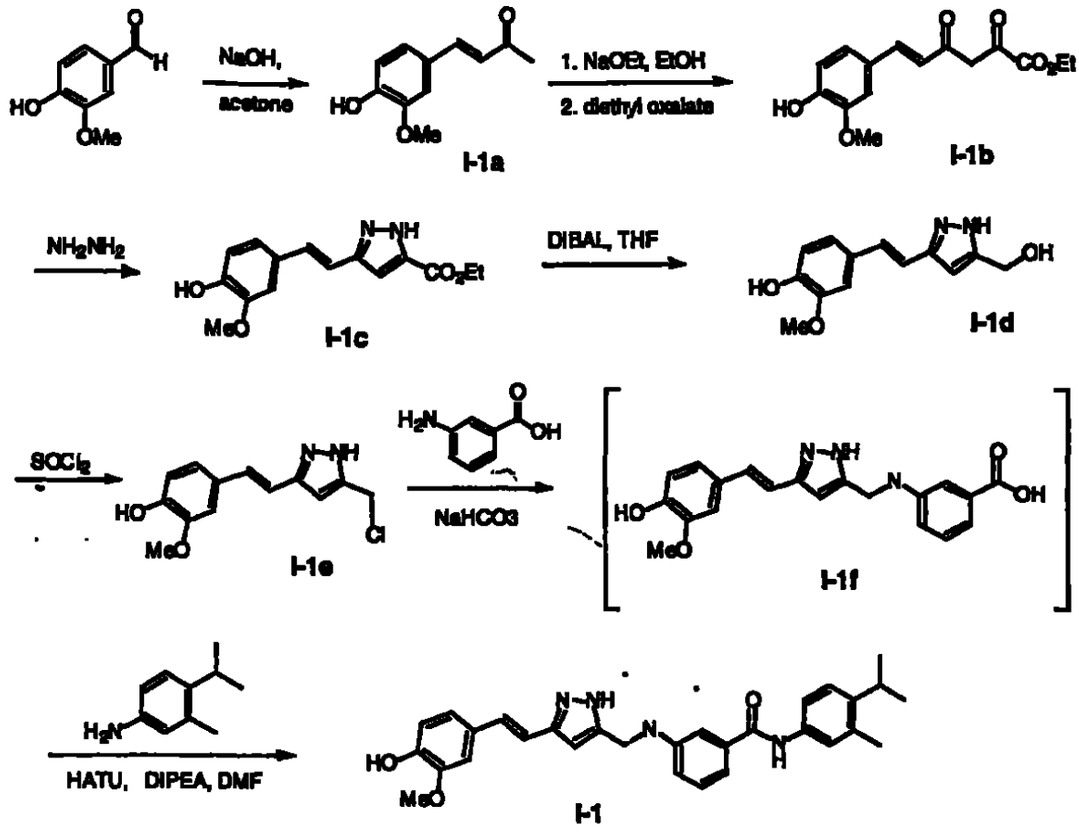
Example H-1 was made in a similar manner to that described for E-1, except that *N*-(4-isopropyl-3-methylphenyl)-3-[2-(N-methoxy-N-methylcarbamoyl)cyclopropyl]benzamide, prepared as described below, was used instead of in step (c): HPLC R_t = 16.47 min.;^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (br s, 1H), 7.59-7.50 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 3H), 7.22-7.17 (m, 3H), 7.02 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 6.83 (t, 1H, J = 7.5Hz), 5.71 (s, 1H), 3.14-3.53 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.38-1.35 (m, 2H), 1.23 (d, 6H, J = 6.9 Hz); HRMS (FAB): Calculated for $C_{29}H_{29}N_4O$ (M+H$^+$): 451.2498, Found: 451.2510. Calculated for $C_{29}H_{28}N_4O$•0.5$H_2$0: C, 75.79; H, 6.80; N, 12.19. Found C, 75.83; H, 6.81; N 12.19.

N-(4-Isopropyl-3-methyl-phenyl)-3-[2-(N-methoxy-N-methyl-carbamoyl)-cyclopropyl]-benzamide was prepared as follows: To a solution of trimethylsulfoxonium iodide (0.46 g, 2.01 mmol) in 10 mL of DMSO was added sodium hydride (0.08 g, 2.01 mmol, 60% oil dispersion) at –10 °C. After 30 min, to the reaction solution was added dropwise a solution of 0.35 g (0.96 mmol) of *N*-(4-isopropyl-3-methylphenyl)-3-[2-(N-methoxy-N-methylcarbamoyl)ethenyl]-benzamide, G-1e, in 5 ml of DMSO. The reaction was allowed to warm to 25 °C. After 2 h,

the reaction was quenched with dropwise addition of 1N HCl. The reaction mixture was partitioned between 30 mL dichloromethane and 30 mL of saturated $NaHCO_3$ and the organic layer was dried over sodium sulfate and evaporated to a give a crude yellow oil. The oil was purified by silica gel chromatography using 75% hexane/25% ethyl acetate to afford 0.11g (29%) of *N*-(4-isopropyl-3-methylphenyl)-3-[2-(N-methoxy-N-methylcarbamoyl)cyclopropyl]benzamide as a clear oil: ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (br s, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 2h), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.20 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.21 (S, 3H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 1H), 1.21 (d, 6H, J = 6.9 Hz); MS (ESI): Calculated for $C_{22}H_{28}N_2O_3$ (M-H): 379, Found: 379.

Example I-1: 3-[({3-[(E)-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)ethenyl]-1H-pyrazol-5-yl}methyl)amino]-N-(3-methyl-4-isopropylphenyl)benzamide

0012100 60/750,705



00127005 00127009

(a) Vanillin (9.12 g, 0.06 mole) was dissolved in 36 mL of acetone and 12.5 mL of 50% aq. NaOH solution was added dropwise with vigorous stirring. To the resulting solid was added 25 mL of water and the dark red solution was refluxed for 5 min. This reaction mixture was kept at room temperature for 24 h and acidified with acetic acid. The reaction mixture was concentrated to provide a yellow solid, which was filtered, washed with water and dried to yield 10.2 g (88%) of (E)-1-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-1-butene-3-one, I-1a: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (d, 1H, J = 16.3 Hz), 7.04-7.09 (m, 2H), 6.91 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.57 (d, 1H, J = 16.3 Hz), 6.02 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

(b) Sodium metal (3.7 g, 0.16 mole) was dissolved in 100 mL of absolute ethanol under an inert atmosphere. An solution of 16.2g (953 mmol) of E-1-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-1-butene-3-one, I-1a, of ethanol was then added slowly over 30 min to the sodium ethoxide solution. After the addition the reaction mixture was stirred at for 15 min followed by the addition of diethyl oxalate (7.7 g, 0.53 mole) and the dark red solution was stirred at room temperature for 5 h. Concentrated HCl was added to the reaction mixture until acidic. A dark yellow solid separated out which was stirred in an ice bath for 1 h. The solid was filtered, washed and dried to afford 8.4 g (55%) of the desired ethyl (*E*)-6-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-5-hexenoate, I-1b: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 14.86 (br s, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.93 (s, 1H), 6.81 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.36-6.41 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.23 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.81 (s, 3H), 1.25 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

(c) To a solution of 8.1 g (27.7 mmol) of ethyl 6-(3'-methoxy-4'-hydroxyphenyl)-2,4-dioxo-5-hexenoate, I-1b, in 125 mL of acetic acid was added 1 mL of hydrazine (30.5 mmol) and the reaction was stirred at 65 °C or 90 min. The reaction was cooled to room temperature and added slowly to 500 mL of ice cold water upon which a white solid separated out. The solid was filtered, washed and dried to afford 7.25 g (91%) of ethyl (*E*)-3-[(*Z*)-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)ethenyl]-1H-pyrazole-5-carboxylate, I-1c: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.61 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.23 (d, 1H, J = 16.6 Hz), 7.19 (s, 1 H), 6.92-7.01 (m, 2H), 6.84 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 4.32 (q, 2H, J = 7.2 Hz) (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.36 (t, 3H, J = 7.2 Hz); APCIMS *m/z* 289 $[M + H]^+$.

(d) To 40 ml of 1 M diisobutylauminum hydride in THF was added dropwise 2.5 g (9.8 mmol) of ethyl (E)-3-[2-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)ethenyl]-1H-pyrazole-5-carboxylate, I-1c, in 25

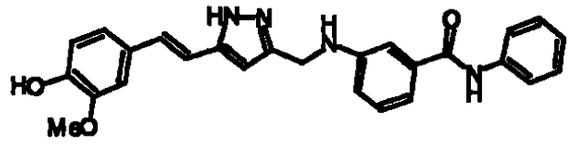
mL of THF and the reaction was stirred at room temperature. The reaction was monitored by TLC and quenched after 6 h with water and extracted with 3x150 mL of ethyl actate. The combined organic layers were concentrated and the residue was purified using silica gel column chromatography to afford 1.2 g (53%) of 4-{(*E*)-2-[5-(hydroxymethyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]ethenyl}-2-methoxyphenol, I-1d: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (br s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.12 (s, 1 H), 6.98 (d, 1H, J = 16.6 Hz), 6.88-6.92 (m, 2H), 6.74 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.34 (s, 1H), 5.10 (brs, 1H), 4.42 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 3.81 (s, 3H); APCIMS *m/z* 247 $[M + H]^+$.

(e) To 72 mg (0.3 mmol) of 4-{(*E*)-2-[5-(hydroxymethyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]ethenyl}-2-methoxyphenol, I-1d, was added 1 mL of thionyl chloride. After 10 min, the reaction was quenched by adding 10 mL of ice cold water slowly and the mixture was extracted with 2x10 mL of ethyl acetate. The extracts were combined, concentrated, and filtered through a silica gel plug. All the washings were collected, the solvent removed under *vacuo* to obtain 32 mg (76%) of 4-{(*E*)-2-[5-(chloromethyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]ethenyl}-2-methoxyphenol, I-1e: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (brs, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.11 (s, 1 H), 7.04 (d, 1H, J = 16.7 Hz), 6.74-6.90 (m, 2H), 6.75 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.45 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); APCIMS *m/z* 265 $[M + H]^+$.

(f) To 132 mg (0.5 mmol) of 4-{(*E*)-2-[5-(chloromethyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]ethenyl}-2-methoxyphenol, I-1e, in 2 mL of DMF was added 3-aminobenzoic acid (75 mg, 0.55 mmol) and an excess of $NaHCO_3$ and the reaction mixture stirred at room temperature for 16 h. The crude reaction mixture was filtered through a plug of silica gel to remove $NaHCO_3$ and washed with ethyl acetate. The filtrates were collected and the solvents removed in *vacuo* to yield 60 mg of crude 3-[({3-[(E)-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)ethenyl]-1H-pyrazol-5-

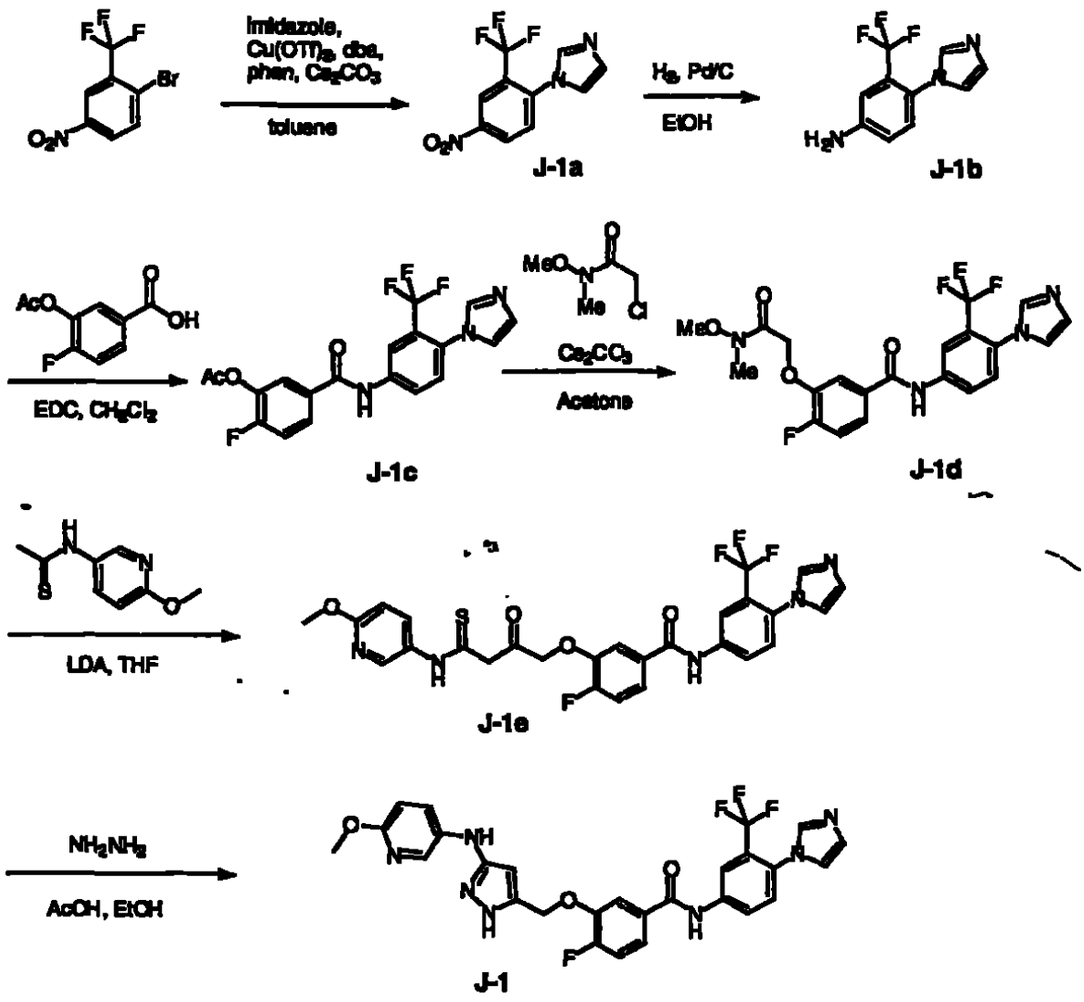
yl}methyl)amino]benzoic acid, I-1f, which was redissolved in 2 mL of DMF. To the resulting solution were added HATU (95 mg, 0.25 mmol) and diisopropylethylamine (0.04 mL, 0.23 mmol) followed by 3-methyl-4-isopropylaniline (90 mg, 0.6 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 16 h. After conventional aqueous work-up, 16 mg of 3-[({3-[(E)-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)ethenyl]-1H-pyrazol-5-yl}methyl)amino]-N-(3-methyl-4-isopropylphenyl)benzamide, I-1, was isolated using HPLC; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (s, 1H), 7.51–7.54 (m, 2H), 7.03–7.20 (m, 7H), 6.98 (d, 1H, J = 15.5 Hz), 6.82–6.90 (m, 4H), 6.74 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 6.35 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.01-3.08 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.16 (d, 6H, J = 6.0 Hz); APCIMS *m/z* 497 [M + H]$^+$.

Example I-2: 3-[({5-[(*E*)-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)ethenyl]-1*H*-pyrazol-3-yl}methyl)amino]-*N*-phenylbenzamide



Example I-2 was prepared in a similar manner to that described for I-1, except that aniline was used in place of 3-methyl-4-isopropylaniline in step (f): HPLC R_t = 6.38 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.55 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.21–7.26 (m, 2H), 7.11–7.16 (m, 2H), 7.02–7.08 (m, 2H), 6.97–6.98 (m, 1H), 6.90 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 6.78-6.86 (m, 2H), 6.74 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 6.65-6.67 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); APCIMS *m/z* 441 [M + H]$^+$.

Example J-1: 4-Fluoro-N-[4-(imidazol-1-yl)-3-trifluoromethylphenyl]-3-[5-(6-methoxypyridin-3-yl)amino-2H-pyrazol-3-ylmethoxy]-benzamide



(a) To a solution of 2-bromo-5-nitrobenzotrifluoride (1.50 g, 5.54 mmol) in toluene (11 mL) under argon purge was added imidazole (0.57 g, 8.31 mmol), trans,trans-dibenzylidene acetone (0.13g, 0.56 mmol), 1,10-phenanthroline (1.00 g, 5.54 mmol), cesium carbonate (1.99 g, 6.10 mmol) and copper(II)triflate•benzene (0.015 g, 0.028 mmol). The slurry was heated at 90 °C for 18 h, and then cooled to 25 °C. The mixture was filtered through a silica gel plug with 30 mL of ethyl acetate and the filtrate was concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate) to afford 0.83 g (58.2%) of 1-(4-Nitro-2-

trifluoromethylphenyl)-1H-imidazole, J-1a, as an amber solid: HPLC Rt = 10.45 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 8.58 (dd, 1H, J = 8.7, 2.7Hz), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (s, 1H); MS (ESI): Calculated for $C_{10}H_5F_3N_3O_2$ ($M+H^+$): 257, Found: 257.

(b) To a solution of 0.60 g (2.33 mmol) of 1-(4-nitro-2-trifluoromethylphenyl)-1H-imidazole, J-1a, in 10 mL of methanol was added 0.10 g of 10% Pd/C. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere (1 atm) for 18h, and then filtered through a 0.22 μM teflon filter membrane. The filtrate was concentrated to afford 0.51 g (100%) of 1-(4-amino-2-trifluomethylphenyl)imidazole, J-1b, as a yellow solid: HPLC Rt = 8.89 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (s, 1H), 7.13-7.02 (m, 4H), 6.86 (d, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz). MS (ESI): Calculated for $C_{10}H_8F_3N_3$ ($M+H^+$): 228, Found: 228.

(c) To a solution of 3-acetoxy-4-fluorobenzoic acid (0.49 g, 2.48 mmol) in dichloromethane (5 mL) was added oxayl chloride (0.26 ml, 2.97 mmol) and DMF (0.1 mL). After 1 h, the mixture was concentrated and then re-dissolved in 5 mL of dichloromethane. To this solution was added 0.56 g (2.47 mmol) of 1-(4-amino-2-trifluomethylphenyl)imidazole, J-1b, and diisopropylethylamine (0.39 mL, 2.48 mmol). After 1 h the solution was partitioned between 30 mL of ethyl acetate and sat. aq. sodium bicarbonate (2 x 20 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (1:1 hexane:ethyl acetate) to provide 0.49 g (57%) of 3-acetoxy-4-fluoro-N-[4-(imidazol-1-yl)-3-trifluoromethylphenyl]-benzamide, J-1c, as clear oil: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12-8.02 (m, 3H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.37-7.12 (m, 5H), 2.36 (s, 1H); MS (ESI): Calculated for $C_{19}H_{13}F_4N_3O_3$ ($M+H^+$): 408, Found: 408.

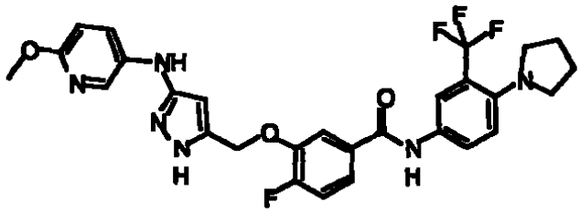
(d) To a solution of 0.33 g (0.83 mmol) 3-acetoxy-4-fluoro-N-[4-(imidazol-1-yl)-3-trifluoromethylphenyl]-benzamide, J-1c, in 5 mL acetone and 0.5 mL of methanol was added cesium carbonate (0.54 g, 1.65 mmol) and 2-chloro-N-methoxy-N-methyl-acetamide (0.15 g, 1.07 mmol) and the resulting mixture was stirred for 6 h at 45 °C. After cooling to room temperature, the mixture was partitioned between ethyl acetate and sat. brine (2 x 20 mL). The organic layer was filtered though a silica gel plug and concentrated. The residue was purified by titurated with diethyl ether (2 x 20 mL) to give 0.35 g (92%) of 4-fluoro-N-[4-(imidazol-1-yl)-3-trifluoromethylphenyl]-3-[(N-methoxy-N-methylcarbamoyl)methoxy]benzamide, J-1d, as a white solid: Rt = 11.95 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.11 (dd, 1h, J = 8.7 Hz), 7.64-7.54 (m, 3H), 7.42 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 502 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.06 (s, 3H); MS (ESI): Calculated for $C_{22}H_{18}F_4N_4O_4$ (M+H$^+$): 467, Found: 467.

(e) To a -78 °C solution of 0.13 g (0.71 mmol) N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-thioacetamide in 5 mL of dry THF was added dropwise 0.71 mL (1.42 mmol) of LDA (2.0 M in THF). The solution was stirred for 15 min at -78 °C, warmed to 0 °C for 1h, and then cooled to –78 °C. To the resulting solution was added, over a 5 min period, a solution of 0.15 g (0.32 mmol) 4-fluoro-N-[4-(imidazol-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-3-[(N-methoxy-N-methylcarbamoyl)methoxy]benzamide, J-1d, in 5 mL of THF. After stirring for 1 h at 0 °C, the reaction was quenched with 1 mL of 1:1 methanol:acetic acid. The mixture was partitioned between ethyl acetate and sat. sodium carbonate (2 x 20 mL) and the organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated. The residual yellow oil was purified by radial chromatography (2 mm plate eluting with 1:2:1 hexane:ethyl acetate:dichloromethane) to give

0.091 g (49%) of 4-fluoro-N-[4-(imidazol-1-yl)-3-trifluoromethylphenyl]-3-[3-(6-methoxypyridin-3-yl)thiocarbamoyl-2-oxo-propoxy]-benzamide, J-1e, as a yellow solid: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (br s, 1H), 8.19 (d, 2H, J = 2.7 Hz), 8.05 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.96 (dd, 2H, J = 10.2, 3.0 Hz), 7.41 (dd, 1H, J = 8.4, 2.7 Hz), 7.28 (s, 1H), 6.82-6.77 (m, 4H), 2.74 (s, 2H); MS (ESI): Calculated for $C_{27}H_{22}F_4N_5O_4S$ ($M+H^+$): 588, Found: 588.

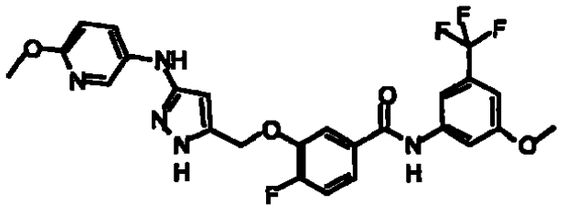
(e) To a solution of 0.061g (0.10 mmol) of 4-fluoro-N-[4-(imidazol-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-3-[3-(6-methoxypyridin-3-yl)thiocarbamoyl-2-oxo-propoxy]-benzamide, J-1e, in ethanol (2 mL) was added hydrazine monohydrate (0.080 mL, 0.16 mmol) and acetic acid (0.09 mL, 0.16 mmol). After 2 h the solution was concentrated and the residue was purified by chromatography on silica gel (1:2 hexane:ethyl acetate) to afford 0.031 g (54%) of 4-fluoro-N-(4-(imidazol-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(6-methoxy-pyridin-3-yl)amino-2H-pyrazol-3-ylmethoxy]benzamide, J-1, as a off white solid: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 8.12-8.10 (m, 2H), 7.85 (t, 1H, 3.0 Hz), 7.69-7.57 (m, 2H), 7.41 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.22-7.13 (m, 2H), 6.97 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 6.52 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 5.88 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.68 (s, 3H); LCESI: Calculated for $C_{27}H_{24}F_4N_7O_3$ ($M+H^+$): 568, Found: 568. Anal. calc'd for $C_{27}H_{24}F_4N_7O_3 \cdot 1.2CH_2Cl_2$ Found: C, 50.59; H 3.52; N, 14.65. Found C, 50.69; H, 3.78; N 14.79.

Example J-2: 4-Fluoro-3-[5-(6-methoxy-pyridin-3-yl)amino-2H-pyrazol-3-yl]methoxy-N-(4-pyrrolidin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamide



Example J-2, was prepared in a similar manner to that described for J-1, except that 4-(pyrrolidino)-3-trifluoromethylaniline (see example G-8) was used in place of 1-(4-amino-2-trifluomethylphenyl)imidazole, J-1b, in step (c): HPLC Rt = 15.55 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.85 (br s, 1H), 7.68-7.63 (m, 3H), 7.49 (dd, 1H, J = 8.7, 3.0 Hz), 7.18-7.11 (m, 1H), 6.95 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.67 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 5.93 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.31-3.27 (m, 4H), 2.05-1.96 (m, 4H); HRMS (MALDI):: Anal. Calculated for $C_{22}H_{22}F_4N_6O_3$ (M+Na$^+$): 593.1900, Found: 593.1873. Anal. calc'd for $C_{22}H_{22}F_4N_6O_3$: C, 58.95; H, 4.95; N, 14.73. Found C, 58.87; H, 4.91; N 14.87.

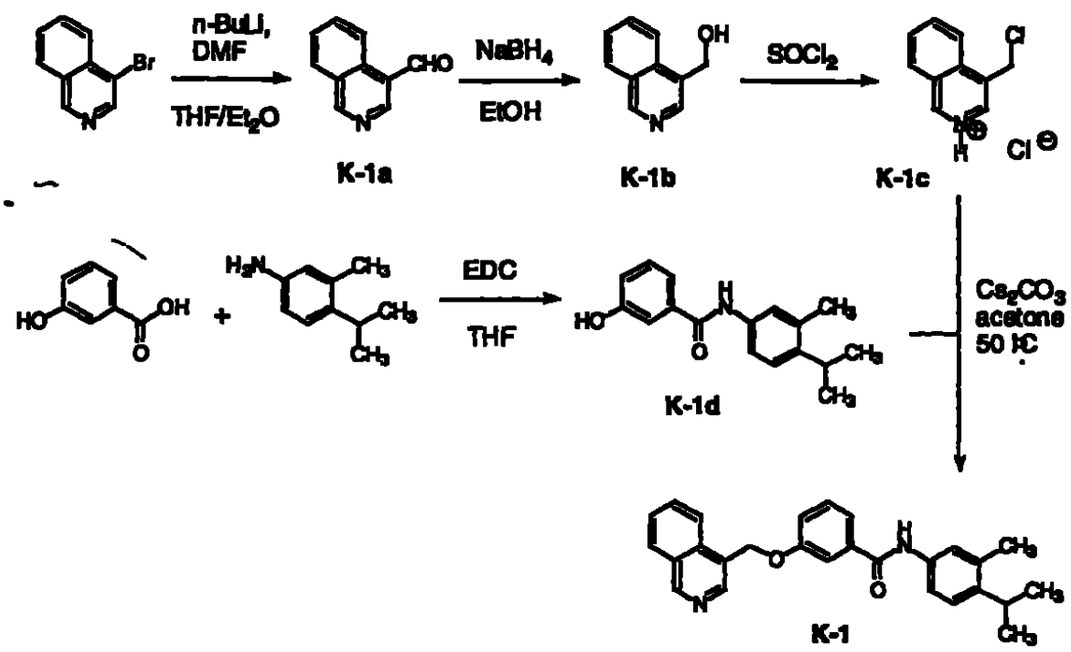
Example J-3: 4-Fluoro-3-[5-(6-methoxypyridin-3-yl)amino-2H-pyrazol-3-yl]methoxy-N-(3-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-benzamide



Example J-3, was prepared in a similar manner to that described for J-1, except that 5-methoxy-3-trifluoromethylaniline (Aldrich) was used in place of 1-(4-amino-2-trifluomethylphenyl)imidazole, J-1b, in step (c): Rt = 14.50 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 7.88 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H, J = 9.5, 2.1 Hz), 7.56-7.53 (m , 2H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26-7.17 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 5.95 (s,

1H), 5.76 (br s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H); HRMS (FAB): Calculated for $C_{25}H_{21}F_4N_3O_4$ (M+Na$^+$): 554.1427, Found: 554.1423. Anal. calc'd for $C_{25}H_{21}F_4N_3O_4 \cdot 0.2$hexane: C, 57.35; H, 4.37; N, 12.76. Found C, 57.00; H, 4.60; N 13.00.

Example K-1: ***N*-(4-Isopropyl-3-methyl-phenyl)-3-(Isoquinolin-4-yl)methoxy-benzamide**



(a) A 2.6 M solution of *n*-BuLi in hexanes (7.4 mL, 19.2 mmol, 2.0 eq) was added to a solution of THF (40 mL) and ether (40 mL) and cooled to -78 °C. 4-Bromoisoquinoline (Aldrich, 2.0 g, 9.6 mmol, 1.0 eq) was added to the anion in one portion and the dark orange solution was aged at -78 °C for 30 minutes to give a brown slurry. The mixture was treated with DMF (1.7 mL, 24.0 mmol, 2.5 eq) to give a brown solution. After 15 min, the reaction was quenched with ethanol (40 mL). The resultant pale yellow solution was treated with a saturated solution of ammonium chloride (200 mL) and extracted with MTBE (3 x 200 mL). The combined organic

extracts were washed with brine (200 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give an orange solid (1.8 g). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel using 50% ethyl acetate/cyclohexane (R_f 0.5) to give isoquinoline-4-carbaldehyde, K-1a, as a yellow solid (1.3 g, 84%): HPLC R_t = 8.8 min.; TLC R_f = 0.2 (5% ethyl acetate/35% cyclohexane/dichloromethane); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.41 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.23 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.95 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.97 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.78 (t, 1H, J = 7.3 Hz); MS (ESI) *m/z* 158 $[M + H]^+$.

(b) To a solution of 1.4 g (8.9 mmol) of isoquinoline-4-carbaldehyde, K-1a, in ethanol (50 mL) at 0 °C was added with sodium borohydride (372 mg, 9.8 mmol, 1.1 eq). The mixture was stirred at 0 °C for 1.5 hours and at room temperature for 1.0 h. The reaction was quenched with 25% ammonium acetate (500 mL). The ethanol was removed under reduced pressure and the resultant mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 500 mL). The combined organic extracts were washed with brine (200 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil (1.5 g). The crude product was purified by radial chromatography over silica gel using 5-10% methanol/dichloromethane to give, after concentration from 50% ethyl acetate/cyclohexane, 4-(hydroxymethyl)isoquinoline, K-1b, as a tan solid (0.95 g, 68%): HPLC R_t = 6.7 min.; TLC R_f = 0.2 (50% ethyl acetate/cyclohexane); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.82 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.70 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 5.36 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 4.95 (d, 2H, J = 5.2 Hz); MS (FAB) *m/z* 160 $[M + H]^+$.

(c) A solution of 4-(hydroxymethyl)isoquinoline, K-1b, (900 mg, 5.7 mmol, 1.0 eq) in ethanol (10 mL) was treated with concentrated hydrochloric acid (1.0 mL, 12.6 mmol, 2.1 eq). The

mixture was stirred for 30 min and then the solvent was removed under reduced pressure. The tan residue was repeatedly evaporated from toluene (3 x 10 mL) to give a tan solid (1.1 g, 100%). The resulting unpurified 4-(hydroxymethyl)isoquinoline hydrochloride was then treated with thionyl chloride (10 mL) and the resultant mixture was heated to 70 °C. After 1.5 hours, the solvent was removed under reduced pressure to give 4-(chloromethyl)isoquinoline hydrochloride, K-1c, as a tan solid (1.1 g, 95%): HPLC R_t = 11.2 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.42 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.23 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 8.01 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 5.41 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 149.6, 136.2, 135.9, 134.1, 131.9, 131.4, 130.6, 127.8, 124.2; MS (FAB) *m/z* 177/179 [M$^+$]. Anal. calc'd for $C_{10}H_8ClN \cdot HCl$: C, 56.10; H, 4.24; Cl, 33.12; N, 6.54. Found: C, 56.15; H, 4.32; Cl, 33.23; N, 6.37.

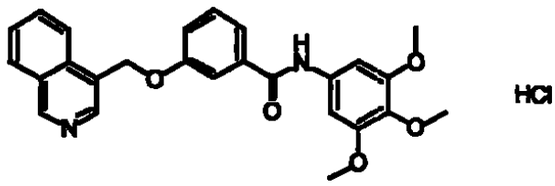
(d) A suspension of 3-methyl-4-isopropyl aniline hydrochloride (6.7 g, 36.2 mmol, 1.0 eq) in THF (240 mL) was treated with triethylamine (5.0 mL, 36.2 mmol, 1.0 eq). The gray mixture was then treated with 3-hydroxybenzoic acid (Aldrich, 5.0 g, 36.2 mmol, 1.0 eq), followed by 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (7.6 g, 39.8 mmol, 1.1 eq). The resultant slurry was stirred at room temperature for 18 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was extracted with water (200 mL) and ethyl acetate (3 x 200 mL). The combined organic extracts were washed with 5% $KHSO_4$ (2 x 200 mL), water, (200 mL), brine (200 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give a brown solid (8.0 g). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using 3-5% methanol/dichloromethane to give 3-hydroxy-*N*-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-benzamide, K-1d, as an off-white solid (1.1 g, 11%): HPLC R_t =

13.9 min.; TLC R_f = 0.4 (3% methanol/dichloromethane); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.55-7.29 (m, 5H), 7.19 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.97-7.95 (m, 1H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.18 (d, 6H, J = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165.6, 157.7, 142.0, 136.9, 134.9, 129.7, 125.0, 122.4, 118.8, 118.7, 118.4, 114.8, 28.7, 23.5, 19.5; MS (ESI) *m/z* 268 [M - H]$^-$. Anal. calc'd for $C_{17}H_{19}NO_2$: C, 75.81; H, 7.11; N, 5.20. Found: C, 75.35; H, 7.23; N, 5.12.

(e) To a clear solution of 3-hydroxy-*N*-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-benzamide, K-1d, (0.538 g, 2.0 mmol, 1.0 eq) in acetone (40 mL) was added cesium carbonate (5.2 g, 16.0 mmol, 8.0 eq). The resultant mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, treated with 4-chloromethyl-isoquinoline hydrochloride, K-1c, (0.469 g, 2.2 mmol, 1.1 eq) and warmed to 50 °C. After 18 hours, the reaction was diluted with water (200 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 200 mL). The combined organic extracts were washed with brine (300 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil (1.7 g). The oil was purified by radial chromatography over silica gel eluting with 50% ethyl acetate/cyclohexane (R_f 0.3) to give, after concentration from MTBE, *N*-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-3-(Isoquinolin-4-yl)methoxy-benzamide, K-1, (0.69 g, 83%) as a light yellow foam: HPLC R_t = 16.9 min.; TLC R_f = 0.6 (3% methanol/chloroform); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.17 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.90 (t, 1H J = 7.7 Hz), 7.77 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.60-7.34 (m, 5H), 7.21 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.66 (s, 2H), 3.09-3.07 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.18 (d, 6H, J = 6.8 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165.1, 158.6, 153.9, 143.5, 142.2, 136.8, 136.7, 135.0, 134.1, 131.5, 130.0, 128.6, 128.3, 128.0, 126.0, 125.0, 123.6, 122.5, 120.7, 118.8, 118.3, 114.3, 66.2, 28.7, 23.5,

19.4; MS (ESI) *m/z* 411 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{25}H_{26}N_2O_5 \cdot 0.3\ H_2O$: C, 77.97; H, 6.45; N, 6.74. Found: C, 77.76; H, 6.64; N, 6.48.

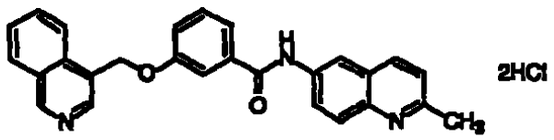
Example K-2: 3-(Isoquinolin-4-yl)methoxy-*N*-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzamide hydrochloride



Example K-2 was prepared in a similar manner to that described for K-1, except that 3,4,5-trimethoxyaniline (Aldrich) was used in place of 3-methyl-4-isopropylaniline in step (d). The product was isolated as the hydrochloride salt as follows. A solution of 3-(isoquinolin-4-yl)methoxy-*N*-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzamide (116 mg, 0.26 mmol) in ethanol was treated with concentrated hydrochloric acid (0.1 mL, 1.2 mmol). After several minutes, the solvent was removed under reduced pressure to give 3-(isoquinolin-4-yl)methoxy-*N*-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzamide hydrochloride as a white solid (126 mg, 100%): HPLC R_t = 13.4 min.; TLC R_f = 0.5 (5% methanol/chloroform); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.30 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.10 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.90 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.41 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.29 (dd, 1H, J = 8.2, 1.6 Hz), 7.16 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.53 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165.1, 158.2, 152.9, 149.5, 136.7, 136.1, 135.8, 135.6, 134.2, 133.5, 131.0, 130.9, 130.3, 130.0, 127.6, 124.4, 121.0, 118.6, 114.5, 98.6, 65.4, 60.5, 56.1; MS (ESI) *m/z* 445 [M +

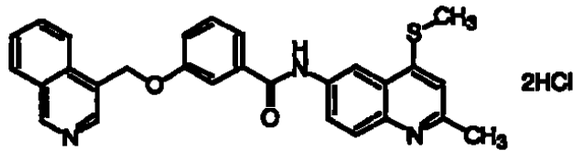
H]⁺. Anal. calc'd for $C_{25}H_{22}N_4O_3 \cdot HCl \cdot 0.5\ H_2O$: C, 63.73; H, 5.35; N, 5.72. Found: C, 63.52; H, 5.51; N, 5.50.

Example K-3: 3-(Isoquinolin-4-yl)methoxy-*N*-(2-methyl-quinolin-6-yl)-benzamide hydrochloride



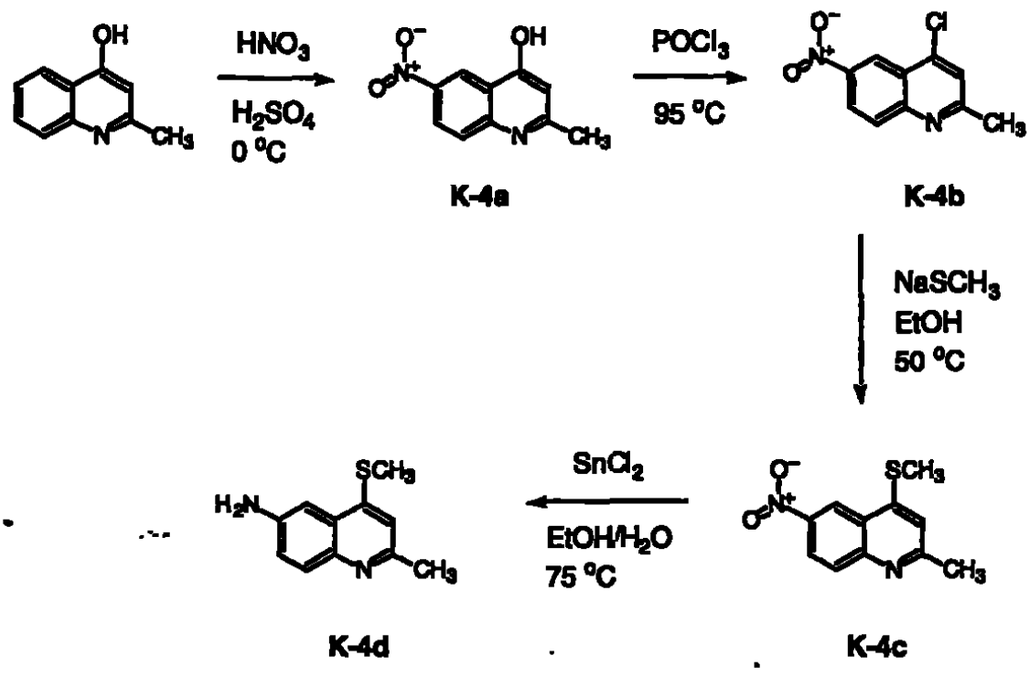
Example K-3, which was isolated as a dihydrochloride salt as described in Example K-2, was prepared in a similar manner to that described for K-1, except that 6-amino-2-methylquinoline (Maybridge) was used in place of 3-methyl-4-isopropylaniline in step (d): HPLC R_t = 13.2 min.; TLC R_f = 0.5 (5% methanol/chloroform); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 w/ D_2O) δ 9.78 (s, 1H), 9.0 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.84 (d, 2H, J = 1.9 Hz), 8.55 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.45-8.40 (m, 2H) 8.27-8.22 (m, 2H), 8.05 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.83 (t, 1H, J = 1.8 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.60 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.48 (dd, 1H, J = 8.2, 1.8 Hz), 5.84 (s, 2H), 2.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6 w/ D_2O) δ 167.9, 159.8, 158.2, 151.2, 146.7, 140.7, 137.6, 137.4, 136.3, 135.4, 132.6, 132.2, 132.1, 132.0, 130.3, 129.2, 129.1, 125.9, 125.7, 122.9, 122.7, 120.8, 118.7, 116.1, 66.9, 22.0; MS (FAB) *m/z* 420 [M + H]⁺. Anal. calc'd for $C_{27}H_{22}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.3\ H_2O$: C, 65.14; H, 4.78; N, 8.44. Found: C, 65.18; H, 4.84; N, 8.38.

Example K-4: 3-(Isoquinolin-4-yl)methoxy-*N*-(2-methyl-4-methylsulfanyl-quinolin-6-yl)-benzamide hydrochloride



Example K-4, which was isolated as a dihydrochloride salt as described in Example K-2, was prepared in a similar manner to that described for K-1, except that 2-methyl-4-methylsulfanyl-quinolin-6-ylamine, K-4d (*vide infra*), was used in place of 3-methyl-4-isopropylaniline in step (d): HPLC R_t = 14.4 min.; TLC R_f = 0.5 (5% methanol/chloroform); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.54 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 8.46 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.33 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 8.22 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 8.04 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 7.95 (s, 1H), 7.79-7.78 (m, 2H), 7.63 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 5.88 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.92 (s, 3H); HRMS (FAB) calcd for $C_{25}H_{23}N_3O_2S$ $[M + H]^+$ 466.1589, found 466.1577.

The intermediate 2-methyl-4-methylsulfanyl-quinolin-6-ylamine, K-4d, was prepared as follows:



(a) A solution of 2-methyl-quinolin-4-ol (Aldrich, 9.2 g, 57.9 mmol. 1.0 eq) in concentrated sulfuric acid (60 mL) was cooled to 0 °C and treated with fuming nitric acid (3.9 mL, 57.9 mmol, 1.0 eq). The dark orange solution was stirred at 0 °C for 15 minutes and then poured into ice water (1000 mL) to give a yellow precipitate. After standing for 18 hours, the mixture was filtered and the yellow precipitate was washed with ice water to give 2-methyl-6-nitro-quinolin-4-ol, K-4a, as a yellow solid (6.9 g, 58%): HPLC R_t = 6.8 min.; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H, J = 9.2, 2.6 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 6.15 (s, 1H), 2.42 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 203 [M - H]$^-$.

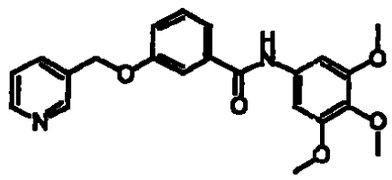
(b) A solution of 2-methyl-6-nitro-quinolin-4-ol, K-4a, (6.9 g, 33.8 mmol) in phosphorus oxychloride (70 mL) was heated to 95 °C. After 1 hour, the reaction mixture gives no starting material by HPLC analysis. The black solution was cooled to room temperature and poured

into ice water (500 mL). The aqueous layer was made basic by the addition of concentrated ammonium hydroxide, and extracted with chloroform (3 x 500 mL). The combined organic extracts were washed with 5.0 N ammonium hydroxide (500 mL), water (500 mL), brine (500 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was passed through a silica gel plug, eluting with 20% ethyl acetate/chloroform, to give a brown solid (6.4 g). The product was crystallized from hot ethanol to give 4-chloro-2-methyl-6-nitro-quinoline, K-4b, as tan needles (3.6 g, 48%): mp 142-144 °C; HPLC R_t = 13.5 min.; TLC R_f = 0.3 (20% ethyl acetate/cyclohexane); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92, (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.52 (dd, 1H, J = 9.2, 2.6 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.94 (s, 1H), 2.73 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 223 $[M+H]^+$.

(c) A solution of 4-chloro-2-methyl-6-nitro-quinoline, K-4b, (372 mg, 1.7 mmol, 1.0 eq) in anhydrous ethanol (70 mL) was treated with sodium thiomethoxide (619 mg, 8.8 mmol, 5.2 eq), and the resultant green slurry was heated at 50 °C. After 2.5 hours, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was partitioned between water (100 mL) and chloroform (3 x 100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow solid (430 mg). The crude product was purified by radial chromatography over silica gel using 5% ethyl acetate/chloroform, followed by crystallization from hot ethanol, to give 2-methyl-4-methylsulfanyl-6-nitro-quinoline, K-4c, as yellow needles (250 mg, 46%): HPLC R_t = 13.1 min.; TLC R_f = 0.5 (10% ethyl acetate/chloroform); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.32 (dd, 1H, J = 9.2, 2.5 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.35 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.58 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 235 $[M+H]^+$.

(d) A mixture of 2-methyl-4-methylsulfanyl-6-nitro-quinoline, K-4c, (200 mg, 0.85 mmol, 1.0 eq), and tin(II) chloride dihydrate (965 mg, 4.27 mmol, 5.0 eq) in anhydrous ethanol (50 mL) was heated to 75 °C to give an orange solution. After 30 minutes, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to about 10 mL. The resultant mixture was poured into ice water (100 mL), and the aqueous layer was adjusted to pH 10 using concentrated ammonium hydroxide. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL), the combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow solid (250 mg). The crude product was purified by radial chromatography over silica gel using 30% ethyl acetate/dichloromethane w/ 0.5% methanol to give 2-methyl-4-methylsulfanyl-quinolin-6-ylamine, K-4d, as a yellow solid (70 mg, 40%): HPLC R_t = 9.0 min.; TLC R_f = 0.6 (5% methanol/chloroform); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.08 (dd, 1H, J = 8.9, 2.4 Hz), 7.02 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 5.58 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.51 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 205 $[M + H]^+$.

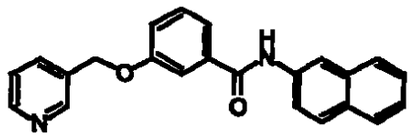
Example K-5: 3-(Pyridin-3-yl)methoxy-*N*-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzamide



Example K-5, which was obtained as a white solid in a 62% yield, was prepared in a similar manner to that described for K-1, except that 3,4,5-trimethoxyaniline was used in place of 3-methyl-4-isopropylaniline in step (d), and 3-picolyl chloride hydrochloride was used in place of 4-(chloromethyl)isoquinoline hydrochloride, K-1c, in step (e): HPLC R_t = 18.1 min.; TLC R_f

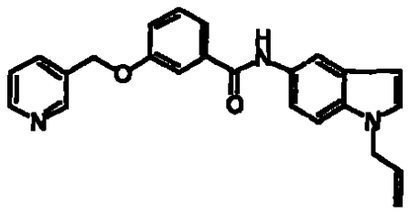
= 0.5 (5% methanol/chloroform); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 8.22 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.52-7.41 (m, 3H), 7.16 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.04 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 165.2, 158.5, 153.3, 147.9, 147.4, 136.6, 136.4, 134.9, 134.0, 133.0, 130.0, 124.0, 119.7, 118.8, 113.3, 98.0, 67.4, 61.0, 56.1; MS (FAB) *m/z* 395 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{22}H_{22}N_2O_5$: C, 66.99; H, 5.62; N, 7.10. Found: C, 67.00; H, 5.65; N, 7.09.

Example K-6: *N*-(Naphthalen-2-yl)-3-(pyridin-3-yl)methoxybenzamide



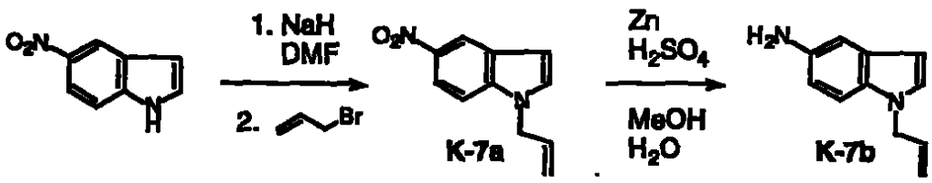
Example K-6, which was obtained as a white solid in a 19% yield, was prepared in a similar manner to that described for K-1, except 2-aminonaphthalene (Aldrich) was used in place of 3-methyl-4-isopropylaniline in step (d), and 3-picolyl chloride hydrochloride was used in place of 4-(chloromethyl)isoquinoline hydrochloride, K-1c, in step (e): HPLC R_t = 22.5 min.; TLC R_f = 0.4 (5% methanol/chloroform); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.41 (s, 1H), 8.72 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.58 (dd, 1H, J = 4.8, 1.6 Hz), 8.44 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.94-7.81 (m, 5H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.53-5.28 (m, 5H), 5.27 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ 165.6, 158.5, 149.6, 149.5, 137.0, 136.7, 136.1, 133.7, 132.8, 130.4, 130.0, 128.5, 127.8, 127.7, 126.7, 125.2, 124.0, 121.3, 120.7, 118.4, 117.0, 114.4, 67.6; MS (FAB) *m/z* 355 $[M + H]^+$. Anal. calcd for $C_{23}H_{18}N_2O_2$: C, 77.95; H, 5.12; N, 7.70. Found: C, 77.41; H, 5.22; N, 7.79.

Example K-7: *N*-(1-Allyl-1*H*-indol-5-yl)-3-(pyridin-3-yl)methoxy-benzamide



Example K-7, which was obtained as a light yellow solid in a 25% yield, was prepared in a similar manner to that described for K-1, except 1-allyl-1*H*-indol-5-ylamine, K-7b (*vide infra*), was used in place of 3-methyl-4-isopropylaniline in step (d), and 3-picolyl chloride hydrochloride was used in place of 4-(chloromethyl)isoquinoline hydrochloride, K-1c, in step (e): HPLC R_t = 21.6 min.; TLC R_f = 0.7 (5% methanol/chloroform); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.77 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.62 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.53-7.28 (m, 7H), 6.49 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 6.10-6.01 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.20 (d, 1H, J = 10.3 Hz), 5.05 (d, 1H, J = 17.3 Hz), 4.86 (d, 2H, J = 5.2 Hz); HRMS (FAB) calcd for $C_{24}H_{21}N_3O_2$ [M + H]$^+$ 384.1712, found 384.1708.

The intermediate 1-allyl-1*H*-indol-5-ylamine, K-7b, was prepared as follows:



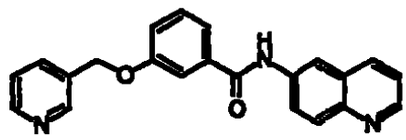
(a) A solution of 5-nitro-1*H*-indole (Acros, 2.0 g, 13.5 mmol, 1.0 eq) in DMF (125 mL) was cooled to 0 °C, treated with sodium hydride (60% in mineral oil, 600 mg, 14.9 mmol, 1.1 eq) and stirred for 2.0 hours. The resulting red solution was treated with allyl bromide (1.3 mL,

14.9 mmol, 1.1 eq) and stirred for 1.0 hour at room temperature. The reaction was diluted with water (1.0 L) and extracted with MTBE (3 x 500 mL). The combined organic extracts were washed with water (500 mL), brine (200 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced preasure to give a brown oil (2.7 g). The crude product was purified by radial chromatography over silica gel using 5-30% ethyl acetate/cyclohexane to give 1-allyl-5-nitro-1*H*-indole, K-7a, as a light yellow oil (2.5 g, 90%): TLC R_f = 0.3 (5% ethyl acetate/cyclohexane); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (dd, 1H, J = 9.2, 2.2 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.26-7.24 (m, 1H), 6.70 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 6.06-5.94 (m, 1H), 5.26 (dd, 2H, J = 10.3, 0.7 Hz), 5.08 (dd, 1H, J = 17.3, 0.7 Hz), 4.79 (d, 2H, J = 5.5 Hz); MS (FAB) *m/z* 203 $[M+H]^+$.

(b) A mixture of water (20 mL), methanol (20 mL), zinc (4.2 g, 64.2 mmol, 5.6 eq) and 1-allyl-5-nitro-1*H*-indole, K-7a, (2.3 g, 11.4 mmol, 1.0 eq) was treated with concentrated sulfuric acid (6 mL, 333 mmol, 29 eq) at 0 °C. The mixture was gradually warmed to room temperature. After 18 hours, the mixture was filtered, and the pH of the resulting brown solution was adjusted to 9 with a saturated sodium bicarbonate solution. The resulting slurry was filtered and extracted with chloroform (3 x 500 mL). The combined organic extracts were washed with brine (200 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give a black oil (0.94 g). The crude product was purified by radial chromatography over silica gel using 40% ethyl acetate/cyclohexane with 0.5% methanol to give 1-allyl-1*H*-indol-5-ylamine, K-7b, as a dark brown oil (233 mg, 5%): TLC R_f = 0.3 (30% ethyl acetate/cyclohexane); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.77 (dd, 1H, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.36 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 6.04-5.91 (m, 1H), 5.18 (dd, 1H, J

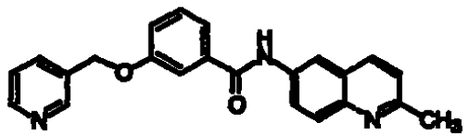
= 10.3, 1.1 Hz), 5.05 (dd, 1H, J = 16.9, 1.1 Hz), 4.67 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 3.8 (br s, 2H); MS (FAB) *m/z* 171 [M - H]$^+$.

Example K-8: 3-(Pyridin-3-yl)methoxy-*N*-quinolin-6-yl-benzamide



Example K-8, which was obtained as a white solid in a 20% yield, was prepared in a similar manner to that described for K-1, except 6-aminoquinoline (Fluka) was used in place of 3-methyl-4-isopropylaniline in step (d), and 3-picolyl chloride hydrochloride was used in place of 4-(chloromethyl)isoquinoline hydrochloride, K-1c, in step (e): HPLC R_t = 17.0 min.; TLC R_f = 0.6 (5% methanol/chloroform); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.86 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 8.78 (s, 1H), 8.63-8.60 (m, 2H), 8.39 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.12-8.04 (m, 2H), 7.98 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.67-7.49 (m, 3H), 7.37-7.34 (m, 1H), 5.32 (s, 2H); HRMS (FAB) calcd for $C_{24}H_{19}N_3O_2$ [M + H]$^+$ 356.1399, found 384.1406.

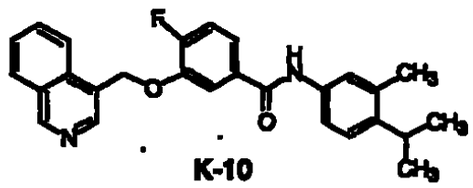
Example K-9: *N*-(2-Methyl-quinolin-6-yl)-3-(pyridin-3-yl)methoxy-benzamide



Example K-9, which was obtained as a white solid in a 16% yield, was prepared in a similar manner to that described for K-1, except 6-amino-2-methylquinoline (Maybridge) was used in place of 3-methyl-4-isopropylaniline in step (d), and 3-picolyl chloride hydrochloride was used in place of 4-(chloromethyl)isoquinoline hydrochloride, K-1c, in step (e): HPLC R_t = 19.9

min.; TLC R_f = 0.2 (3% methanol/chloroform); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.77 (d, 1H, J = 0.7 Hz), 8.62 (dd, 1H, J = 4.8, 1.4 Hz), 8.52 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.26 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.05-7.93 (m, 3H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.66-7.43 (m, 3H), 7.36-7.33 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.69 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ 165.4, 158.1, 157.4, 149.3, 149.2, 144.5, 136.3, 135.8, 132.4, 129.7, 128.5, 126.3, 124.1, 123.6, 122.4, 120.4, 118.1, 116.4, 114.1, 67.3, 24.7; HRMS (FAB) calcd for $C_{27}H_{29}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 370.1556, found 370.1549.

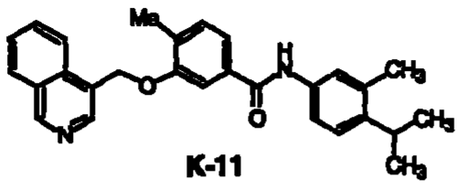
Example K-10: *N*-(4-Isopropyl-3-methyl-phenyl)-4-fluoro-3-(isoquinolin-4-yl)methoxy-benzamide



K-10

Example K-10 was prepared in a similar manner to that described for K-1, except 4-fluoro-3-hydroxybenzoic acid was used in place of 3-hydroxybenzoic acid in step (d): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (s, 1H), 8.63 (s, 1H),), 8.11(d, 1H, J = 8.23 Hz) 8.05 (d, 1H, J = 8.11 Hz), 7.79 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.12 (br, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.22 (d, 6H, J = 6.9 Hz). MS (FAB) *m/z* 429 $[M + H]^+$. Anal. calcd for $C_{27}H_{28}FN_2O_3 \cdot 0.8H_2O$: C, 73.22; H, 6.05; N, 6.33. Found: C, 73.21; H, 5.73; N, 6.19.

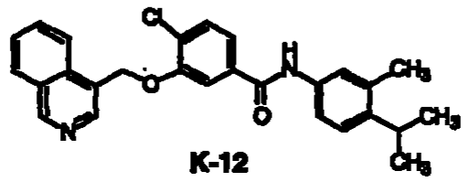
Example K-11: *N*-(4-Isopropyl-3-methyl-phenyl)-4-methyl-3-(isoquinolin-4-yl)methoxy-benzamide



K-11

Example K-11 was prepared in a similar manner to that described for K-1, except 4-methyl-3-hydroxybenzoic acid was used in place of 3-hydroxybenzoic acid in step (d): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (s, 1H), 8.67 (s, 1H),), 8.07 (s, 1H,) 8.04 (s, 1H), 7.80-7.64 (m, 4H), 7.46-7.30 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.19-3.06 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.23 (d, 6H, J = 6.84 Hz). MS (ESI) m/z 425 [M + H]$^+$. Anal. calc'd for $C_{28}H_{28}N_2O_2$: C, 79.22; H, 6.65; N, 6.60. Found: C, 79.27; H, 6.74; N, 6.60.

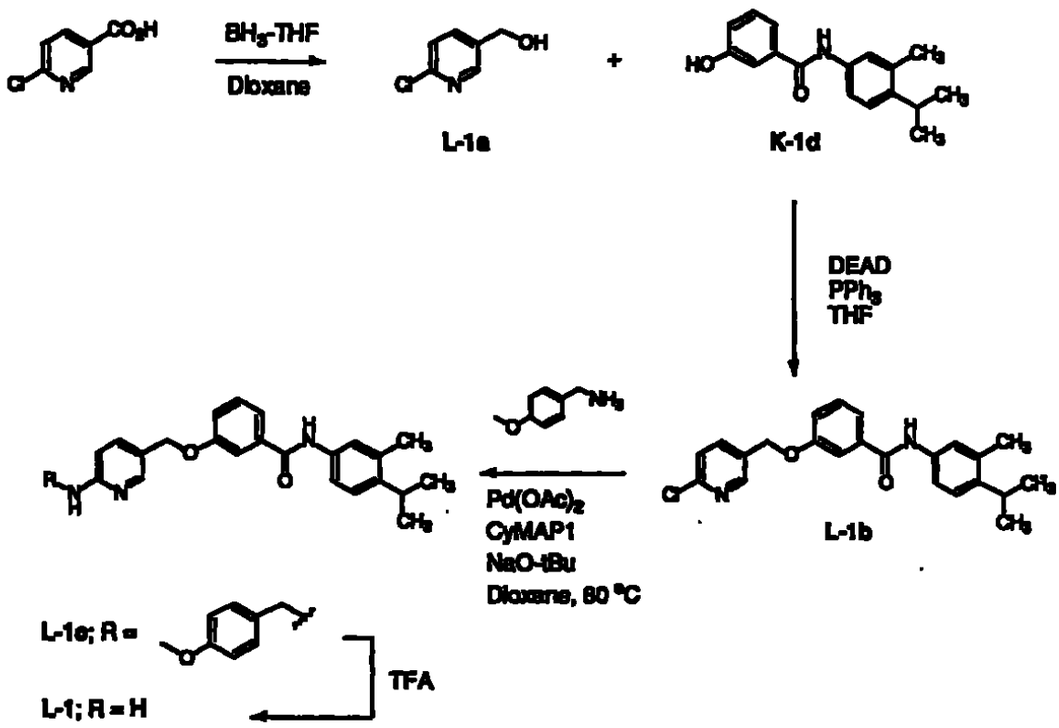
Example K-12: *N*-(4-Isopropyl-3-methyl-phenyl)-4-chloro-3-(isoquinolin-4-yl)methoxy-benzamide



K-12

Example K-10 was prepared in a similar manner to that described for K-1, except 4-chloro-3-hydroxybenzoic acid was used in place of 3-hydroxybenzoic acid in step (d): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (br, s,1H), 8.70 (br, s, 1H),), 8.14-8.04 (m, 2H), 7.82-7.65 (m, 4H), 7.50-7.32 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.23(d, 6H, J = 6.89 Hz). EIMS m/z 444 [M$^+$]. Anal. calc'd for $C_{27}H_{29}ClN_2O_2$: C, 72.88; H, 5.66; N, 6.30. Found: C, 72.86; H, 5.71; N, 6.24.

Example L-1: 3-(6-Aminopyridin-3-yl)methoxy-*N*-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-benzamide



(a) A solution of 6-chloronicotinic acid (Aldrich, 10.0 g, 63.7 mmol, 1.0 eq) in dioxane (300 mL) was treated with a 1.0 M solution of borane in THF (320 mL, 329 mmol, 5.0 eq) at room temperature. The resultant orange solution was stirred for one hour and then heated to 75 °C. After 2.5 h, the reaction was quenched with ethanol (100 mL), and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was stirred in 1.2 M HCl (350 mL) and the pH was subsequently adjusted to 9 with solid NaOH. The aqueous layer was extracted with ethyl

acetate (3 x 200 mL) and the combined organic extracts were washed with water (200 mL), brine (200 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil (23.4 g). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel using 30-60% ethyl acetate/cyclohexane to give (6-chloropyridin-3-yl)methanol, L-1a, as a white crystalline solid (5.0 g, 54%): HPLC R_t = 2.9 min.; TLC R_f = 0.5 (5% methanol/dichloromethane); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.79 (dd, 1H, J = 8.2, 2.4 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 5.42 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 4.53 (d, 2H, J = 5.7 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 148.9, 148.4, 138.5, 137.6, 124.2, 60.2; MS (ESI) *m/z* 144 $[M+H]^+$.

(b) A solution of the (6-chloropyridin-3-yl)-methanol, L-1a, (186 mg, 1.3 mmol, 1.0 eq), 3-hydroxy-*N*-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-benzamide, L-1d, (350 mg, 1.3 mmol, 1.0 eq) and triphenylphosphine (1.0 g, 3.9 mmol, 3.0 eq) in THF (15 mL) was protected from light and treated with diethyl azodicarboxylate (0.62 mL, 3.9 mmol, 3.0 eq). After 18 h, the resultant light yellow solution was poured into 50% brine (200 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (200 mL), dried over magnesium sulfate, filtered through a silica gel plug, and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil (2.6 g). The crude product was purified by radial chromatography over silica gel using 5-10% ethyl acetate/45% cyclohexane/dichloromethane to give 3-(6-chloropyridin-3-yl)methoxy-*N*-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-benzamide, L-1b, as a white solid (380 mg, 74%): HPLC R_t = 16.2 min.; TLC R_f = 0.4 (30% ethyl acetate/cyclohexane); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.99 (dd, 1H, J = 8.2, 2.4 Hz), 7.60-7.44 (m, 6H), 7.27-7.19 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.31-3.03 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.18

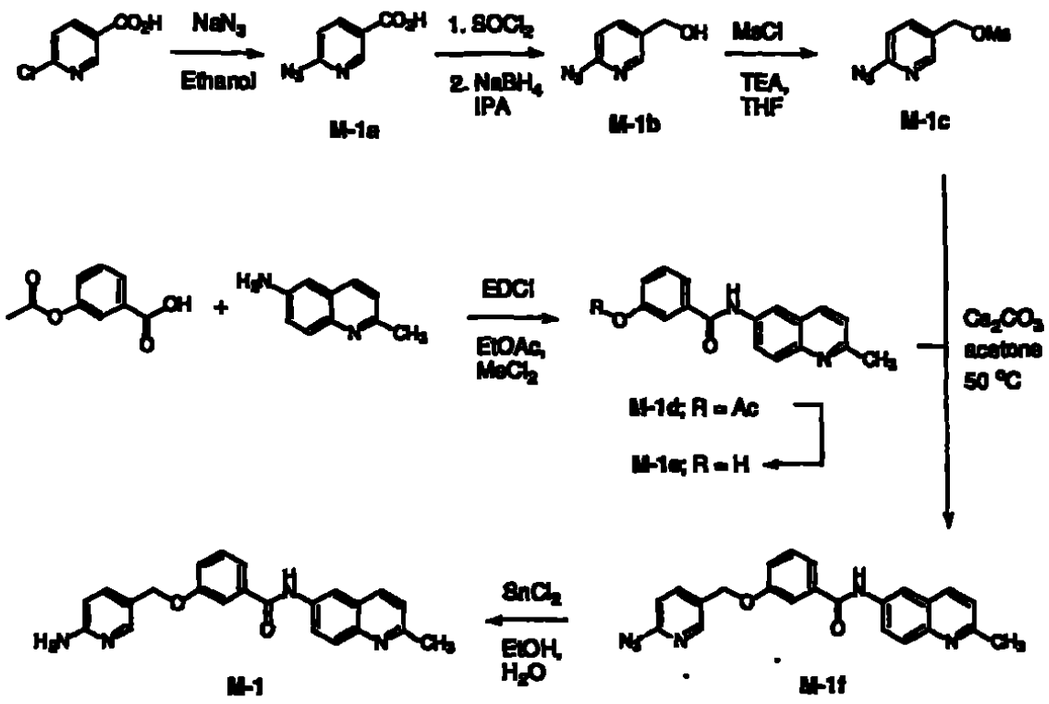
(d, 6H, J = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165.1, 158.2, 150.2, 149.6, 142.2, 139.8, 136.8, 136.7, 135.0, 132.4, 130.0, 125.0, 124.6, 122.5, 120.7, 118.8, 118.2, 114.2, 66.6, 28.7, 23.5, 19.5; MS (ESI) *m/z* 393 [M - H]$^-$.

(c) A solution of 3-(6-chloropyridin-3-yl)methoxy-*N*-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-benzamide, L-1b, (300 mg, 0.76 mmol, 1.0 eq), 4-methoxybenzylamine (Aldrich, 0.12 mL, 0.91 mmol, 1.2 eq), palladium acetate (Strem, 6.8 mg, 0.03 mmol, 4 mol%), and CyMAP1 (J. *Am. Chem. Soc.* 1998, *120*, 9722-23, 11.8 mg, 0.03 mmol, 4 mol%) in dioxane (10 mL) was treated with sodium-*tert*-butoxide (169 mg, 1.82 mmol, 1.4 eq). The resultant orange solution was warmed to 80 °C for 18 hours. The reaction mixture was poured into 50% brine (100 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 75 mL). The combined organic extracts were washed with brine (200 mL), dried over magnesium sulfate, filtered through a silica gel plug, and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil (330 mg). The crude product was purified by radial chromatography over silica gel using 45% ethyl acetate/cyclohexane to give, from MTBE, *N*-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-3-[6-{(4-methoxybenzyl)amino}pyridin-3-ylmethoxy]-benzamide, L-1c, as a white solid (189 mg, 50%): HPLC R_t = 14.7 min.; TLC R_f = 0.4 (4% methanol/dichloromethane); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 3H), 7.02-6.82 (m, 6H), 6.70-6.62 (m, 4H), 6.41 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 4.79 (s, 2H), 4.32 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 3.69 (s, 3H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.05 (d, 6H, J = 6.7 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 169.9, 158.4, 158.3, 157.0, 147.4, 144.8, 140.4, 138.0, 137.2, 135.7, 132.7, 129.0, 128.8, 125.8, 125.3, 120.8, 119.2, 116.7, 115.5, 113.9, 108.2, 55.4, 50.7, 44.0, 28.7, 23.3, 19.2; MS (ESI) *m/z* 494 [M - H]$^-$.

375

(d) A solution of *N*-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-3-[6-{(4-methoxybenzyl)amino}pyridin-3-ylmethoxy]-benzamide, L-1c, (120 mg, 0.24 mmol) in trifluoroacetic acid (6 mL) was stirred at room temperature. After 18 hours, the resultant cherry red solution was concentrated under reduced pressure and extracted with 50% sodium bicarbonate (25 mL) and ethyl acetate (3 x 25 mL). The combined organic extracts were washed with 5% sodium bicarbonate (50 mL), brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give a clear oil (132 mg). The crude product was purified by radial chromatography over silica gel using 5% methanol/chloroform with 0.1% ammonium hydroxide to give, 3-(6-amino-pyridin-3-yl)methoxy-*N*-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-benzamide, L-1, as a white solid (75 mg, 82%): mp 78-81 °C; HPLC R_t = 12.1 min.; TLC R_f = 0.4 (8% methanol/chloroform); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.13 (dd, 1H, *J* = 8.4, 2.4 Hz), 6.90-6.71 (m, 2H), 6.58 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 6.54-6.47 (m, 4H), 6.23 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 5.70 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.94-2.78 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 0.94 (d, 6H, *J* = 6.8 Hz); MS (ESI) *m/z* 494 [M - H]$^-$. Anal. calcd for $C_{30}H_{32}N_4O_3$ • 0.4 hexane: C, 74.42; H, 7.52; N, 10.25. Found: C, 74.09; H, 7.49; N, 10.00.

Example M-1: 3-(6-Aminopyridin-3-yl)methoxy-*N*-(2-methyl-quinolin-6-yl)-benzamide



0012160 6501705

(a) A mixture of 6-chloronicotinic acid (Aldrich, 5.0 g, 31.6 mmol, 1.0 eq), water (10 mL) and ethanol (35 mL) was treated with sodium azide (2.15 g, 33.8 mmol, 1.1 eq). The resulting orange solution was heated to 75 °C. After 18 h, the solvent was removed under reduced pressure and the resultant white slurry was repeatedly evaporated with toluene to give the crude 6-azido-nicotinic acid/NaCl mixture, M-1a, as a white solid (6.9 g, 98%): TLC R_f 0.2 (6% methanol/dichloromethane w/ 0.1% Acetic acid); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.97 (s, 1H).

(b) A mixture of 6-azidonicotinic acid/NaCl, M-1a, (6.9 g, 31.1 mmol), and thionyl chloride (100 mL) was heated to 75 °C. After 2 hours, the crude acid chloride hydrochloride salt was obtained by removing the thionyl chloride under pressure. The resultant slurry was evaporated

from toluene and then added to a slurry of isopropanol (100 mL) and sodium borohydride at -10 °C. The resultant yellow slurry was warmed to room temperature over several hours and stirred at room temperature for 12 h. The reaction mixture was poured into water (500 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 500 mL). The combined organic extracts were washed with brine (200 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow solid (2.3 g). The crude product was purified by radial chromatography over silica gel using 1-3% methanol/dichloromethane to give (6-azidopyridin-3-yl)-methanol, M-1b, as a white solid (850 mg, 18%): TLC R_f = 0.4 (5% methanol/chloroform); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.84 (dd, 1H, J = 9.4, 1.0 Hz), 5.67 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 4.66 (d, 2H, J = 5.6 Hz).

(c) A solution of (6-azidopyridin-3-yl)-methanol, M-1b, (350 mg, 2.3 mmol, 1.0 eq) in THF (25 mL) was cooled to -78 °C and treated with mesyl chloride (265 µL, 3.4 mmol, 1.5 eq). After 60 minutes at -78 °C, the clear solution was treated with triethylamine (0.70 mL, 5.1 mmol, 2.2 eq), and the reaction mixture was warmed to -20 °C over 2.5 hours. The resultant cloudy reaction mixture was monitored by TLC (3% methanol/dichloromethane), which gave only product (R_f 0.4) and no starting material (R_f 0.2). To obtain an analytical sample, an aliquot of the reaction mixture was diluted in 25% ammonium acetate and extracted with ethyl acetate. The organic extract was washed with water, brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give (6-azidopyridin-3-yl)methyl methanesulfonate, M-1c, as a tan solid: TLC R_f = 0.6 (5% methanol/chloroform); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.5 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 5.46 (s, 2H), 3.35 (s, 3H).

(d) A solution of 3-acetoxybenzoic acid (Aldrich, 1.8 g, 9.9 mmol, 1.0 eq) and 6-amino-2-methylquinoline (Avocado, 1.6 g, 9.9 mmol, 1.0 eq) in ethyl acetate (50 mL) was treated with a solution of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (2.3 g, 11.8 mmol, 1.2 eq) in dichloromethane (50 mL). After 18 h, the resultant tan slurry was poured into 5% sodium bicarbonate (200 mL) and extracted with 10% isopropyl alcohol/chloroform (3 x 150 mL). The combined organic extracts were washed with brine (200 mL), dried over magnesium sulfate, filtered through a silica gel plug and concentrated under reduced pressure to give a yellow solid (2.8 g). The crude product was purified by radial chromatography over silica gel using 1-2% methanol/dichloromethane to give an impure product as a yellow solid (2.6 g). The impure product was washed with MTBE and the solids were collected to give 3-acetoxy-N-(2-methyl-quinolin-6-yl)benzamide, M-1d, as a light yellow solid (2.3 g, 84%): HPLC R_t = 11.2 min.; TLC R_f = 0.3 (3% methanol/dichloromethane); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.83-7.72 (m, 3H), 7.59 (t, 1H, J = 1.8 Hz), 7.45 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 2.48 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 321 $[M + H]^+$.

(e) A solution of 3-acetoxy-N-(2-methyl-quinolin-6-yl)benzamide, M-1d, (2.2 g, 6.9 mmol, 1.0 eq) in methanol (65 mL) and THF (60 mL) was treated with a solution of potassium carbonate (4.8 g, 34.5 mmol, 5.0 eq) in water (45 mL). After 3.0 h, the cloudy reaction mixture was concentrated under reduced pressure and extracted with water (100 mL) and ethyl acetate (3 x 100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (200 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give a light yellow solid (2.0 g). The crude product was washed with dichloromethane and the solids were collected to give 3-

hydroxy-N-(2-methyl-quinolin-6-yl)-benzamide, M-1e, as a light yellow solid (1.6 g, 83%): HPLC R_t = 9.5 min.; TLC R_f = 0.3 (5% methanol/dichloromethane); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.00-7.87 (m, 2H), 7.44-7.32 (m, 4H), 7.01-6.98 (m, 1H), 2.64 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 166.2, 157.7, 157.6, 144.8, 136.8, 136.6, 136.1, 129.8, 128.8, 126.7, 124.4, 122.8, 119.0, 118.6, 116.6, 114.9, 25.0; MS (ESI) *m/z* 279 $[M + H]^+$.

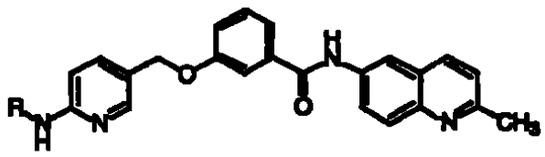
(f) A mixture of 3-hydroxy-*N*-(2-methyl-quinolin-6-yl)-benzamide, M-1e, (0.64 g, 2.3 mmol, 1.0 eq) and cesium carbonate (3.0 g, 9.2 mmol, 4.0 eq) in acetone (45 mL) was treated with unpurified (6-azidopyridin-3-yl)methyl methanesulfonate, M-1c, (524 mg, 2.3 mmol, 1.0 eq). After 18 h at 50 °C, the resultant pink slurry was poured into 5% sodium bicarbonate (400 mL) and extracted with 5% isopropyl alcohol/chloroform (3 x 300 mL). The combined organic extracts were washed with brine (300 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give a light yellow solid (0.99 g). The crude product was washed with diethyl ether and the solids were collected to give 3-(6-azidopyridin-3-yl)methoxy-*N*-(2-methyl-quinolin-6-yl)-benzamide, M-1f, as a light yellow solid (0.87 g, 92%): HPLC R_t = 11.7 min.; TLC R_f = 0.5 (5% methanol/dichloromethane); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.30 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 8.21 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.91 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.54 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.36 (dd, 1H, J = 8.2, 2.0 Hz), 5.40 (s, 2H), 2.51 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 411 $[M + H]^+$.

(g) A solution of 3-(6-azidopyridin-3-yl)methoxy-*N*-(2-methyl-quinolin-6-yl)-benzamide, M-1f, (58 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq) in anhydrous ethanol (20 mL) was treated with tin(II) chloride

dihydrate (158 mg, 0.70 mmol, 5.0 eq) and warmed to 70 °C. After 18 h, the light yellow solution was concentrated under reduced pressure and treated with a saturated sodium bicarbonate solution (100 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (200 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give a white foam (60 mg). The crude product was purified by radial chromatography over silica gel using 5% methanol/chloroform to give 3-(6-aminopyridin-3-yl)methoxy-*N*-(2-methyl-quinolin-6-yl)-benzamide, M-1, as a white solid (23 mg, 42%): mp 189-192 °C; HPLC R_t = 11.4 min.; TLC R_f = 0.3 (5% methanol/chloroform); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.22 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.05 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.00 (dd, 1H, J = 9.1, 2.2 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.64-7.41 (m, 4H), 7.41 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.26 (dd, 1H, J = 8.2, 1.9 Hz), 6.49 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.05 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 2.66 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 385 [M + H]$^+$. Anal. calcd for $C_{23}H_{20}N_4O_2 \cdot 0.5\ H_2O$: C, 70.21; H, 5.38; N, 14.24. Found: C, 70.42; H, 5.34; N, 13.85.

WO 2004/050627 PCT/US2003/038705

Example N-1: 3-(6-Acetylaminopyridin-3-yl)methoxy-*N*-(2-methyl-quinolin-6-yl)-benzamide

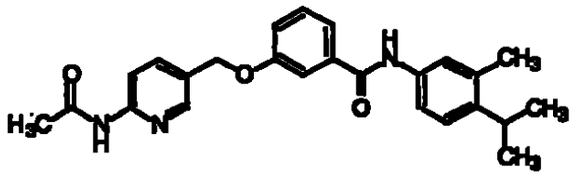


M-1; R = H

N-1; R = Ac ← Ac_2O

A cloudy suspension of 3-(6-amino-pyridin-3-yl)methoxy-*N*-(2-methyl-quinolin-6-yl)-benzamide, M-1, (40 mg, 0.10 mmol) in acetic anhydride (5 mL), THF (5 mL) and dichloromethane (3 mL) was stirred at room temperature. After 18 h, the resultant yellow solution was concentrated under reduced pressure and chased with toluene to give a yellow solid (56 mg). The crude product was purified by radial chromatography over silica gel using 3-10% methanol/dichloromethane to give 3-[6-(acetylaminopyridin-3-yl)methoxy-*N*-(2-methyl-quinolin-6-yl)-benzamide, N-1, as a white solid (40 mg, 91%): HPLC R_t = 11.5 min.; TLC R_f = 0.5 (8% methanol/chloroform); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.18 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.07-7.95 (m, 3H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.56 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.25 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.71 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 427 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{25}H_{22}N_4O_3 \cdot 0.1\ H_2O$: C, 70.11; H, 5.23; N, 13.08. Found: C, 69.71; H, 5.33; N, 12.82.

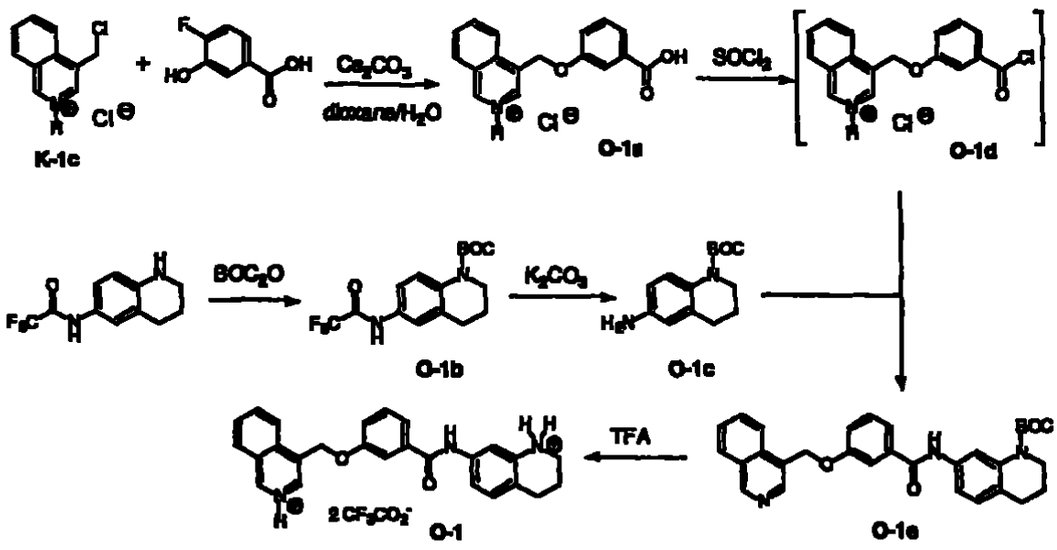
Example N-2: 3-(6-Acetylaminopyridin-3-yl)methoxy-*N*-(4-Isopropyl-3-methyl-phenyl)-benzamide



A clear solution of 3-(6-amino-pyridin-3-yl)methoxy-*N*-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-benzamide, L-1, (30 mg, 0.08 mmol) in acetic anhydride (1.0 mL) was stirred at room temperature for 18 h. The resultant clear solution was concentrated under reduced pressure and chased with toluene to give a clear oil. The crude product was extracted with 5% sodium

bicarbonate (25 mL) and ethyl acetate (3 x 25 mL). The combined ethyl acetate extracts were dried using brine (25 mL) and magnesium sulfate to give a clear oil (30 mg), which was identified as 3-(6-diacetylamino-pyridin-3-yl)methoxy-*N*-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-benzamide by MS (ESI) (*m/z* 460). After purification by radial chromatography over silica gel, the diacetylated compound (24 mg, 0.05 mmol, 1.0 eq) was dissolved in methanol (0.5mL) and treated with calcium carbonate (10 mg, 0.1 mmol, 2.1 eq) and water (0.5 mL). The resultant white slurry was heated at 60 °C for 18 hours. The reaction mixture was poured into water (25 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 25 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give a clear oil (40 mg). The crude product was purified by radial chromatography over silica gel using 2-5% methanol/dichloromethane to give 3-(6-acetylaminopyridin-3-yl)methoxy-*N*-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-benzamide, N-2, as a white solid (20 mg, 61%): mp 98-101 °C; HPLC R_t = 12.4 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.11-6.97 (m, 3H), 6.82-6.71 (m, 4H), 5.04 (s, 2H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.13 (d, 6H, J = 6.7 Hz); MS (ESI) *m/z* 418 [M + H]$^+$. Anal. calc'd for $C_{25}H_{27}N_3O_3$ • 0.4 hexane • 0.5 H_2O: C, 71.39; H, 7.35; N, 9.12. Found: C, 71.11; H, 7.48; N, 8.70.

Example O-1: 4-Fluoro-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-3-(isoquinolin-4-yl-methoxy)-benzamide bistrifluoroacetic acid salt



0012160 050747105

(a) To a stirred mixture of 4-fluoro-3-hydroxy-benzoic acid (0.73 g, 4.7 mmol) and Ca_2CO_3 (4.58 g, 14.1 mmol) in dioxane/H_2O (1:1, 20 ml) was added 1.0 g (4.7 mmol) of 4-chloromethyl-isoquinoline•HCl, K-1c. After heating at 65 °C for 24 hrs, the solvent was removed, water was added, the pH was adjusted to 6, and the solution was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined extracts were washed with 1N HCl. A precipitate formed and was filtered and dried to provide 0.41 g (29%) of 4-fluoro-3-(isoquinolin-4-yl)methoxy-benzoic acid hydrochloride, O-1a, as a solid. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J- 8.36 Hz, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 11.00, 8.46 Hz, 1H), 5.865 (s, 2H).

(b) To an ice cooled solution of 0.45 g (1.85 mmol) of 6-(2,2,2-trifluoroacetylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (Forbes, et al., *J. Med. Chem.*, 38, 2524 (1995)) in THF (20 ml) was added di-t-butyl-dicarbonate (0.89 g, 4.08 mmol). After refluxing for 24 h, the solvent was removed

and the residue was purified on silica gel using a gradient of 0% to 2% ethyl acetate in dichloromethane as eluant to obtain 0.42 g (66%) of 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-(2,2,2-trifluoro-acetylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline, O-1b, as a solid: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (br s, 1H), 7.71 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 3.70 (m, 2H), 2.77 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.90 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H).

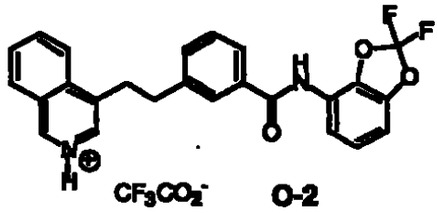
(c) To stirred solution of 0.41 g (1.19 mmol) of 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-(2,2,2-trifluoro-acetylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline, O-1b, in methanol (20 ml) was added K_2CO_3 (0.25 g, 1.79 mmol). After refluxing for 24 h, the methanol was removed, followed by addition of water and ethyl acetate. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated to leave 0.228 g (77%) of 6-amino-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline, O-1c, as an oil: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.39 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.40 (bm, 1H), 2.65 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.86 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.50, (s, 9H).

(d) A solution of 0.35 g (1.17 mmol) of 4-fluoro-3-(isoquinolin-4-yl)methoxy-benzoic acid hydrochloride, O-1a, in $SOCl_2$ (5 ml) was stirred and heated at 60 °C for 3 h. The thionyl chloride was removed under reduced pressure to provide crude acid chloride O-1d, which was dissolved in dichloromethane (15 ml) under argon. The solution was cooled to 0 °C followed by addition of 0.260 g (1.07 mmol) of 6-amino-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline, O-1c, and diisopropylethylamine (0.3 g, 2.34 mmol). After stirring for 24 hrs, dichloromethane (15 ml) was added, and the solution was washed with sat. $NaHCO_3$, and dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified on silica gel using a

gradient of 0% to 5% ethyl acetate in dichloromethane as eluant to obtain 0.190 g (30%) of 4-fluoro-N-{1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl}-3-(isoquinolin-4-yl-methoxy)-benzamide, O-1e.

(e) A solution of O-1e (0.185 g, 0.35 mmol) in 4N HCl in dioxane (5 ml) was stirred for 6 hrs at 0 °C. The solvent was removed under reduced pressure to give 0.123 g (82%) of 4-Fluoro-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-3-(isoquinolin-4-yl-methoxy)-benzamide hydrochloride as a solid. This product was further purified on semi-preparative C18-reverse phase HPLC eluting with 5 to 95% acetonitrile/water containing 0.1% trifluoroacetic acid to provide 4-fluoro-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-3-(isoquinolin-4-yl-methoxy)-benzamide bistrifluoroacetic acid salt, O-1: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, J = 8.37 Hz) 8.45 (d, 1H, J = 8.59 Hz), 8.24-8.17 (m, 2H), 8.01 (dd, 1H, J = 7.35 Hz, J = 7.6 Hz), 7.79-7.70 (m, 3H), 7.43 (dd, 1H, J = 10.87 Hz, J = 10.7 Hz), 7.25 (d, 1H, J = 8.46 Hz), 5.93 (s, 2H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.37-3.35 (m, 1H), 2.87 - 2.83 (m, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 428 $[M]^+$. Anal. calc'd for $C_{25}H_{22}FN_3O_2 \cdot 2\,CF_3CO_2H \cdot 0.8\,H_2O$: C, 53.78; H, 3.85; N, 6.27. Found: C, 53.58; H, 4.00; N, 6.20.

Example O-2: N-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-3-(2-isoquinolin-4-yl-ethyl)-benzamide trifluoro-acetic acid salt

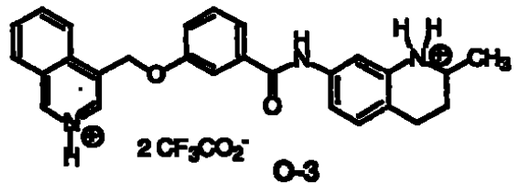


$CF_3CO_2^-$ O-2

Example O-2 was prepared in a similar manner to that described for O-1, except that 4-amino-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxole was used in place of 6-amino-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline, O-1c, and 3-{2-(isoquinolin-4-yl)ethyl}benzoic acid, S-1e (from example S-1 below), was used in place of 4-fluoro-3-(isoquinolin-4-yl)methoxy-benzoic acid, O-1a, in step (d), and the final deprotection step was not needed: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.63-8.51 (m, 3H), 8.26 (dd, 1H, J = 8.3 Hz, J = 8.5 Hz), 8.05 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.62-7.43 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 3H), 3.62-3.51 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 433 $[M]^+$. Anal. calc'd for $C_{25}H_{18}F_2N_2O_3 \cdot C_2F_3OOH$: C, 59.35; H, 3.50; N, 5.31. Found: C, 59.35; H, 3.60; N, 5.12.

0012100 05047005

Example O-3: 4-Fluoro-N-(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-3-(isoquinolin-4-yl-methoxy)-benzamide bistrifluoroacetic acid salt

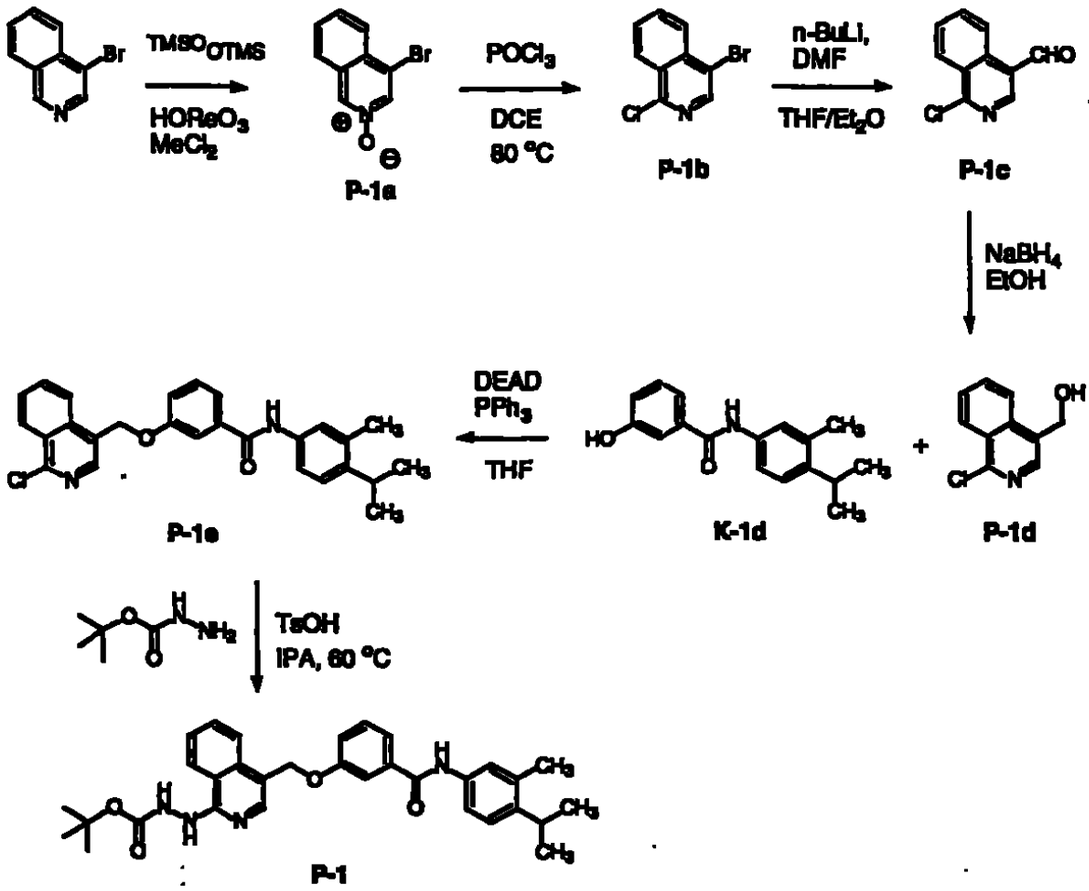


O-3

Example O-3 was prepared in a similar manner to that described for O-1, except that 6-amino-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline was used in place of 6-amino-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline in step (d): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.73 (s, 1H),), 8.35-8.26 (m, 2H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.86 (dd, 1H, J = 7.12 Hz, J = 7.08 Hz), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H, J = 10.96 Hz, J = 10.99 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 8.37 Hz), 5.78 (s, 2H), 3.46 (m, 1H), 2.87 - 2.68 (m, 2H), 2.01 - 1.97 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.27 (d, 3H, J = 6.41 Hz). MS (ESI) *m/z* 442 $[M]^+$. Anal.

calc'd for $C_{22}H_{24}FN_3O_3 \cdot 2\ CF_3CO_2H$: C, 55.61; H, 3.91; N, 6.28. Found: C, 55.51; H, 3.88; N, 6.22.

Example P-1: N'-[4-[3-(4-Isopropyl-3-methyl-phenylcarbamoyl)-phenoxy



(a) A solution of 4-bromoisoquinoline (Aldrich, 7.7 g, 37.0 mmol, 1.0 eq) and perrhenic acid (70% in H_2O, 33 μL, 0.2 mmol, 0.5 mol%) in dichloromethane (20 mL) was treated with bis(trimethylsilyl)peroxide (Gelest, 9.9 g, 55.5 mmol, 1.5 eq). After 18 hours, the resultant yellow suspension was cooled to 0 °C and diluted with cyclohexane (30 mL). The solids were collected and washed with cold cyclohexane to give 4-bromoisoquinoline *N*-oxide, P-1a, as a

yellow solid (7.1 g, 86%): HPLC R_t = 7.7 min.; TLC R_f = 0.5 (5% methanol/dichloromethane); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.74-7.67 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 138.6, 135.5, 130.6, 130.2, 129.6, 127.4, 126.0, 125.7, 120.1; MS (ESI) *m/z* 224/226 $[M + H]^+$.

(b) A yellow suspension of 4-bromoisoquinoline *N*-oxide, P-1a, (6.9 g, 30.8 mmol. 1.0 eq) in 1,2-dichloroethane (60 mL) was treated with phosphorus oxychloride (Aldrich, 9.0 mL, 96.4 mmol, 1.8 eq) and warmed to 80 °C. After 1.5 hours, the resultant green suspension was carefully poured into a cold solution of 50% saturated sodium bicarbonate (500 mL) and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 300 mL). The combined organic extracts were washed with water (200 mL), brine (200 mL), dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give a tan solid (6.8 g). The crude product was dissolved in a minimal amount of dichloromethane and purified by flash chromatography over silica gel using 5% ether/cyclohexane to give 4-bromo-1-chloro-isoquinoline, P-1b, as a white solid (5.7 g, 77%): HPLC R_t = 15.4 min.; TLC R_f = 0.4 (5% ether/cyclohexane); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.26 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.15 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 8.02 (t, 1H, J = 7.6 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 150.4, 143.0, 135.8, 133.8, 130.8, 127.3, 126.8, 126.5, 119.0; MS (ESI) *m/z* 242/244 $[M + H]^+$.

(c) 1-Chloro-isoquinoline-4-carbaldehyde, P-1c, which was obtained as a white solid in a 95% yield, was prepared in a similar manner to that described for isoquinoline-4-carbaldehyde, K-1a, in example K-1, except that 4-bromo-1-chloro-isoquinoline, P-1b, was used in place of 4-bromoisoquinoline: HPLC R_t = 11.9 min.; TLC R_f = 0.6 (20% ethyl acetate/cyclohexane); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 9.15 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.93 (s, 1H), 8.46 (d, 1H,

J = 8.5 Hz), 8.12 (t, 1H, J = 7.1 Hz), 8.00 (t, 1H, J = 7.8 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 193.6, 156.5, 151.4, 134.8, 133.9, 130.4, 126.9, 126.0, 124.9, 124.6; MS (ESI) *m/z* 192 [M + H]$^+$.

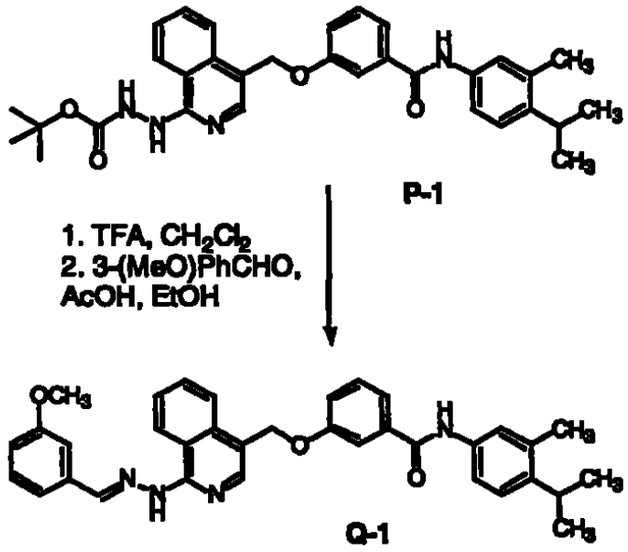
(d) (1-Chloro-isoquinolin-4-yl)-methanol, P-1d, which was obtained as a white solid in a 96% yield, was prepared in a similar manner to that described for isoquinolin-4-yl-methanol, K-1b, except that 1-chloro-isoquinoline-4-carbaldehyde, P-1c, was used in place isoquinoline-4-carbaldehyde, K-1a: HPLC R_t = 9.0 min.; TLC R_f = 0.2 (2% methanol/dichloromethane); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.15 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 8.05 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 5.71 (br s, 1H), 5.15 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 150.1, 140.0, 136.0, 131.9, 131.8, 129.3, 126.3, 125.8, 124.6, 59.0; MS (ESI) *m/z* 194 [M + H]$^+$.

(e) 3-(1-Chloro-isoquinolin-4-ylmethoxy)-*N*-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-benzamide, P-1e, which was obtained as a white solid in a 64% yield, was prepared in a similar manner to that described for 3-(6-chloropyridin-3-yl)methoxy-*N*-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-benzamide, L-1b, except that (1-chloro-isoquinolin-4-yl)-methanol, P-1d, was used in place of (6-chloropyridin-3-yl)-methanol, L-1a: HPLC R_t = 18.0 min.; TLC R_f = 0.5 (5% ethyl acetate/45% dichloromethane/cyclohexane); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.25 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.01 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.90 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.61-7.46 (m, 4H), 7.35 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.65 (s, 2H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.17 (d, 6H, J = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165.1, 158.4, 151.5, 142.2, 141.9, 136.8, 136.7, 136.3, 135.0, 132.6, 130.0, 129.8,

127.1, 126.6, 126.1, 125.0, 124.7, 122.5, 120.8, 118.9, 118.3, 114.3, 65.6, 28.7, 27.2, 23.5, 19.4; MS (ESI) *m/z* 443 [M - H]⁻.

(f) A mixture of 3-(1-chloro-isoquinolin-4-ylmethoxy)-*N*-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-benzamide, P-1e, (50 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq), *tert*-butyl carbazate (75 mg, 0.56 mmol, 5.0 eq) and *para*-toluenesulfonic acid monohydrate (31 mg, 0.16 mmol, 1.5 eq) in isopropyl alcohol (1.5 mL) was warmed to 60 °C. After 4.5 h the resultant white suspension was poured into 5% sodium bicarbonate (25 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 25 mL). The combined organic extracts were washed sequentially with water (25 mL), sodium citrate (0.5 M, pH 4.5, 25 mL), water (25 mL) and brine (25 mL). The organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a clear oil (90 mg). The crude product was purified by radial chromatography over silica gel using 2-3% methanol/dichloromethane to give, from methyl *tert*-butyl ether, *N'*-{4-[3-(4-isopropyl-3-methyl-phenylcarbamoyl)-phenoxymethyl]-isoquinolin-1-yl}-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester, P-1, as a white solid (55 mg, 93%): mp 125-129 °C; HPLC R_t = 16.5 min.; TLC R_f = 0.5 (4% methanol/dichloromethane); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.33 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.96 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.76 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.64-7.27 (m, 7H), 7.20 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 5.41 (s, 2H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.17 (d, 6H, J = 6.8 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165.8, 159.4, 157.2, 155.6, 143.8, 141.5, 137.1, 136.3, 136.1, 135.6, 131.2, 130.2, 127.1, 125.7, 124.2, 122.4, 122.3, 119.7, 119.0, 118.6, 118.5, 117.8, 113.9, 81.9, 67.3, 29.3, 28.6, 27.3, 23.6, 19.8; MS (ESI) *m/z* 541 [M + H]⁺. Anal. calc'd for $C_{32}H_{36}N_4O_4$ • 0.25 hexane: C, 71.57; H, 7.08; N, 9.97. Found: C, 71.38; H, 7.18; N, 9.66.

Example Q-1: *N*-(4-Isopropyl-3-methyl-phenyl)-3-{1-[*N*'-(3-methoxy-benzylidene)-hydrazino]-isoquinolin-4-ylmethoxy}-benzamide

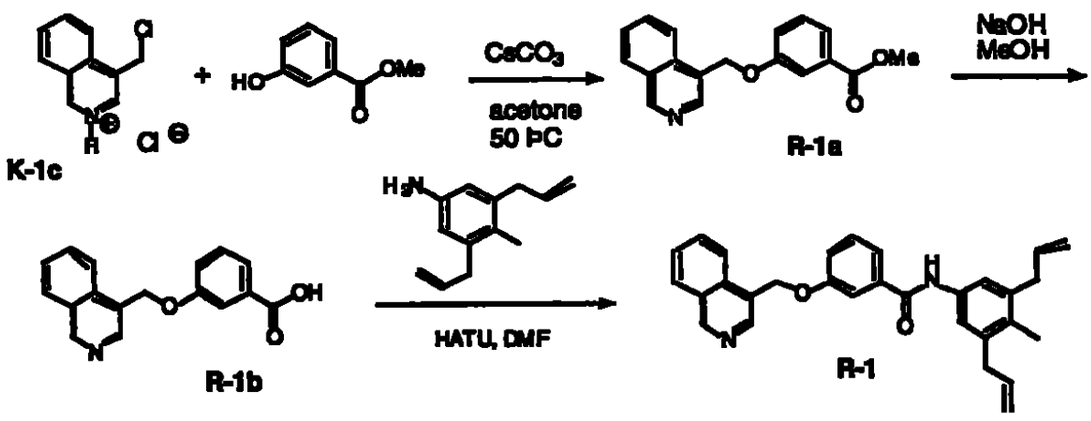


A solution of *N*'-{4-[3-(4-isopropyl-3-methyl-phenylcarbamoyl)-phenoxymethyl]-isoquinolin-1-yl}-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester, P-1, (94 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq) in dichloromethane (2.0 mL) was treated with trifluoroacetic acid (0.5 mL). After 1.5 hours, the resultant yellow solution was carefully poured into 5% sodium bicarbonate (50 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 25 mL). The combined organic extracts were washed with brine (25 mL), dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give a yellow solid (97 mg). The crude product was dissolved in ethyl alcohol (4 mL) and treated with acetic acid (3 drops), and 3-methoxybenzaldehyde (Aldrich, 40 µL, 0.32 mmol, 1.5 eq). After 18 hours, the resultant yellow suspension was poured into 5% sodium bicarbonate (25 mL). The aqueous layer was diluted with brine (15 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x

25 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give a yellow residue (128 mg). The crude product was purified by radial chromatography over silica gel using 1-2% methanol/dichloromethane to give *N*-(4-isopropyl-3-methylphenyl)-3-{1-[*N*'-(3-methoxybenzylidene)hydrazino]isoquinolin-4-yl}methoxy-benzamide, Q-1, as a yellow solid (25 mg, 21%): mp 125-129 °C; HPLC R_t = 18.3 min.; TLC R_f = 0.5 (4% methanol/dichloromethane); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 8.43 (br s, 2H), 7.65-7.22 (m, 13H), 7.20 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 5.24 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.17 (d, 6H, J = 6.8 Hz); MS (ESI) *m/z* 559 [M + H]$^+$. Anal. calc'd for $C_{35}H_{34}N_4O_3 \cdot 0.5$ hexane: C, 75.84; H, 6.87; N, 9.31. Found: C, 75.81; H, 6.89; N, 9.09.

0012170 650747.09

Example R-1: N-(3,5-Diallyl-4-methyl-phenyl)-3-(isoquinolin-4-ylmethoxy)-benzamide



(a) To a solution of 1.0 g (4.7 mmol) of 4-(chloromethyl)isoquinoline hydrochloride, K-1c, in DMF (10 mL) and acetone (25 mL) was added methyl 3-hydroxybenzoate (800 mg, 5.3 mmol) and cesium carbonate (3.8 g, 11.7 mmol). After refluxing for 20 h the solution was cooled,

concentrated and diluted with dichloromethane. The solution was washed with sodium bicarbonate and brine. After drying over the sodium sulfate the product was precipitated from diethyl ether/hexanes yielding 1.15 grams (84% yield) of methyl 3-(isoquinolin-4-yl)methoxy-benzoate, R-1a, as a white solid: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (ddd, J = 7.0, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

(b) To methyl 3-(isoquinolin-4-yl)methoxy-benzoate, R-1a, (2.24 g, 7.64 mmol) in 95% EtOH (50 mL) was added 1 N NaOH (8 ml). After stirring for two hours at 70 °C the solution was cooled and concentrated to about 10 mL. With ice cooling the solution was acidified with 1N HCl. The resulting white precipitate was filtered yielding 1.3 g of 3-(isoquinolin-4-yl)methoxy-benzoic acid hydrochloride, R-1b, as a white solid. Extraction of the mother liquors with dichloromethane three times resulted in 480 mg more product. (74% overall yield). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 5.76 (s, 2H).

(c) To a solution of 72 mg (0.38 mmol) 3,5-diallyl-4-methylaniline, prepared as described in steps (d) through (f) below, in DMF (6 mL) was added 120 mg (0.380 mmol) of 3-(isoquinolin-4-ylmethoxy)-benzoic acid hydrochloride, R-1b, 160 μL (0.92 mmol) of diisopropylethylamine and PyBop (240 mg, 0.46 mmol). After stirring for 2.5 h, DMAP (3 mg) was added. At five hours all but 3 mL of solvent was removed, and the remaining solution was diluted with dichloromethane (40 ml) and washed with water, and brine. After drying over sodium sulfate,

the solution was concentrated and chromatographed with silica gel eluting with 20 to 40% ethyl acetate/dichloromethane yielding 130 mg (75% yield) of N-(3,5-diallyl-4-methyl-phenyl)-3-(isoquinolin-4-yl)methoxy-benzamide, R-1, as a white foam. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (s, 1H), 8.63 (s, 1H),), 8.06 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.62-7.82 (m, 3H), 7.44 (m, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.23 (m, 1H), 5.97 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 5.03 (m, 4H), 3.41 (d, 4H, J = 6.2 Hz), 2.18 (s, 3H). MS (FAB) *m/z* 449 $[M + H]^+$. Anal. calcd for $C_{30}H_{28}N_2O_2$ .0.35 H_2O: C, 79.22; H, 6.36; N, 6.16. Found: C, 79.14; H, 6.24; N, 6.43.

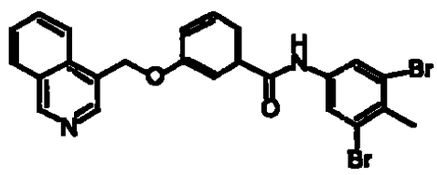
(d) To 3,5-dibromoaniline (2.0 g, 6.5 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) was added diisopropylethyl-amine (2.27 mL, 13 mmol). The solution was cooled to 0 °C followed by addition of trifluoro-acetic anhydride (1.37 mL, 9.8 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) over three minutes. After addition the cooling bath was removed, and DMAP (approximately 3 mgs) was added. At one hour the solution was diluted with CH_2Cl_2 (40 mL) and washed with water and brine and dried over sodium sulfate. The solution was concentrated and chromatographed though a short plug of silica gel eluting with 30% ethyl acetate/hexanes which resulted in 2.68 g, (quantitative yield), of N-(3,5-dibromo-4-methyl-phenyl)-2,2,2-trifluoro-acetamide an off-white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 3 H, including NH), 2.56 (s, 3H).

(e) To dry, degassed toluene (25 mL) was added N-(3,5-dibromo-4-methyl-phenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide (1.0 g, 2.78 mmol) , allyltributyltin (2.6 mL, 8.4 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (200 mgs, 0.160 mmol). After refluxing for 14 hours, most of the solvent was removed and the solution was diluted with diethyl ether. Approximately 100 mL of water was added followed by DBU (1.4 mL, 0.92 mmol) which resulted in a gummy precipitate. This heterogeneous solution was filtered through a short plug of silica gel eluting with diethyl ether. After concentration the

residue was chromotographed twice with 10 to 20% ethyl acetate/hexanes resulting in 315 mg (40% yield) of N-(3,5-diallyl-4-methyl-phenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (br s, 1H), 7.25 (s, 2H), 5.94 (m, 2H), 5.09 (dd, J = 10.2, 1.5 Hz, 2H), 4.98 (dd, J = 15.4, 1.8 Hz), 3.40 (d, J = 6.2 Hz), 2.18 (s, 3H).

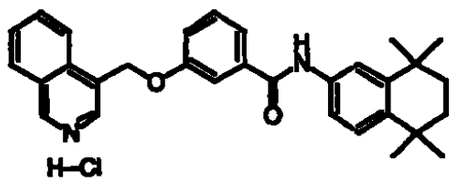
(f) To N-(3,5-diallyl-4-methyl-phenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide (255 mg, 0.90 mmol) in 95% ethanol (10mL) was added 1N $NaOH_{(aq)}$ (2mL). After heating to 80 °C for 16 h, the solution was cooled to room temperature. After concentration the residue was diluted with ethyl acetate (30 mL) and washed with water and brine and dried over sodium sulfate. Removal of the solvent led to 160 mg (95% yield) of 3,5-diallyl-4-methylaniline as an orange oil. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.42 (s, 2H), 5.91 (m, 2H), 5.04 (dd, J = 10.6, 1.7 Hz, 2H), 4.98 (dd, J = 17.2, 1.8 Hz), 3.31 (d, J = 6.3 Hz), 2.08 (s, 3H).

Example R-2: N-(3,5-Dibromo-4-methyl-phenyl)-3-(isoquinolin-4-ylmethoxy)-benzamide



Example R-2 was prepared in a similar manner to that described for R-1, except that 3,5-dibromo-4-methylaniline was used in place of 3,5-diallyl-4-bromoaniline in step (c): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.89 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 2.48 (s, 3H). Anal. calc'd for $C_{24}H_{18}N_2O_2Br_2 \cdot 0.4\ H_2O$: C, 54.04; H, 3.55; N, 5.25. Found: C, 53.96; H, 3.50; N, 5.08.

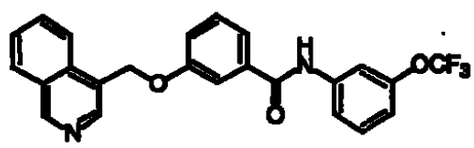
Example R-3: 3-(Isoquinolin-4-ylmethoxy)-N-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-benzamide



Example R-3 was prepared in a similar manner to that described for R-1, except that 2-amino-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene was used in place of 3,5-diallyl-4-bromo-aniline in step (c): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.39 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.18 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, J = 7.7 Hz), 7.99 (dd, 1H, J = 7.4 Hz, J = 7.4 Hz), 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.63 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.58 (dd, 1H, J = 8.6 Hz, J = 2.2 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 7.7 Hz, J = 7.7 Hz), 7.38 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, J = 1.9 Hz), 7.28, (d, 1H, 8.6 Hz), 5.79 (s, 2H), 1.64 (s, 4H), 1.25 (s, 6H), 1.24 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 465 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{31}H_{32}N_2O_2 \cdot 1.0$ HCl $\cdot$ 0.8 H_2O: C, 72.23; H, 6.77; N, 5.43. Found: C, 72.07; H, 6.63; N, 5.43.

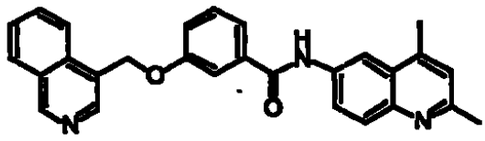
The intermediate 2-amino-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene was prepared by reduction of 2-nitro-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene (Kagechika, H. et al., *J. Med. Chem.*, 31, 2182-2192 (1998)) in a similar manner to that described in step (b) of Example J-1.

Example R-4: 3-(Isoquinolin-4-ylmethoxy)-N-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-benzamide



Example R-4 was prepared in a similar manner to that described for R-1, except that 3-(trifluoromethoxy)aniline was used in place of 3,5-diallyl-4-bromoaniline in step (c): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.22 (s, 1H), 8.55 (s, 1H),) 7.99 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.27-7.40 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 5.41 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 439 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{24}H_{17}F_3N_2O_3$: C, 65.75; H, 3.91; N, 6.39. Found: C, 65.58; H, 4.02; N, 6.37.

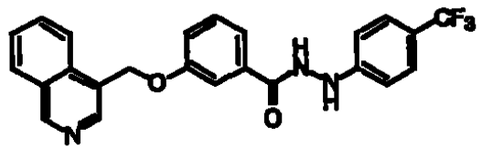
Example R-5: N-(2,4-Dimethylquinolin-6-yl)-3-(isoquinolin-4-ylmethoxy)-benzamide



Example R-5 was prepared in a similar manner to that described for R-1, except that 6-amino-2,4-dimethylquinoline was used in place of 3,5-diallyl-4-bromoaniline in step (c): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.50 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.20 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.53 (dd, 1H, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.39 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.58 (s, 3H). MS (FAB) *m/z* 435 $[M + H]^+$. Anal. calcd for $C_{27}H_{22}N_4O_2 \cdot 0.1\ H_2O$: C, 74.33; H, 5.13; N, 12.84. Found: C, 79.13; H, 4.97; N, 12.74.

The intermediate 6-amino-2,4-dimethylquinoline was prepared by reduction of 6-nitro-2,4-dimethylquinoline (Price, C. et al., *J. Org. Chem.*, 12, 203 (1947)) in a similar manner to that described in step (b) of Example J-1.

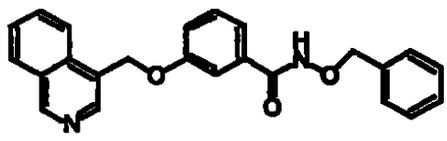
Example R-6: 3-(Isoquinolin-4-ylmethoxy)-benzoic acid N'-(4-trifluoromethyl-phenyl)-hydrazide



R-6

Example R-6 was prepared in a similar manner to that described for R-1, except that 4-trifluoromethylphenylhydrazine was used in place of 3,5-diallyl-4-bromoaniline in step (c): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (s, 1H), 8.62 (s, 1H),), 8.05 (m, 3H), 7.79(dd, 1H, J = 8.36 Hz, J = 8.27 Hz), 7.67 (dd, 1H, J = 7.98 Hz, J = 8.14 Hz), 7.59 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.47 (br, 1H), 5.51 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 438 $[M+H]^+$. Anal. calc'd for $C_{24}H_{18}F_3N_3O_2$: C, 65.90; H, 4.15; N, 9.61. Found: C, 65.75; H, 4.20; N, 9.51.

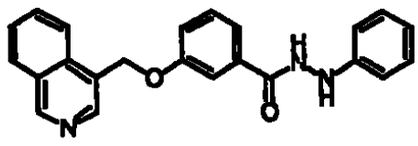
Example R-7: N-Benzyloxy-3-(isoquinolin-4-ylmethoxy)-benzamide



R-7

Example R-2 was prepared in a similar manner to that described for R-1, except that O-benzylhydroxylamine was used in place of 3,5-diallyl-4-bromoaniline in step (c): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (s, 1H), 8.59 (s, 1H),), 8.57 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H, J = 8.23 Hz, J = 8.44 Hz), 7.67 (dd, 1H, J = 7.89 Hz, J = 8.16 Hz), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.42-7.32 (m, 3H), 7.24-7.16 (m, 3H), 5.47 (s, 2H), 5.05 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 385 $[M+H]^+$. Anal. calc'd for $C_{24}H_{20}N_2O_3$: C, 74.98; H, 5.24; N, 7.29. Found: C, 74.85; H, 5.31; N, 7.18.

Example R-8: 3-(Isoquinolin-4-ylmethoxy)-benzoic acid N'-phenyl-hydrazide

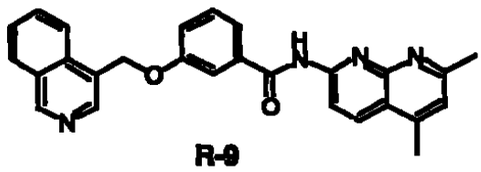


R-8

Example R-2 was prepared in a similar manner to that described for R-1, except that phenylhydrazine was used in place of 3,5-diallyl-4-bromoaniline in step (c): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (s, 1H), 8.62 (s, 1H),), 8.06 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 6.93 (m, 3H), 6.38 (m, 1H), 5.50 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 370 $[M + H]^+$. Anal. calcd for $C_{23}H_{19}N_3O_2$ .0.35 H_2O: C, 73.52; H, 5.29; N, 11.18. Found: C, 73.72; H, 5.36; N, 10.90.

0017050 05017050

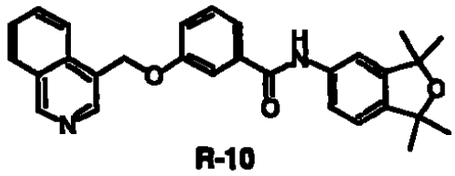
Example R-9: N-(5,7-dimethyl[1,8]naphthydrin-2-yl)-3-(isoquinolin-4-ylmethoxy)-benzamide



R-9

Example R-9 was prepared in a similar manner to that described for R-1, except that 2-amino-5,7-dimethyl[1,8]naphthydrine was used in place of 3,5-diallyl-4-bromoaniline in step (c): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.40 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.08 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.29 (m, 1H), 7.15 (d, J = 0.7 Hz), 5.55 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.69 (d, 3H, J = 0.7 Hz). MS (FAB) *m/z* 435 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{27}H_{22}N_4O_2 \cdot 0.1\ H_2O$: C, 74.33; H, 5.13; N, 12.84. Found: C, 79.13; H, 4.97; N, 12.74

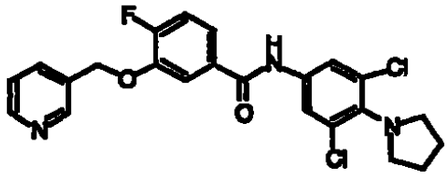
Example R-10: 3-(Isoquinolin-4-ylmethoxy)-N-(1,1,3,3-tetramethyl-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)-benzamide



R-10

Example R-10 was prepared in a similar manner to that described for R-1, except that 5-amino-1,1,3,3-tetramethyl-1,3-dihydroisobenzofuran was used in place of 3,5-diallyl-4-bromoaniline in step (c): δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$ 9.29 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.79 (dd, 1H, J = 8.38 Hz, J = 7.72 Hz), 7.68 (dd, 1H, J = 8.05 Hz, J = 8.08 Hz), 7.62 (m, 1H), 7.55 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.45 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 8.12 Hz), 5.52 (s, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.51 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 453 $[M + H]^+$. Anal. calcd for $C_{29}H_{28}N_2O_3$x 0.4 H_2O: C, 75.76; H, 6.31; N, 6.09. Found: C, 75.72; H, 6.31; N, 5.94.

Example R-11: N-(3,5-Dichloro-4-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-4-fluoro-3-(pyridin-3-ylmethoxy)-benzamide

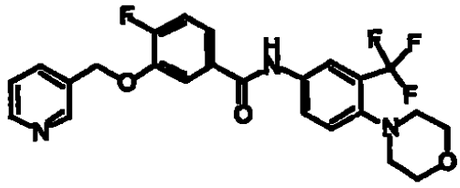


Example R-11 was prepared in a similar manner to that described for R-1, except that ethyl 4-fluoro-3-hydroxybenzoate, prepared by conventional Fischer esterification of 4-fluoro-3-hydroxybenzoic acid, was used in place of methyl 3-hydroxybenzoate and 3-picolyl chloride hydrochloride was used in place of 4-(chloromethyl)isoquinoline hydrochloride, K-1c,in step (a), and 1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)pyrrolidine was used in place of 3,5-diallyl-4-bromoaniline

WO 2004/050012

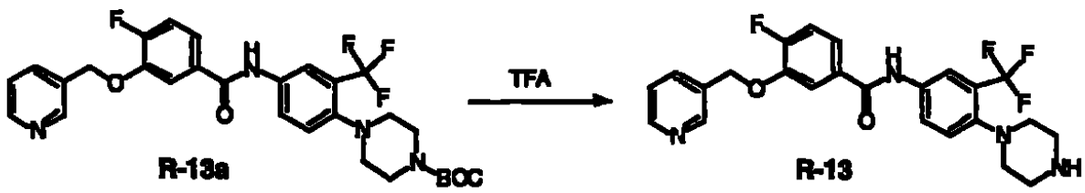
in step (c): mp 163-167 °C; HPLC R_t = 17.7 min.; TLC R_f = 0.3 (40% ethyl acetate/cyclohexane); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 7.94-7.84 (m, 4H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.24-3.20 (m, 4H), 1.98-1.96 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 460 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{23}H_{20}Cl_2FN_3O_2$: C, 60.01; H, 4.38; N, 9.13. Found: C, 60.08; H, 4.49; N, 9.02.

Example R-12: 4-Fluoro-N-(4-morpholin-4-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-(pyridin-3-ylmethoxy)-benzamide



Example R-12 was prepared in a similar manner to that described for R-1, except that ethyl 4-fluoro-3-hydroxybenzoate, prepared by conventional Fischer esterification of 4-fluoro-3-hydroxybenzoic acid, was used in place of methyl 3-hydroxybenzoate and 3-picolyl chloride hydrochloride was used in place of 4-(chloromethyl)isoquinoline hydrochloride, K-1c,in step (a), and 1-(4-amino-2-trifluoromethylphenyl)morpholine was used in place of 3,5-diallyl-4-bromoaniline in step (c): mp 160-161 °C; HPLC R_t = 14.4 min.; TLC R_f = 0.2 (50% ethyl acetate/cyclohexane); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.06 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.71 (t, 4H, J = 4.4 Hz), 2.85 (t, 4H, J = 4.4 Hz); MS (ESI) *m/z* 476 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{24}H_{21}F_4N_3O_3$: C, 60.63; H, 4.45; N, 8.84. Found: C, 60.84; H, 4.57; N, 8.81.

Example R-13: 4-Fluoro-N-[4-(piperazin-1-yl)-3-trifluoromethylphenyl]-3-(pyridin-3-yl)methoxybenzamide



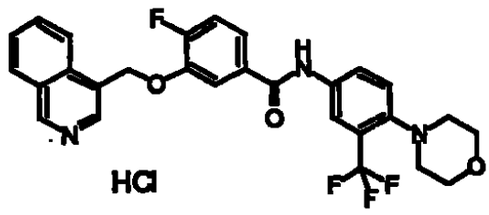
(a) 4-Fluoro-N-[4-{4-(t-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl}-3-trifluoromethylphenyl]-3-(pyridin-3-yl)methoxybenzamide, R-13a, was prepared in a similar manner to that described for Example R-1, except that ethyl 4-fluoro-3-hydroxybenzoate, prepared by conventional Fischer esterification of 4-fluoro-3-hydroxybenzoic acid, was used in place of methyl 3-hydroxybenzoate and 3-picolyl chloride hydrochloride was used in place of 4-(chloromethyl)isoquinoline hydrochloride, K-1c,in step (a), and 1-(4-amino-2-trifluoromethylphenyl)-4-(t-butoxycarbonyl)piperazine was used in place of 3,5-diallyl-4-bromoaniline in step (c).

(b) A solution of 4-fluoro-N-[4-{4-(t-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl}-3-trifluoromethylphenyl]-3-(pyridin-3-yl)methoxybenzamide, R-13a, (65 mg, 0.11 mmol) in methylene chloride (4 mL) was treated with trifluoroacetic acid (1 mL). After 18 hours, the solution was concentrated under reduced pressure. The resultant residue was treated with 5% sodium bicarbonate (25 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 25 mL). The combined organic extracts were washed with water (50 mL), brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a tan solid (48 mg). The crude product was purified by radial chromatography over silica gel using 5-15% methanol/chloroform with 0.1% ammonium hydroxide to give 4-fluoro-N-[4-(piperazin-1-yl)-3-trifluoromethylphenyl]-3-(pyridin-3-yl)meth-

SO1270S.00121400

oxybenzamide, R-13, as a white solid (34 mg, 63%): mp 123-131 °C; HPLC R_t = 13.2 min.; TLC R_f = 0.3 (6% methanol/chloroform w/ 0.1% NH_4OH); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 8.72 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.60 (dd, 1H, J = 4.8, 1.5 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.49-7.41 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 2.82-2.79 (m, 4H), 2.78-2.75 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 475 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{24}H_{22}F_4N_4O_2$: C, 60.76; H, 4.67; N, 11.81. Found: C, 60.66; H, 4.98; N, 11.38.

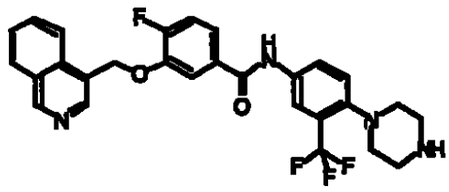
Example R-14: 4-Fluoro-N-(4-morpholin-4-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-(isoquinolin-4-ylmethoxy)-benzamide



Example R-14 was prepared in a similar manner to that described for R-1, except that ethyl 4-fluoro-3-hydroxybenzoate, prepared by conventional Fischer esterification of 4-fluoro-3-hydroxybenzoic acid, was used in place of methyl 3-hydroxybenzoate in step (a), and 1-(4-amino-2-trifluoromethylphenyl)morpholine was used in place of 3,5-diallyl-4-bromoaniline in step (c): mp 175-180 °C; HPLC R_t = 15.3 min.; TLC R_f = 0.3 (1% methanol/methylene chloride); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 8.44 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 8.23-8.17 (m, 3H), 8.12 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.3 Hz), 8.00 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.62 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.46 (dd, 1H, *J* = 11.0, 8.4 Hz), 5.91 (s, 2H), 3.71 (t, 4H, *J* = 4.2 Hz), 2.84 (t, 4H, *J* = 4.2 Hz); MS (ESI) *m/z* 526 $[M + H]^+$.

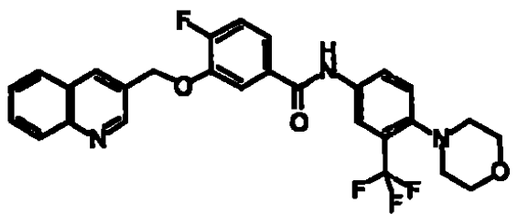
Anal. calcd for $C_{28}H_{23}F_4N_3O_3 \cdot 1.3$ HCl: C, 58.70; H, 4.28; N, 7.33; Cl, 8.05. Found: C, 59.05; H, 4.59; N, 7.28; Cl, 8.01.

Example R-15: 4-Fluoro-N-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-(isoquinolin-4-ylmethoxy)-benzamide



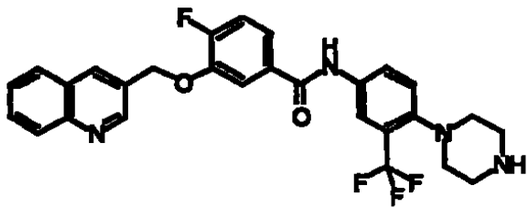
Example R-15 was prepared in a similar manner to that described for R-13, except that 4-(chloromethyl)isoquinoline hydrochloride, K-1c, was used in place of 3-picolyl chloride hydrochloride in step (a): mp 103-107 °C; HPLC R_t = 14.7 min.; TLC R_f = 0.3 (5% methanol/chloroform with 0.1% NH_4OH); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23-8.17 (m, 2H), 8.14-8.13 (m, 1H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.79-7.74 (M, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.55 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 11.0, 8.6 Hz), 5.72 (s, 2H), 2.80 (br. s, 4H), 2.77 (br. s, 4H); MS (ESI) m/z 525 $[M + H]^+$. Anal. calcd for $C_{28}H_{24}F_4N_4O_2 \cdot 0.1$ hexanes (MW 533.1 g/mol): C, 64.43; H, 4.80; N, 10.51. Found: C, 64.68; H, 5.07; N, 10.16.

Example R-16: 4-Fluoro-*N*-(4-morpholin-4-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-(quinolin-3-ylmethoxy)-benzamide



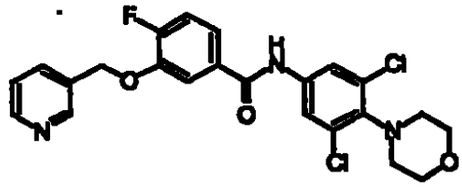
Example R-16 was prepared in a similar manner to that described for R-1, except that ethyl 4-fluoro-3-hydroxybenzoate, prepared by conventional Fischer esterification of 4-fluoro-3-hydroxybenzoic acid, was used in place of methyl 3-hydroxybenzoate and 3-chloromethylquinoline hydrochloride was used in place of 4-(chloromethyl)isoquinoline hydrochloride, K-1c,in step (a), and 1-(4-amino-2-trifluoromethylphenyl)morpholine was used in place of 3,5-diallyl-4-bromoaniline in step (c): mp 81-84 °C; HPLC R_t = 15.4 min.; TLC R_f = 0.5 (1% methanol/methylene chloride); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 9.04 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.49 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.08-8.04 (m, 3H), 7.93 (dd, 1H, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.70-7.60 (m, 3H), 7.46 (dd, 1H, J = 11.0, 8.5 Hz), 5.52 (s, 2H), 3.70 (t, 4H, J = 4.3 Hz), 2.84 (t, 4H, J = 4.3 Hz); MS (ESI) m/z 526 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{28}H_{23}F_4N_3O_3$: C, 64.00; H, 4.41; N, 8.00. Found: C, 64.15; H, 4.53; N, 7.97.

Example R-17: 4-Fluoro-*N*-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-(quinolin-3-ylmethoxy)-benzamide



Example R-17 was prepared in a similar manner to that described for R-13, except that 3-(chloromethyl)quinoline hydrochloride was used in place of 3-picolyl chloride hydrochloride in step (a): mp 76-78 °C; HPLC R_t = 14.7 min.; TLC R_f = 0.3 (3% methanol/chloroform w/ 0.1% NH_4OH); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.44 (s, 1H), 9.04 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.48 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 8.08-8.02 (m, 3H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.46 (dd, 1H, J = 11.0, 8.5 Hz), 5.52 (s, 2H), 2.81 (br. s, 4H), 2.78 (br. s, 4H); MS (ESI) m/z 525 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{28}H_{24}F_4N_4O_2$: C, 64.12; H, 4.61; N, 10.68. Found: C, 64.53; H, 4.99; N, 10.25.

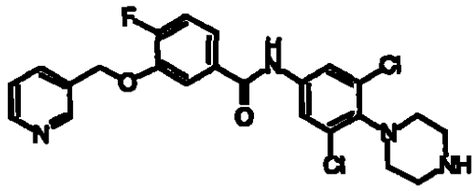
Example R-18: *N*-(3,5-Dichloro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-4-fluoro-3-(pyridin-3-ylmethoxy)-benzamide



Example R-18 was prepared in a similar manner to that described for R-1, except that ethyl 4-fluoro-3-hydroxybenzoate, prepared by conventional Fischer esterification of 4-fluoro-3-hydroxybenzoic acid, was used in place of methyl 3-hydroxybenzoate and 3-picolyl chloride hydrochloride was used in place of 4-(chloromethyl)isoquinoline hydrochloride, K-1c,in step (a), and 1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)morpholine was used in place of 3,5-diallyl-4-bromoaniline in step (c): mp 209-211 °C; HPLC R_t = 15.0 min.; TLC R_f = 0.3 (40% ethyl acetate/cyclohexane); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J = 4.7 Hz), 7.93-7.82 (m, 4H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.70 (br. s, 4H), 3.12 (br. s, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 164.4, 154.0 (d, J_{CF} = 250 Hz), 149.4,

149.2, 146.0 (d, J_{CF} = 11 Hz), 139.5, 137.4, 136.0, 134.2, 131.8, 130.9 (d, J_{CF} = 3 Hz), 123.8, 121.6 (d, J_{CF} = 8 Hz), 120.4, 116.1 (d, J_{CF} = 19 Hz), 115.0 (d, J_{CF} = 2 Hz), 68.3, 67.0, 49.4; MS (ESI) *m/z* 476 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{23}H_{20}Cl_2FN_3O_3$: C, 58.00; H, 4.23; Cl, 8.82; N, 14.89. Found: C, 57.89; H, 4.24; Cl, 14.88; N, 8.69.

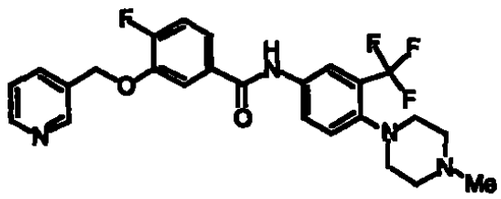
Example R-19: *N*-(3,5-Dichloro-4-piperazin-1-yl-phenyl)-4-fluoro-3-(pyridin-3-ylmethoxy)-benzamide



Example R-19 was prepared in a similar manner to that described for R-13, except that 1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)-4-(t-butoxycarbonyl)piperazine was used in place of 1-(4-amino-2-trifluoromethylphenyl)-4-(t-butoxycarbonyl)piperazine in step (a) mp 81-85 °C; HPLC R_t = 11.7 min.; TLC R_f = 0.4 (5% methanol/chloroform w/ 0.1% NH_4OH); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 8.71 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 8.58 (dd, 1H, *J* = 4.7, 1.3 Hz), 7.93-7.82 (m, 4H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.05-3.02 (m, 4H), 2.88-2.79 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 164.7, 152.2 (d, J_{CF} = 250 Hz), 149.8, 149.5, 146.2 (d, J_{CF} = 11 Hz), 140.7, 137.3, 136.2, 134.4, 132.1, 131.2 (d, J_{CF} = 3 Hz), 124.0, 121.8 (d, J_{CF} = 8 Hz), 120.7, 116.4 (d, J_{CF} = 19 Hz), 115.3, 68.6, 50.8, 46.6; MS (ESI) *m/z* 475 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{23}H_{21}Cl_2FN_4O_2$: C, 58.12; H, 4.45; Cl, 14.92; N, 11.79. Found: C, 57.99; H, 4.60; Cl, 14.59; N, 11.38.

708 440

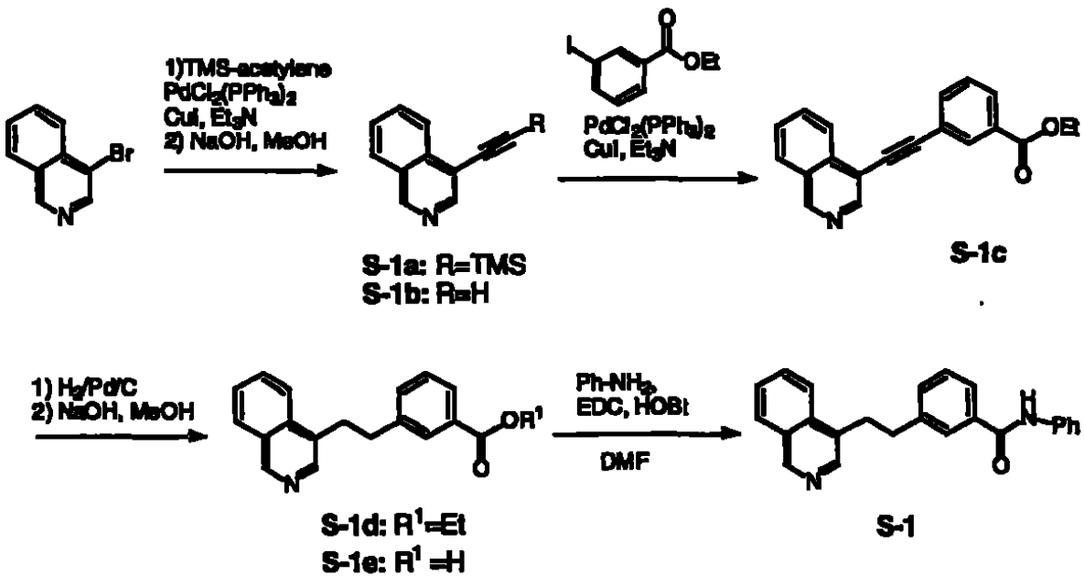
Example R-20: 4-Fluoro-N-[4-(piperazin-1-yl)-3-trifluoromethylphenyl]-3-(pyridin-3-yl)methoxybenzamide



Example R-20 was prepared in a similar manner to that described for R-1, except that ethyl 4-fluoro-3-hydroxybenzoate, prepared by conventional Fischer esterification of 4-fluoro-3-hydroxybenzoic acid, was used in place of methyl 3-hydroxybenzoate and 3-picolyl chloride hydrochloride was used in place of 4-(chloromethyl)isoquinoline hydrochloride, K-1c,in step (a), and 1-(4-amino-2-trifluoromethylphenyl)-4-methylpiperazine was used in place of 3,5-diallyl-4-bromoaniline in step (c): mp 61-66 °C; HPLC R_t = 13.0 min.; TLC R_f = 0.5 (5% methanol/chloroform w/ 0.1% NH_4OH); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.05 (dd, 1H, J = 8.6, 1.6 Hz), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.49-7.41 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 2.92 (s, 4H), 2.88 (br. s, 4H), 2.42 (s, 3H); MS (ESI) m/z 489 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{25}H_{24}F_4N_4O_2$ x 1.3 H_2O: C, 58.66; H, 5.24; N, 10.95. Found: C, 58.17; H, 4.80; N, 10.52.

Example S-1: 3-(2-Isoquinolin-4-yl-ethyl)-N-phenyl-benzamide

001700 001700



(a) 4-Bromoisoquinoline (1.0 g, 4.8 mmol), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (20.4 mg, 0.029 mmol), copper iodide (1.5 mg, 0.008 mmol), trimethylsilylacetylene (707 mg, 7.2 mmol) and triethylamine (20 ml) were heated in a sealed tube at 65 °C for 16 h. After concentration the residue was diluted with ethyl acetate, washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to dryness. The crude residue was purified on silica gel using a gradient of 10% to 20% ethyl acetate in hexanes as eluant to obtain 1.01 g (93%) of 4-(trimethyl-silanylethynyl)-isoquinoline, S-1a, as a yellow liquid: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 0.35 (s, 9H).

(b) To a solution of NaOH (0.23 g, 5.78 mmol) in methanol was added 1.0 g (4.44 mmol) 4-(trimethyl-silanylethynyl)-isoquinoline, S-1a. After stirring for 2 h at room temperature the methanol was removed followed by addition of ethyl acetate. The organic solution was washed with water, brine and dried over sodium sulfate. Removal of solvent led to 0.65 g (96%) of 4-

ethynyl-isoquinoline, S-1b: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.22 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 3.55 (s, 1H).

(c) 4-Ethynyl-isoquinoline, S-1b, (0.64 g, 4.18 mmol), ethyl 3-iodobenzoate (1.15 g, 4.18 mmol), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (7.02 mg, 0.010 mmol) and copper iodide (0.4 mg, 0.002 mmol) in triethylamine (20 ml) were stirred at room temperature for 14 h. The mixture was filtered through celite, and the filtrate was concentrated to remove triethylamine. To this residue was added ethyl acetate, and this solution was washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated to dryness. The crude residue was purified on silica gel using a gradient 0% to 5% ethyl acetate in dichloromethane as eluant to obtain 1.1 g (87%) of ethyl 3-(isoquinolin-4-ylethynyl)benzoate, S-1c, as a semisolid: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (brs, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.32 (m, 2H), 8.07 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H, J = 7.4 Hz), 4.43 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 1.44 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

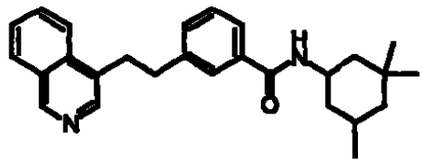
(d) Ethyl 3-(isoquinolin-4-ylethynyl)benzoate, S-1c, (1.1 g, 3.64 mmol) and 10% Pd/C (0.5 g) in ethanol (20 ml) were stirred under one atm of hydrogen at room temperature for 16 h. The solution was filtered through celite, and the filtrate was concentrated leaving 1.02 g (91.6%) of ethyl 3-(isoquinolin-4-ylethyl)benzoate, S-1d, as a liquid: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 4.39 (q,, 2H J = 7.1 Hz), 3.35 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 1.40 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

(e) To a stirred solution of ethyl 3-(isoquinolin-4-ylethyl)benzoate, S-1d, (1.02 g, 3.3 mmol) in methanol (20 ml) was added 1N NaOH (3.63 ml, 3.63 mmol). After refluxing for 4 h, the methanol was removed. The solution was diluted with water and upon acidification to pH 3 a white precipitate formed which was subsequently filtered and dried under high vacuum to obtain

0.92 g (100%) of 3-(2-isoquinolin-4-yl-ethyl)-benzoic acid, S-1e: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.75 (s, 1H), 8.54 (m, 3H), 8.21 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H, J = 7.7 Hz), 3.52 (m, 2H), 3.11 (m, 2H).

(f) To a stirred solution of 3-(2-isoquinolin-4-yl-ethyl)-benzoic acid, S-1e, (0.2 g, 0.64 mmol), N-hydroxybenzotriazole (0.11 g, 0.70 mmol), and aniline (0.06 g, 0.65 mmol) in DMF (10 ml) was added 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide·HCl (0.148 g, 0.77 mmol) at 0 °C. After stirring for 16 hrs. the DMF was removed, and ethyl acetate was added. This solution was washed with sat. $NaHCO_3$, brine and dried over sodium sulfate. The crude residue was purified on silica gel using a gradient of 0% to 30% ethyl acetate in dichloromethane as eluant to obtain 0.18 g (80%) of 3-(2-isoquinolin-4-yl-ethyl)-N-phenyl-benzamide, S-1, as a solid: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 2H), 7.76 (dd, 1H, J = 8.34 Hz, J = 8.37 Hz), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 5H), 7.44-7.35 (m, 4H), 7.19-7.12 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 353 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{24}H_{20}N_2O \cdot 0.2\ H_2O$: C, 80.96; H, 5.78; N, 7.87. Found: C, 80.88; H, 5.85; N, 8.03.

Example S-2: 3-(2-Isoquinolin-4-yl-ethyl)-N-(3,3,5-trimethyl-cyclohexyl)-benzamide

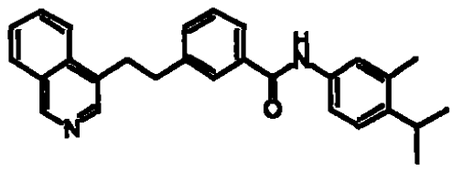


S-2

Example S-2 was prepared in a similar manner to that described for S-1, except that (±)-cis/trans-3,3,5-trimethylcyclohexylamine was used in place of aniline in step (f): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, J = 8.4 Hz),

7.63 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, J = 8.0 Hz), 7.56 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 5.72 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 4.16 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.38 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.97(s, 3H), 0.92 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.84-0.64 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* 401 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{27}H_{32}N_2O \cdot 0.1\ H_2O$: C, 80.60; H, 8.07; N, 6.96. Found: C, 80.40; H, 8.20; N,6.85.

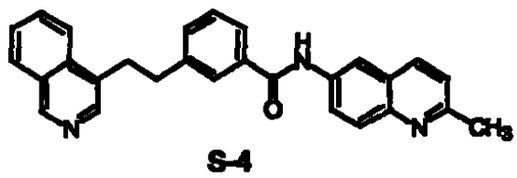
Example S-3: N-(4-Isopropyl-3-methyl-phenyl)-3-(2-isoquinolin-4-yl-ethyl)-benzamide



S-3

Example S-3 was prepared in a similar manner to that described for S-1, except that 4-isopropyl-3-methylaniline was used in place of aniline in step (f): ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 2H), 7.76 (dd, 1H, J = 8.3 Hz, J = 8.4 Hz), 7.68-7.61 (m, 4H), 7.45-7.34 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.23 (d, 6H, J = 6.9 Hz). MS (ESI) *m/z* 409 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{28}H_{28}N_2O \cdot 0.2\ H_2O$: C, 81.60; H, 6.95; N, 6.80. Found: C, 81.51; H, 6.99; N, 6.85.

Example S-4: 3-(2-Isoquinolin-4-yl-ethyl)-N-(2-methyl-quinolin-6-yl)-benzamide

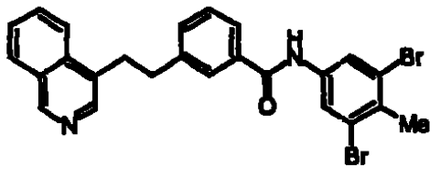


S-4

Example S-4 was prepared in a similar manner to that described for S-1, except that 6-amino-2-methylquinoline was used in place of aniline in step (f): ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (s,

1H), 8.44 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.29 (s, 1H), 8.07-7.97 (m, 5H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.29 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 2H), 2.74 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 418 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{28}H_{23}N_3O \cdot 0.4\ H_2O$: C, 79.18; H, 5.65; N, 9.89. Found: C, 79.01; H, 5.86; N, 9.67.

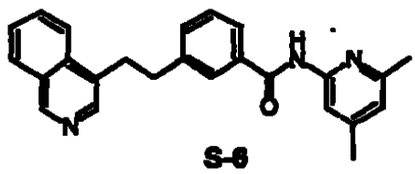
Example S-5: N-(3,5-Dibromo-4-methyl-phenyl)-3-(2-isoquinolin-4-yl-ethyl)-benzamide



S-5

Example S-5 was prepared in a similar manner to that described for S-1, except that 3,5-dibromo-4-methylaniline was used in place of aniline in step (f): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.76 (dd, 1H, J = 8.16 Hz, J = 8.51 Hz), 7.68 –7.61 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 3.41-3.32 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.54 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 525 $[M + H]^+$. Anal. calcd for $C_{25}H_{20}N_2OBr_2 \cdot C_2F_3OOH$: C, 50.80; H, 3.32; N, 4.39. Found: C, 50.84; H, 3.40; N, 4.51.

Example S-6: N-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-yl)-3-(2-isoquinolin-4-yl-ethyl)-benzamide

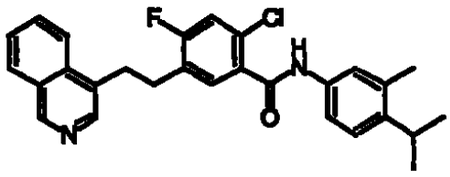


S-6

Example S-6 was prepared in a similar manner to that described for S-1, except that 2-amino-4,6-dimethylpyridine was used in place of aniline in step (f): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (s, 1H), 8.40 (m,1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (m, 3H), 7.80-7.73 (m, 3H), 7.63 (dd, 1H, J = 8.04

Hz, J = 7.9 Hz), 7.44-7.36 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 382 $[M + H]^+$. Anal. calcd for $C_{25}H_{23}N_3O \cdot 2C_2F_3OOH \cdot 0.5$ H_2O: C, 56.31; H, 4.24; N, 6.79. Found: C, 56.16; H, 4.17; N, 6.75.

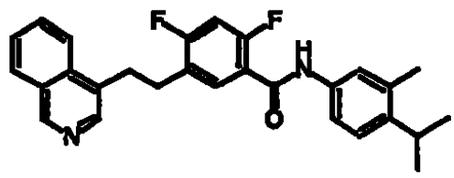
Example S-7: 2-Chloro-4-fluoro-N-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-5-(2-isoquinolin-4-yl-ethyl)-benzamide



S-7

Example S-7 was prepared in a similar manner to that described for S-1, except that ethyl 2-chloro-4-fluoro-5-bromobenzoate was used in place of ethyl 3-iodobenzoate in step (c), and 4-isopropyl-3-methylaniline was used in place of aniline in step (f): ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (s, 1H), 8.27 (s, 1H),), 8.03(m, 2H), 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H, J 7.17 Hz, J = 7.11Hz), 7.33 (d, 1H, J = 7.91 Hz), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 2H), 3.19-3.05 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.23(d, 6H, J = 6.85 Hz). MS (ESI) *m/z* 461 $[M]^+$. Anal. calcd for $C_{28}H_{25}ClFN_2O$: C, 72.95; H, 5.69; N, 6.08. Found: C, 72.70; H, 5.76; N, 6.03.

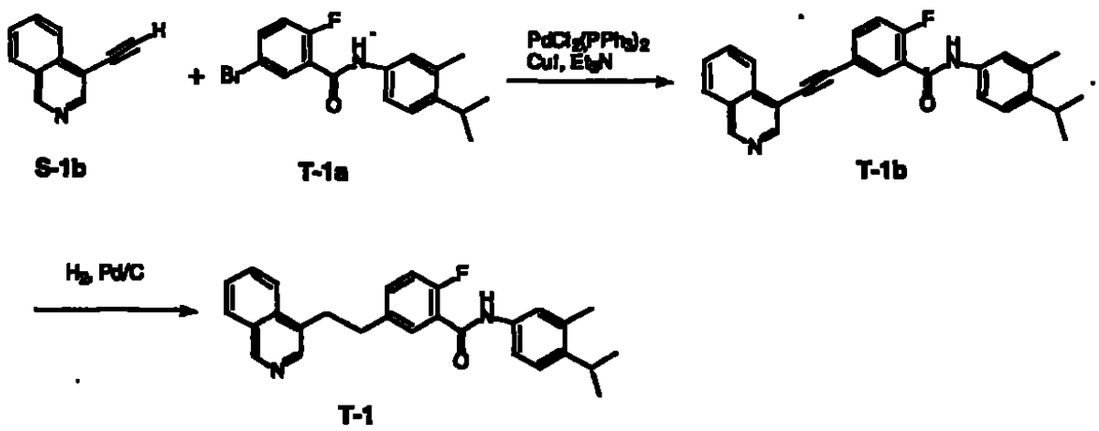
Example S-8: 2,4-Difluoro-N-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-5-(2-isoquinolin-4-yl-ethyl)-benzamide



S-8

Example S-8 was prepared in a similar manner to that described for S-1, except that methyl 2,4-difluoro-5-bromobenzoate was used in place of ethyl 3-iodobenzoate in step (c), and 4-isopropyl-3-methylaniline was used in place of aniline in step (f): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.10-7.99 (m, 3H), 7.78 (dd, 1H, J = 7.3 Hz, J = 8.4 Hz), 7.64 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, J = 8.0 Hz), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.92 (dd, 1H, J = 11.8 Hz, J = 11.8 Hz), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.17-3.07 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.24 (d, 6H, J = 6.9 Hz). MS (ESI) *m/z* 445 $[M]^+$. Anal. calc'd for $C_{29}H_{26}F_3N_2O$: C, 75.66; H, 5.90; N, 6.30. Found: C, 75.42; H, 5.92; N, 6.22.

Example T-1: 2-Fluoro-N-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-5-(2-isoquinolin-4-yl-ethyl)-benzamide



S-1b T-1a T-1b T-1

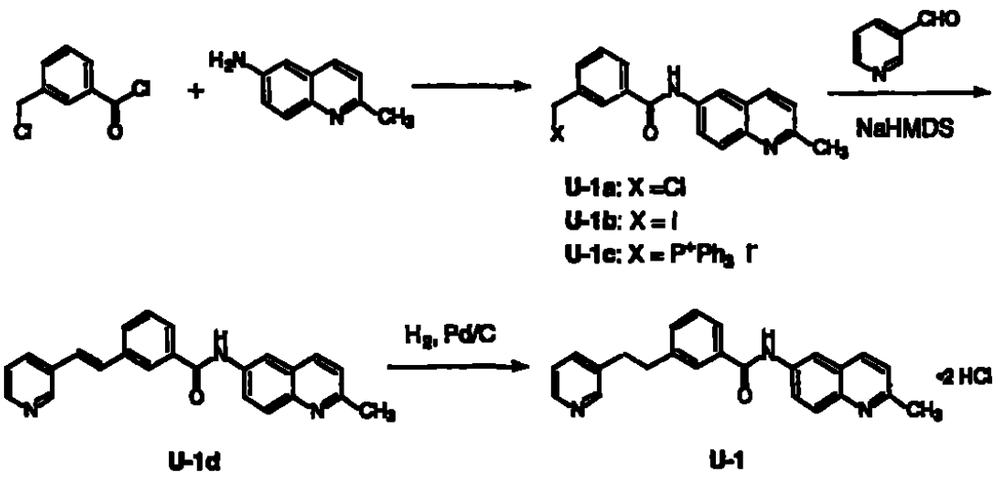
(a) 5-Bromo-2-fluoro-N-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-benzamide, T-1a, was prepared from 4-isopropyl-3-methyl aniline and 4-bromo-2-fluorobenzoic acid in a manner similar to that described for 3-(2-isoquinolin-4-yl-ethyl)-N-phenyl-benzamide in Example S-1, step (f), except that benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate was used in place of 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide·HCl and N-hydroxybenzotriazole: ^{1}H

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (dd, J = 10.5, 7.9 Hz, 1H), 8.24 (br s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 8.7 Hz, 1H), 3.12 (septet, J = 6.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

(b) 2-Fluoro-N-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-5-isoquinolin-4-ylethynyl-benzamide, T-1b, was prepared in the manner similar to that described in Example S-1, step (c) for ethyl 3-isoquinolin-4-ylethynyl-benzoate, S-1c, except that 5-bromo-2-fluoro-N-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)benzamide, T-1a, was used in place of ethyl 3-iodobenzoate. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 8.34 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 3.14 (septet, J = 6.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

(c) 2-Fluoro-N-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-5-(2-isoquinolin-4-yl-ethyl)-benzamide, T-1, was prepared in a manner similar to that described in Example S-1, step (d) for 3-(2-isoquinolin-4-yl-ethyl)-benzoic acid ethyl ester, S-1d: ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (s, 1H), 8.37 (m, 1H),), 8.29 (s, 1H) 8.05-7.99 (m, 3H), 7.77 (dd, 1H, J = 8.3 Hz), 7.63 (dd, 1H, J = 8.1 Hz), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.07 (dd, 1H, J = 12 Hz), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.18-3.07 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.23 (d, 6H, *J* = 6.9 Hz). *MS* (ESI) *m/z* 427 [M + H]$^+$. Anal. calc'd for $C_{28}H_{27}FN_2O$: C, 78.85; H, 6.38; N, 6.57. Found: C, 78.91; H, 6.35; N, 6.39.

Example U-1: *N*-(2-Methyl-quinolin-6-yl)-3-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-benzamide hydrochloride



001270 50/7709

(a) A solution of 2-methyl-quinolin-6-ylamine (Maybridge, 836 mg, 5.29 mmol, 1.0 eq) and triethylamine (0.74 mL, 5.29 mmol, 1.0 eq) in dichloromethane (100 mL) was cooled to 0 °C and treated with 3-chloromethyl-benzoyl chloride (Aldrich, 0.75 mL, 5.29 mmol, 1.0 eq). A tan slurry forms within 30 minutes. After 1.0 hour, TLC (4% methanol/chloroform) gave no 2-methyl-quinolin-6-ylamine (R_f 0.4), and a new spot with R_f 0.6. A 5% sodium bicarbonate solution (100 mL) was added to the reaction mixture, and the aqueous layer was extracted with 10% isopropanol/chloroform (3 x 100 mL) to give a yellow solid (1.31 g). The product was washed with diethyl ether to give 3-chloromethyl-*N*-(2-methyl-quinolin-6-yl)-benzamide, U-1a, as a yellow solid (1.28 g, 78%): HPLC R_t = 12.8 min.; TLC R_f = 0.6 (4% methanol/chloroform); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.07-7.90 (m, 4H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.58 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.88 (s, 2H), 2.65 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) □ 165.8, 158.0, 144.2, 138.4, 136.6, 136.5, 135.4, 132.5, 129.3, 128.4, 127.9, 126.7, 124.6, 123.0, 117.0, 116.8, 46.0, 24.7; MS (ESI) *m/z* 311 $[M + H]^+$.

(b) A solution of 3-chloromethyl-*N*-(2-methyl-quinolin-6-yl)-benzamide, U-1a, (500 mg, 1.6 mmol, 1.0 eq) in acetone (250 mL) was heated to 55 °C and treated with sodium iodide (3.2 g, 150 mmol, 13 eq). After 2.0 h, no starting material was detected by HPLC, and the resulting yellow solution was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was treated with water (100 mL) and the aqueous layer was extracted with chloroform (3 x 100 mL). The combined organic extracts were washed with $Na_2S_2O_3$ (100 mL), brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give 3-iodomethyl-*N*-(2-methyl-quinolin-6-yl)-benzamide, U-1b,as a yellow solid (615 mg, 96%): HPLC R_t = 13.6 min.; TLC R_f = 0.5 (5% methanol/chloroform); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.52 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 8.22 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.12-7.88 (m, 4H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.51 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 4.72 (s, 2H), 2.65 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 403 $[M + H]^+$.

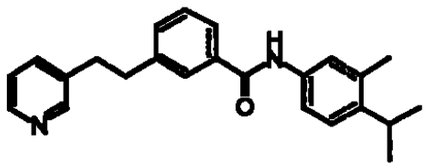
(c) A solution of 3-iodomethyl-*N*-(2-methyl-quinolin-6-yl)-benzamide, U-1b, (565 mg, 1.4 mg, 1.0 eq) in acetone (140 mL) was treated with triphenylphosphine (1.80 g, 7.0 mmol, 5.0 eq) and heated to 55 °C to give a yellow solution. After 18 hours, the resulting slurry gave no starting material (R_f 0.5) by TLC (5% methanol/chloroform), only product with R_f 0.0-0.3. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting solid was washed with methyl-*tert*-butyl ether (4 x 25 mL) to give *N*-(2-methyl-quinolin-6-yl)-3-[(triphenylphosphanyl)-methyl]-benzamide iodide, U-1c, as a yellow solid (809 mg, 87%): HPLC R_t = 14.4 min.; TLC R_f = 0.0-0.3 (5 methanol/chloroform); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 1.1 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.75-7.71 (m, 5H), 7.60-7.45 (m, 13H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.00 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 5.10 (d, 2H, J = 15.7 Hz), 2.46 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 537 $[M + H]^+$.

(d) A solution of *N*-(2-methyl-quinolin-6-yl)-3-[(triphenylphosphanyl)-methyl]-benzamide iodide, U-1c, (600 mg, 0.90 mmol, 1.0 eq) in THF (20 mL) was cooled to -78 °C and treated with a 1.0 M solution of sodium bis(trimethylsilyl)amide in THF (1.9 mL, 1.9 mmol, 2.1 eq) to give a dark orange solution. The solution was aged for 30 min at -78 °C, then treated with pyridine-3-carbaldehyde (93 µL, 0.99 mmol, 1.1 eq). The orange mixture was allowed to gradually warm to -30 °C over 2 h, removed from the cold bath and stirred at room temperature for 1.0 hour. The reaction was quenched with water (100 mL) and the aqueous layer was extracted with chloroform (3 x 100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give a black oil (700 mg). The crude product was purified by radial chromatography over silica gel using 3-4% methanol/chloroform to give *trans-N*-(2-methyl-quinolin-6-yl)-3-(2-pyridin-3-yl-vinyl)-benzamide, U-1d, as a white solid (59 mg, 18%): HPLC R_t = 12.3 min.; TLC R_f = 0.4 (5% methanol/chloroform); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H), 8.45-8.41 (m, 3H), 8.20 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.96 (dd, 1H, J = 2.3, 9.1 Hz), 7.91-7.88 (m, 3H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.47 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H, J = 4.8, 8.0 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 12.3 Hz), 6.78 (d, 1H, J = 12.3 Hz), 2.64 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 366 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{24}H_{19}N_3O \cdot 0.2\ H_2O$: C, 78.11; H, 5.30; N, 11.39. Found: C, 78.08; H, 5.38; N, 11.25.

(d) A solution of *trans-N*-(2-methyl-quinolin-6-yl)-3-(2-pyridin-3-yl-vinyl)-benzamide, U-1d, (44 mg, 0.12 mmol) in methanol (3 mL) was shaken vigorously under hydrogen (40 psi) with palladium on carbon for 24 h. The catalyst was filtered off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give a clear oil (50 mg). The crude product was purified by radial chromatography over silica gel using 2-4% methanol/dichloromethane to give a clear oil. The

oil was dissolved in ethanol and treated with 0.1 mL concentrated hydrochloric acid. The solvent was removed under reduced pressure to give *N*-(2-methyl-quinolin-6-yl)-3-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-benzamide hydrochloride, U-1, as a white solid (35 mg, 66%): HPLC R_t 12.4 min.; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6 w/ D_2O) δ (s, 1H), 8.96 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.82-8.81 (m, 2H), 8.74 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.46 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.38 (dd, 1H, J = 1.8, 9.2 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.98-7.89 (m, 4H), 7.53-7.52 (m, 2H), 3.21 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.11 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 2.93 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6 w/ D_2O) δ 166.9, 156.6, 146.1, 144.8, 141.8, 141.3, 141.1, 140.2, 139.1, 135.0, 144.4, 132.8, 129.1, 128.5, 128.2, 127.6, 127.0, 126.1, 124.3, 121.4, 117, 35.7, 33.5, 20.9; MS (ESI) *m/z* 368 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{24}H_{21}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0.3\ H_2O$: C, 64.66; H, 5.34; N, 9.43; Cl, 15.91. Found: C, 64.63; H, 5.40; N, 9.10; Cl, 15.62.

Example U-2: N-(4-Isopropyl-3-methyl-phenyl)-3-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-benzamide

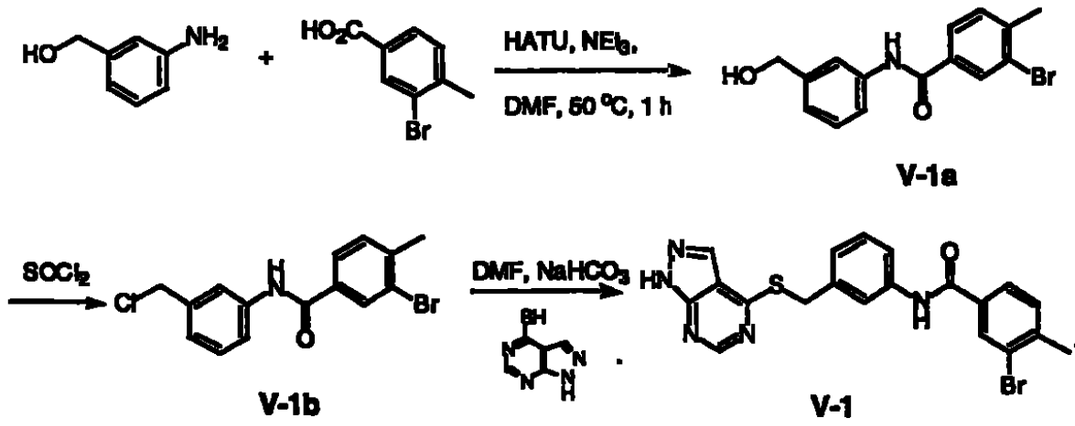


U-2

Example U-2 was prepared in a similar manner to that described for U-1, except that 3-methyl-4-isopropylaniline was used in place of 6-amino-2-methylquinoline in step (a): mp 143-144 °C; HPLC R_t = 15.7 min.; TLC R_f = 0.4 (2% methanol/dichloromethane); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.67 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.55-7.41 (m, 4H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.20 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 3.12-3.03 (m,

1H), 2.98 (s, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.18 (d, 6H, J = 6.8 Hz); HRMS (FAB) calcd for $C_{24}H_{26}N_2O$ [M + H]$^+$ 359.2123, found 359.2117.

Example V-1: *N*-{3-[(1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-ylsulfanylmethyl]phenyl}-(3-bromo-4-methyl)benzamide

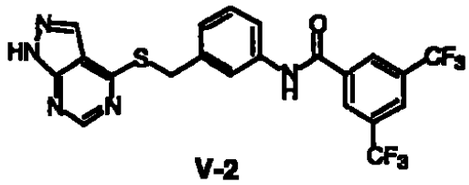


(a) To a solution of 3-amino benzyl alcohol (123 mg, 1 mmol), 3-bromo-4-methylbenzoic acid (215 mg, 1 mmol) and *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU, 380 mg, 1 mmol) in 5 mL DMF was added 0.14 mL of triethylamine (1 mmol) and the reaction mixture stirred at 50 °C for 1 h. The solvent was removed in *vacuo* and the residue was purified by chromatography to obtain 3-bromo-*N*-[3-hydroxymethyl)phenyl]-4-methylbenzamide, V-1a, (310 mg, 96%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.06 (m, 1H), 6.81-6.84 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 5.01 (br s, 1H), 4.27 (d, 2H, J = 4.5 Hz), 2.20 (s, 3H); APCIMS *m/z* 338 [M + H]$^+$.

(b) To 3-bromo-*N*-[3-hydroxymethyl)phenyl]-4-methylbenzamide, V-1a, (310 mg, 0.96 mmol) was added 5 mL of thionyl chloride and the reaction mixture stirred for 15 min. Thionyl chloride was removed in vacuo and the crude dissolved in ethyl acetate and filtered through a plug of silica gel. The filtrate and washings were combined and the solvent removed to obtain 3-bromo-*N*-[3-chloromethyl)phenyl]-4-methylbenzamide, V-1b (217 mg, 66%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.97-8.01 (m, 2H), 7.83 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.42-7.49 (m, 1H), 7.27 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 4.87 (s, 2H), 2.52 (s, 3H).

(c) To a solution of 97 mg (0.64 mmol) of 4-mercapto-1*H*-pyrazolo-[3,4-*d*]pyrimidine in 2 mL of DMF was added $NaHCO_3$ (80 mg) and 217 mg (0.64 mmol) of 3-bromo-*N*-[3-chloromethyl)-phenyl]-4-methylbenzamide, V-1b. The reaction mixture stirred at 50 °C for 2 h. The solvent was removed and water was added to the residue. The resulting solid was filtered, washed with water and dried. The desired *N*-{3-[(1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-ylsulfanylmethyl]phenyl}-(3-bromo-4-methy)benzamide, V-1, was obtained by silica gel column chromatography purification (85 mg, 30%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.14 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.9-7.93 (m, 2H), 7.71 (d, 1H,J = 6.8 Hz), 7.54 (d, 1H,J = 7.9 Hz), 7.34 (dd, 1H, J = 7.50, 7.9 Hz), 7.25 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 4.73 (s, 2H), 2.54 (s, 3H): APCIMS *m/z* 454 $[M + H]^+$.

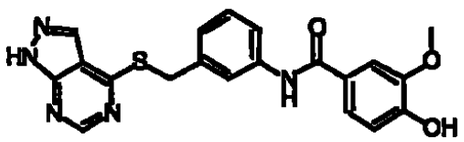
Example V-2: N-{3-[(1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-ylsulfanylmethyl]phenyl}-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide



V-2

Example V-2 was prepared in a similar manner to that described for V-1, except that 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoic acid was used in place of 3-bromo-4-methylbenzoic acid in step (a): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.05 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.20-7.32 (m, 2H), 4.66 (s, 2H); APCIMS *m/z* 498 $[M+H]^+$.

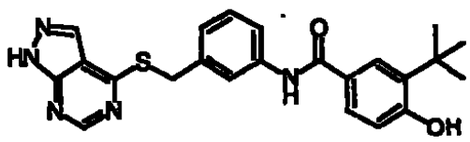
Example V-3: N-{3-[(1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]phenyl}-(4-hydroxy-3-methoxy)benzamide



V-3

Example V-3 was prepared in a similar manner to that described for V-1, except that 4-hydroxy-3-methoxybenzoic acid was used in place of 3-bromo-4-methylbenzoic acid in step (a): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.05 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.13-7.25 (m, 2H), 6.78-6.80 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.27 (s, 3H); APCIMS *m/z* 408 $[M+H]^+$.

Example V-4: N-{3-[(1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]phenyl}-(4-hydroxy-3-t-butyl)benzamide

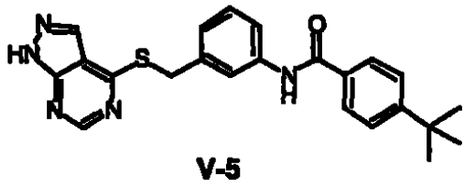


V-4

Example V-4 was prepared in a similar manner to that described for V-1, except that 3-*t*-butyl-4-hydroxybenzoic acid was used in place of 3-bromo-4-methylbenzoic acid in step (a): ^{1}H NMR

(300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.96 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H, J = 7.9, 8.0 Hz), 7.01 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.69 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 4.52 (s, 2H), 1.22 (s, 9H); APCIMS *m/z* 434 $[M + H]^+$.

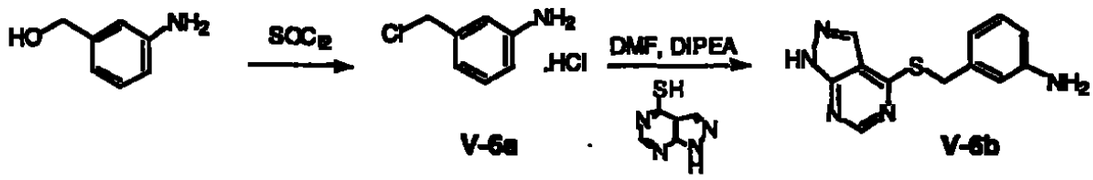
Example V-5: N-{3-[(1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]phenyl}-4-t-butylbenzamide



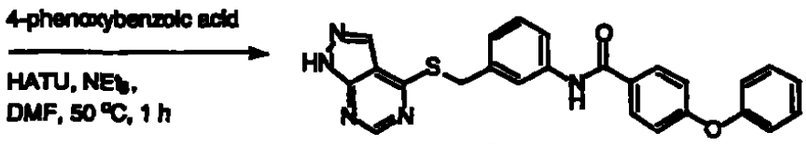
V-5

Example V-5 was prepared in a similar manner to that described for V-1, except that 4-*t*-butylbenzoic acid was used in place of 3-bromo-4-methylbenzoic acid in step (a): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.05 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (d, 2H,J = 8.3 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.46(d, 2H,J = 8.3 Hz), 7.23 (dd, 1H,J = 7.50, 7.9 Hz), 7.13 (d, 1H,J = 7.6 Hz), 4.68 (s, 2H), 1.25 (s, 9H); APCIMS *m/z* 418 $[M + H]^+$.

Example V-6: *N*-{3-[(1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]phenyl}-(4-phenoxy)benzamide



V-6a V-6b



V-6

925 #27

(a) To 3-aminobenzyl alcohol (1.23 g, 10 mmol) was added 20 mL of thionyl chloride and the reaction was stirred at room temperature when a yellow solid separated out within five min. The reaction was monitored by TLC for completion and excess thionyl chloride was removed in *vacuo* to obtain the hydrochloride salt of 3-aminobenzylchloride (V-6a). To 4-mercapto-1*H*-pyrazolo-[3,4-*d*]pyrimidine (1.5 g, 10 mmol) in 5 mL of DMF was added 4.6 mL of diisopropylethylamine (25 mmol) followed by the addition of the hydrochloride salt of 3-aminobenzylchloride (V-6a) and the reaction mixture stirred at 50 °C for 1 h. The solvent was removed in *vacuo* and the product 3-[(1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]aniline, V-6b, crystallized (1.1 g, 42 %): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.13 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H, J = 8.0, 8.3 Hz), 6.80 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 4.64 (s, 2H); APCIMS *m/z* 258 $[M + H]^+$.

(b) To a solution of 64.5 mg (0.25 mmol) of 3-[(1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)sulfanyl-methyl]aniline, V-6b, and 53.5 mg (0.25 mmol) of 4-phenoxybenzoic acid in 2 mL DMF was added *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU, 95 mg, 0.25 mmol) and triethylamine (0.03 mL, 0.25 mmol). The reaction was stirred at 50 °C for 1 h. After a conventional aqueous work-up, *N*-{3-[(1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]phenyl}-(4-phenoxy)benzamide, V-6, was obtained by chromatography on silica gel: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ14.10 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.97 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.90 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.46 (dd, 2H, J = 7.60, 8.3 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.267 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 3H), 4.70 (s, 2H); APCIMS *m/z* 454 $[M + H]^+$.

426 2-24

Example V-6c

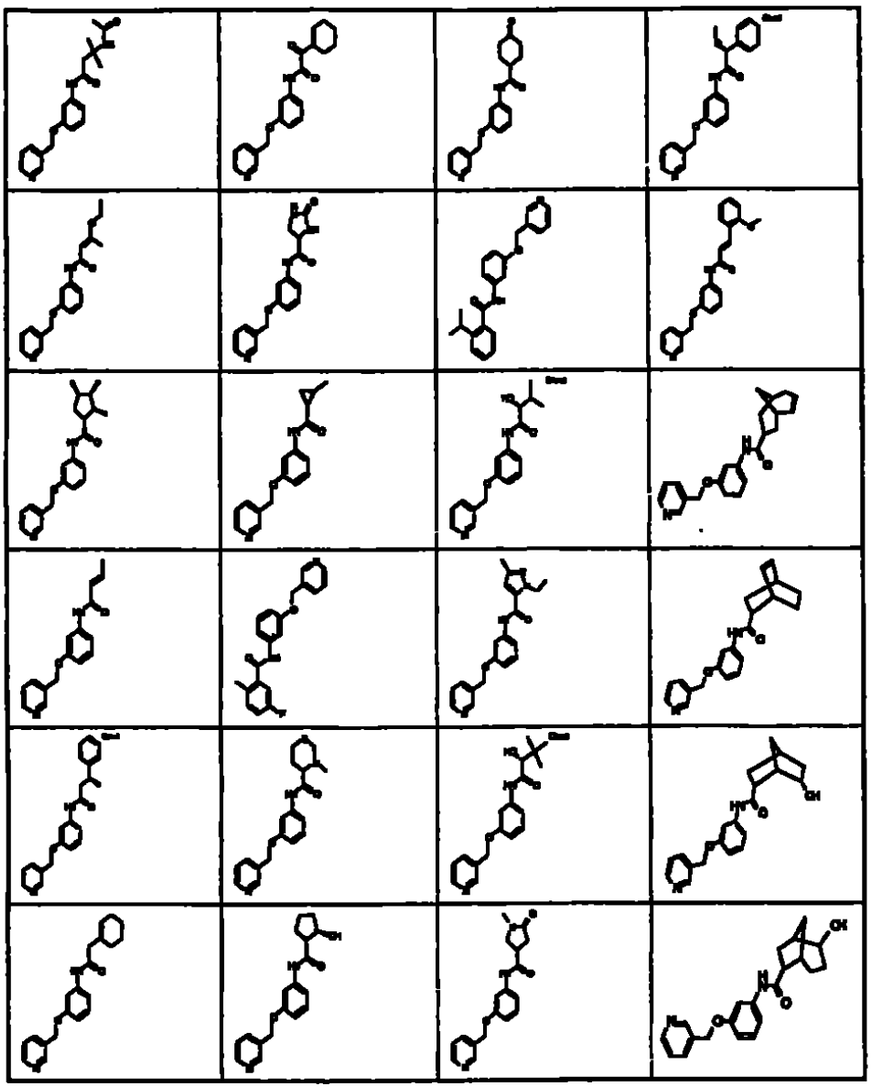
0.1 M solutions of different acids, an amine template, HATU, and triethylamine were prepared in anhydrous DMF. To each tube in an array of 8 x 11 culture tubes (10 x 75 mm) was added 105 µL (0.0105) of a different acid. To this was added 100 µL (0.01 mmol) of the amine solution, 105 µL (0.0105 mmol) of the triethylamine solution followed by 105 µL (0.0105 mmol) of the *o*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-methyluronium hexafluorophosphate solution. The reactions were stirred in a heating block at 50 °C for 3 h. The reaction mixtures were transferred to a 1 mL 96-well plates using a liquid handler. The solvents were removed using the SpeedVac™ apparatus and the crude reaction mixtures were redissolved in DMSO to give a final theoretical concentration of 10 mM.

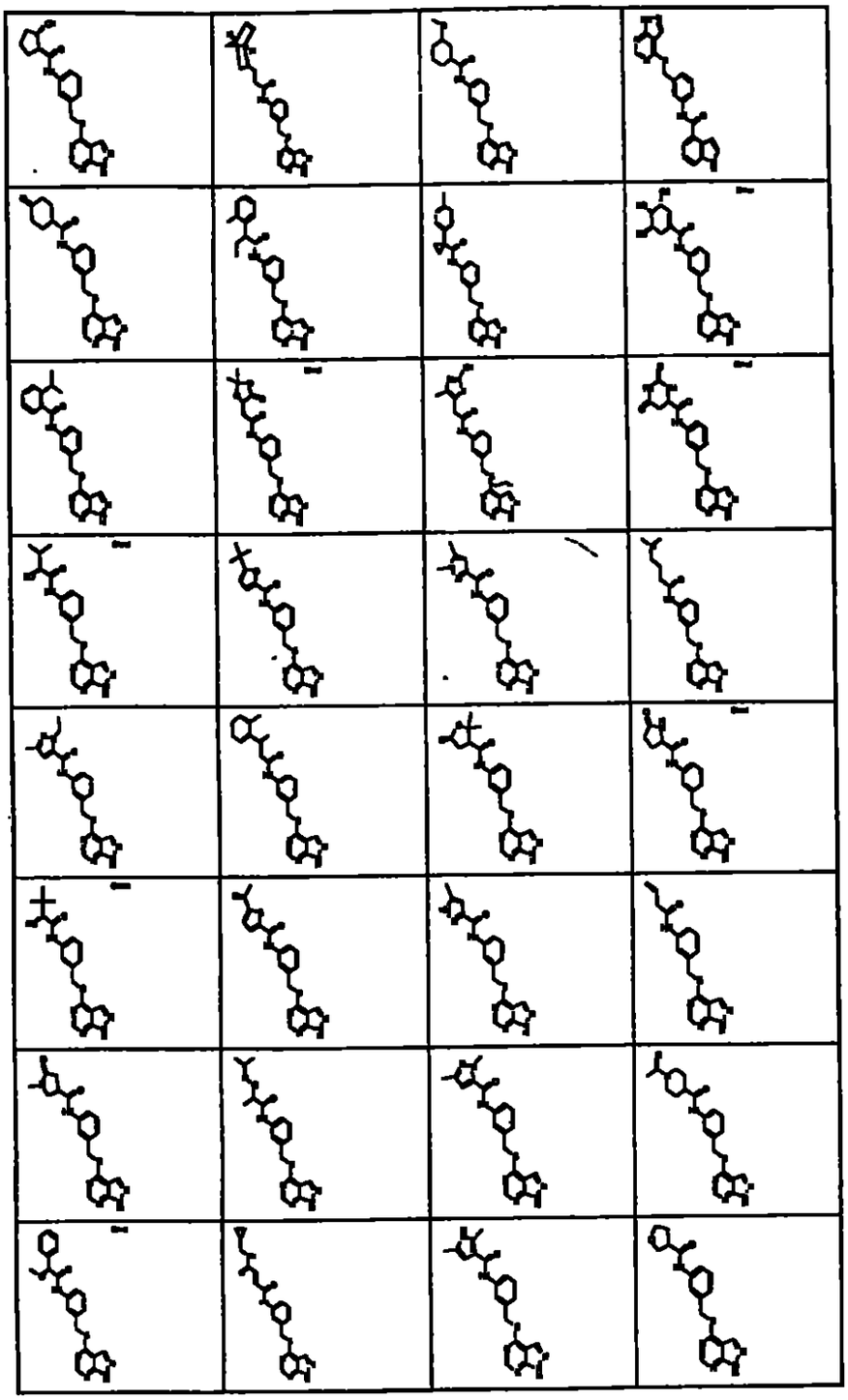
Using the above procedure, the following compounds were made.

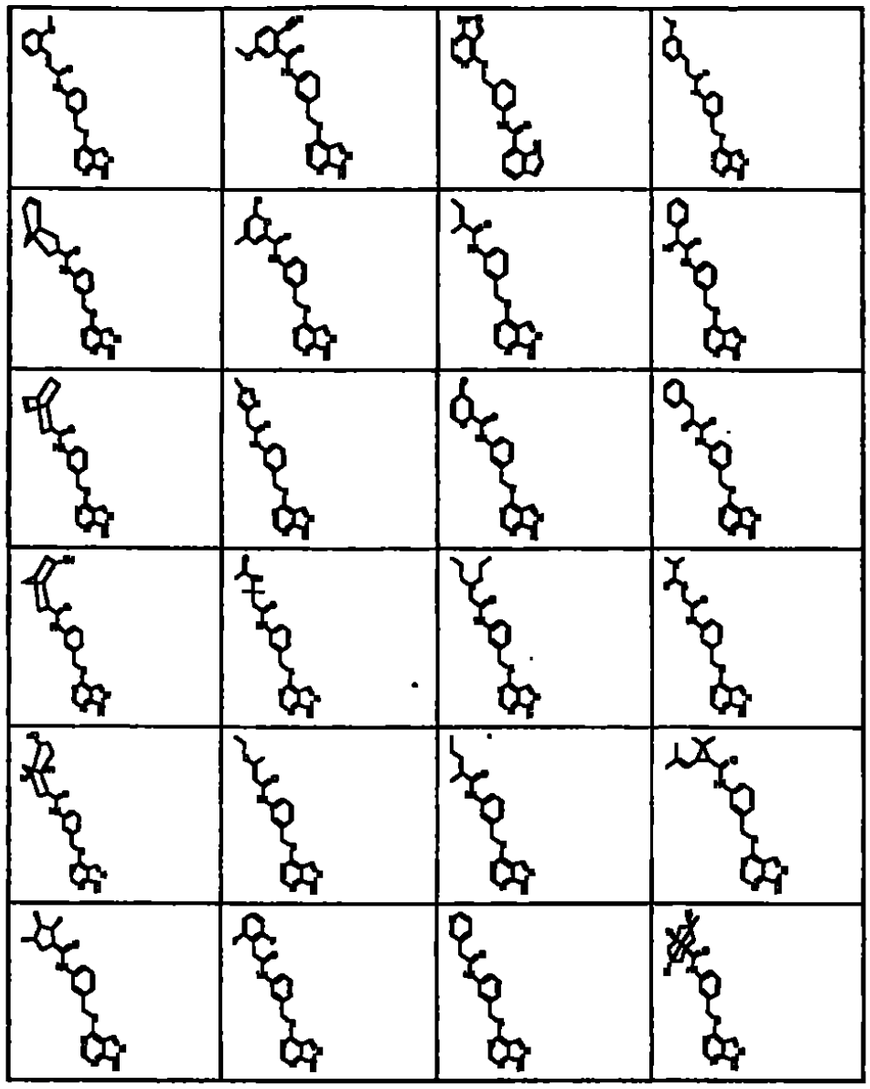
WO 01/21609 PCT/US00/25705

WO 2012/170259 PCT/US2012/039770

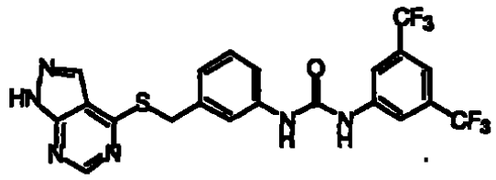
WO 2012/065059 PCT/US2011/060259







Example V-7: *N*-{3-[(1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-ylsulfanyl)methyl]phenyl}-*N'*-[3,5-bis-(trifluoromethyl)phenyl]urea

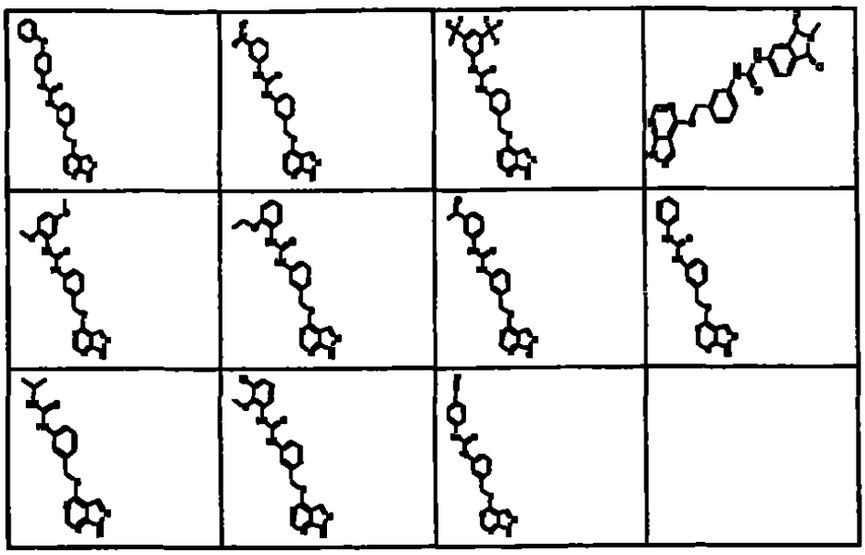


V-7

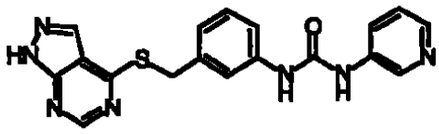
To a solution of 64.5 mg (0.25 mmol) of 3-[(1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)sulfanyl-methyl]aniline, V-6b, and 3,5-bis(trifluromethyl)phenyl isocyanate (61.2 mg, 0.25 mmol) in 2 mL DMF was added 20 mg of $NaHCO_3$ and the reaction stirred at 50 °C for 1 h. After conventional aqueous work-up, purification by silica gel chromatography provided *N*-{3-[(1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-ylsulfanyl)methyl]phenyl}-*N*-[3,5-bis-(trifluoromethyl)phenyl]urea, V-7: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.09 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.37 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.25 (dd, 1H, J = 7.6, 8.3 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 4.68 (s, 2H); APCIMS *m/z* 513 $[M + H]^+$.

Example V-7a

0.1 M solutions of the amine template, HATU, and isocyanate were prepared in anhydrous DMF. To each tube in an array of 8 x 11 culture tubes (10 x 75 mm) was added 100 µL (0.01 mmol) of the amine solution. To this was added 100 µL (0.01 mmol) of a different isocyanate solution followed by the addition of 10 mg of sodium bicarbonate. The reactions were stirred at 50 °C for 2 h. The reaction mixtures were transferred to a 1 mL 96-well plate using a liquid handler. The solvents were removed using the SpeedVac™ apparatus and the crude reaction mixtures were redissolved in DMSO to give a final theoretical concentration of 10 mM. Using the above procedure, the following compounds were made.



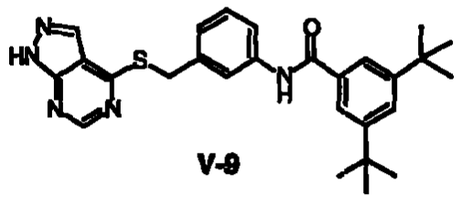
Example V-8: N-{3-[(1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylsulfanyl)methyl]phenyl}-N'-(pyridin-3-yl)urea



V-8

Example V-8 was prepared in a manner similar to that described in Example V-7, except that 3,5-bis(trifluromethyl)phenyl isocyanate was replaced by 3-pyridyl isocyanate: HPLC $R_t = 7.12$ min.; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.12 (s, 1H), 8.79-8.84 (m, 3H), 8.59 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.59 (s, 1H) 7.21-7.38 (m, 3H), 7.09 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 4.67 (s, 2H); APCIMS *m/z* 377 $[M + H]^+$.

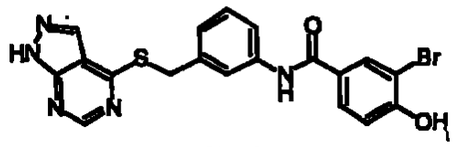
Example V-9: *N*-{3-[(1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]phenyl}-(3,5-di-*t*-butyl)benzamide



V-9

Example V-9 was prepared in a manner similar to that described in Example V-6, except that 3,5-di-(*t*-butyl)benzoic acid was used in place of 4-phenoxybenzoic acid in step (b): HPLC R_t = 5.16 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.12 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.66 (d, 2H,J = 7.8 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H,J = 7.60, 7.9 Hz), 7.22 (d, 1H,J = 7.5 Hz), 4.70 (s, 2H), 1.33 (s, 18H); APCIMS *m/z* 474 $[M + H]^+$.

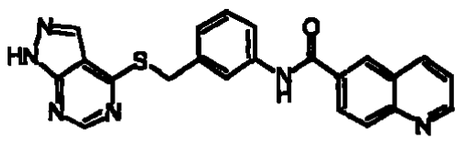
Example V-10: 3-Bromo-4-hydroxy-*N*-{3-[(1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]phenyl}-benzamide



V-10

Example V-10 was prepared in a manner similar to that described in Example V-6, except that 3-bromo-4-hydroxybenzoic acid was used in place of 4-phenoxybenzoic acid in step (b): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.88 (s, 1H), 7.80 (dd, 1 H, *J* = 2.1, 8.1 Hz), 7.66 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.29 (dd, 1H, *J* = 7.7, 7.8 Hz), 7.18 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.01 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 4.69 (s, 2H); APCIMS *m/z* 456 $[M + H]^+$.

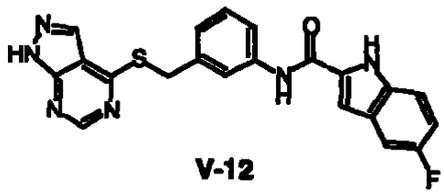
Example V-11: *N*-{3-[(1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]phenyl}-quinoline-6-carboxamide



V-11

Example V-11 was prepared in a manner similar to that described in Example V-6, except that quinoline-6-carboxylic acid was used in place of 4-phenoxybenzoic acid in step (b): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.12 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.00 (dd, 1H, J = 1.5, 4.2 Hz), 8.80 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.52 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.30 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H, J = 1.9, 8.7 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.96 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.64 (dd, 1 H, J = 4.5, 8.4 Hz), 7.34 (dd, 1H, J = 7.9, 8.0 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.05-7.12 (m, 1H), 4.72 (s, 2H); APCIMS m/z 413 $[M + H]^+$.

Example V-12: 5-Fluoro-*N*-{3-[(1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]-phenyl}-indole-2-carboxamide

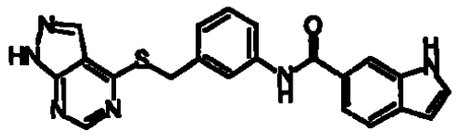


V-12

Example V-12 was prepared in a manner similar to that described in Example V-6, except that 5-fluoroindole-2-carboxylic acid was used in place of 4-phenoxybenzoic acid in step (b): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.12 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.47 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H, J = 4.1, 4.60 Hz), 7.40 (d, 1 H, J = 1.9 Hz), 7.32 (dd, 1H, J = 7.5, 8.0 Hz), 7.21 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 7.05-7.12 (m, 1H), 4.71 (s, 2H); APCIMS m/z 419 $[M + H]^+$.

438 AFO

Example V-13: *N*-{3-[(1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)sulfanylmethyl]phenyl}-indole-6-carboxamide

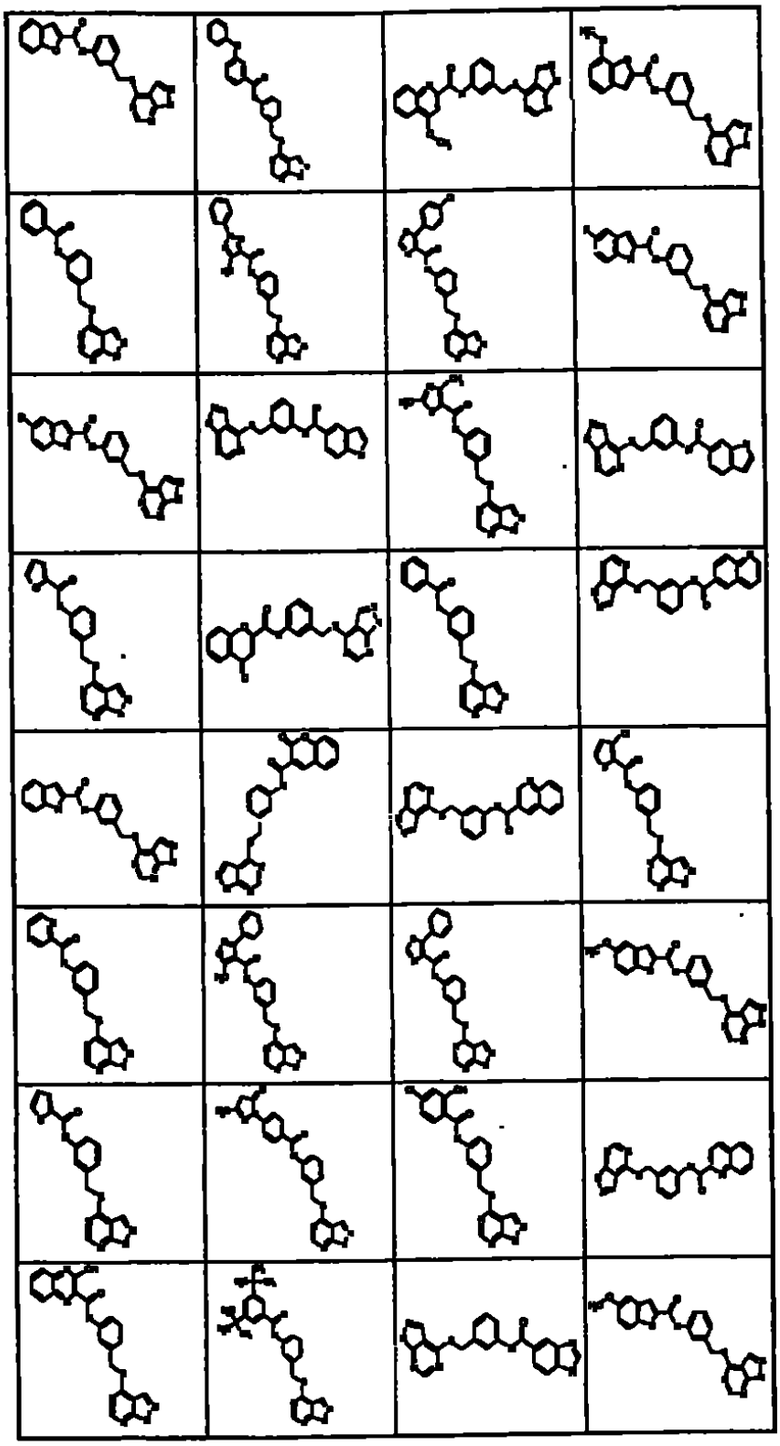


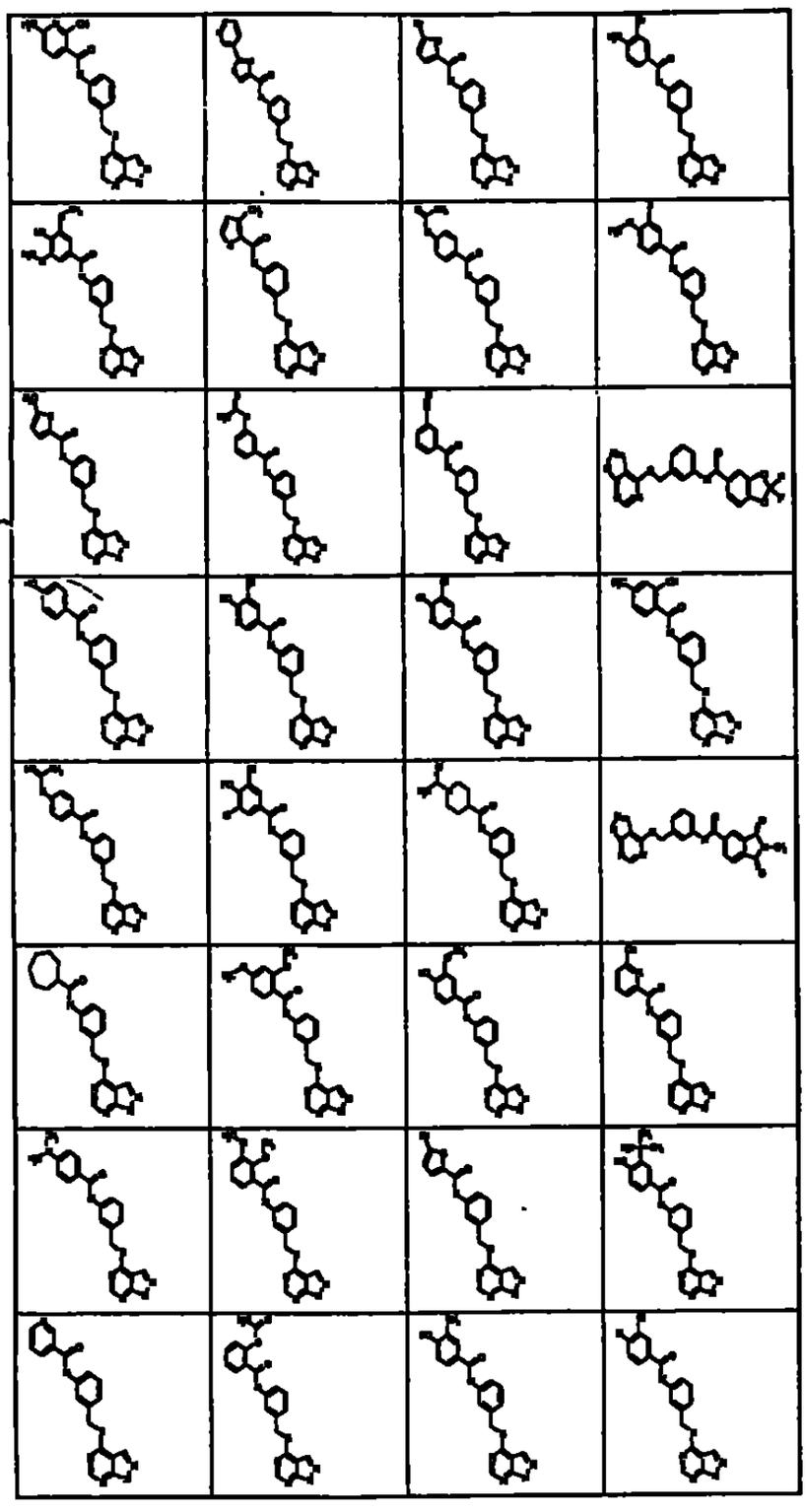
V-13

Example V-13 was prepared in a manner similar to that described in Example V-6, except that indole-6-carboxylic acid was used in place of 4-phenoxybenzoic acid in step (b): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.12 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.62 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H, J = 7.9, 8.0 Hz), 7.18 (d, 1 H, J = 7.5 Hz), 7.30-6.52 (s, 1H), 4.70 (s, 2H); APCIMS *m/z* 401 $[M + H]^+$.

Example V-14

The following compounds were made using the same procedure as that used for Example V-6c, except for the use of different acids and amines, which yielded the products indicated below (wherein for convenience, and as understood in the art, not all hydrogen atoms have been expressly indicated for each carbon and/or nitrogen atom).

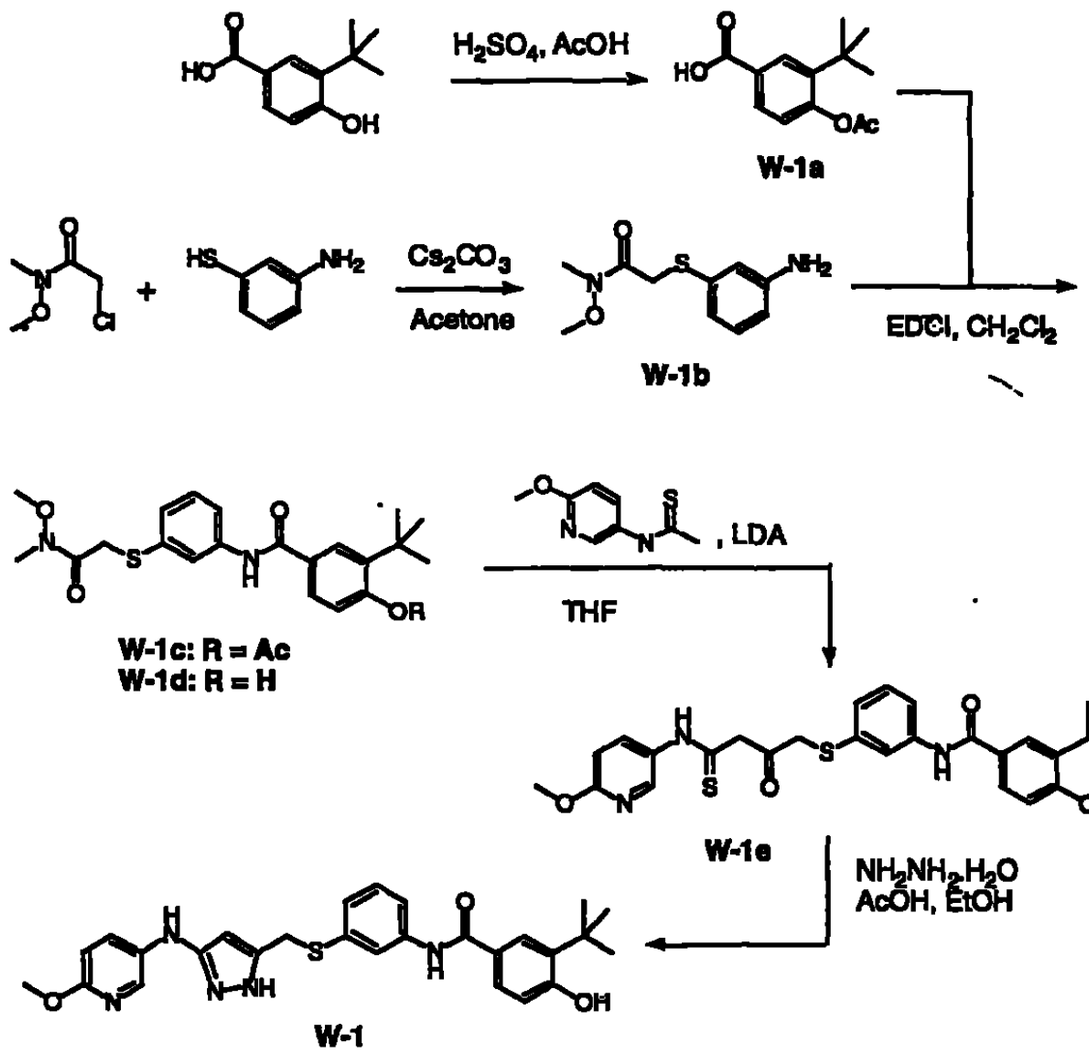




441 AMB

195

Example W-1: 3-*t*-Butyl-4-hydroxy-N-{3-[5-(6-methoxy-pyridin-3-ylamino)-2 H-pyrazol-3-ylmethylsulfanyl]-phenyl}-benzamide.



(a) A solution of 3-*t*-butyl-4-hydroxy-benzoic acid (1.0 g, 5.2 mmol, 1.0 eq) in acetic anhydride (5.0 mL) was treated with concentrated sulfuric acid (0.03 mL, 0.5 mmol, 0.1 eq). The clear reaction mixture was warmed to 90 °C. After 18 h, the resultant black solution was concentrated

under reduced pressure and treated with 1.0 M hydrochloric acid (100 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL) and the combined organic extracts were washed with water (50 mL), brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a brown solid (1.2 g). The crude product was purified by radial chromatography over silica gel using 10-20% ethyl acetate/cyclohexane with 0.1% acetic acid to give 4-acetoxy-3-*t*-butyl-benzoic acid, W-1a, as a white solid (309 mg, 26%): mp 123-125 °C; TLC Rf = 0.6 (20% ethyl acetate/cyclohexane with 0.1% acetic acid); IR (KBr) 3418 (br), 1789, 1766 cm-1; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.12 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 8.06 (dd, 1H, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 2.39 (s, 3H), 1.36 (S, 9H).

(b). A slurry of 3-mercaptoaniline (1.00 mL, 9.42 mmol), 2-chloro-N-methoxy-N-methyl-acetamide and cesium carbonate (6.12g, 18.84 mmol) in 5 mL of acetone was stirred for 18h. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (30 mL) and sat. sodium carbonate (2 x 50 mL) and the organic layer concentrated to dryness to give an amber oil. Purification by chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate (1:1) afforded 1.57g (56%) of 2-(3-aminophenylsulfanyl)-N-methoxy-N-methyl-acetamide, W-1b, as a clear oil . HPLC R_t =5.85 min; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (s, 1H), 7.08 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 6.84-6.82 (m, 2H), 6.54 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 3.82 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.22 (s, 3H).

(c) To a solution of 0.24 g (0.81 mmol) of 2-(3-amino-phenylsulfanyl)-N-methoxy-N-methyl-acetamide, W-1b, in dichloromethane (3 mL) was added 0.18 g (0.89 mmol) of 3-*t*-butyl-4-acetoxy-benzoic acid , W-1b, and EDC (0.18 g, 0.97 mmol). After 18 *h*, the reaction was partitioned between ethyl acetate (30 mL) and sat. sodium bicarbonate (2 x 20 mL) and washed with 1N HCl (2 x 20 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated to

a give yellow oil, which was purified by chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate (1:1) as eluant to afford 4-acetoxy-3-*t* -butyl-N-{3-[(methoxy-methyl-carbamoyl)-methylsulfanyl]-phenyl}benzamide, W-1c, as a colorless oil, 0.31 g (86%). HPLC R_t =13.65 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (br s, 1H), 7.94 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.75 (t, 1H, J = 1.8 Hz), 7.63 (dd, 1H, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.28-7.15 (m, 2H), 7.03 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.30 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.36 (s, 3h), 1.36 (s, 9H). LCESI: Calculated for $C_{23}H_{28}N_2O_5S$ ($M+H^+$): 445, Found: 445.

(d). To a solution of 0.30 g (0.68 mmol) of 4-acetoxy-3-*t*-Butyl-N-{3-[(methoxy-methyl-carbamoyl)-methylsulfanyl]-phenyl}benzamide, W-1c, in 7 mL of methanol/acetone/water (1:5:1) was added was potassium carbonate (0.55g, 1.35 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature and then partitioned between 1N HCl (2 x 20 mL) and ethyl acetate (30 mL). The organic dried over sodium sulfate and concentrated to give a yellow oil. Trituration with diethyl ether (2 x 5 mL) gave 0.22 g (81%) of 3-*t* -butyl-4-hydroxy-N-{3-[(methoxy-methyl-carbamoyl)-methylsulfanyl]-phenyl}benzamide, W-1d, as a white solid: HPLC Rt =13.12 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, 1H, J = 2.1Hz), 8.00 (br s, 1H), 7.85 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.74 (d, 1H, 7.8 Hz), 7.49 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.02 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.13 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 1.64 (s, 9H). LCESI: Calculated for $C_{21}H_{26}N_2O_4S$ ($M+H^+$): 403, Found: 403.

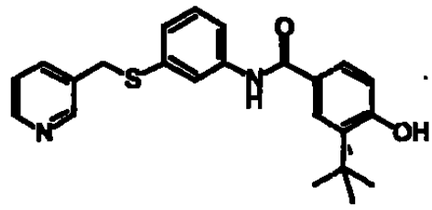
(e). To a solution of 0.24 g (1.31 mmol) of N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-thioacetamide in anhydrous THF (5 mL) at –78 °C was added dropwise 1.32 mL (2.64 mmol) of LDA (2.0 M in THF). The reaction mixture was stirred for 0.25 h at -78 °C, warmed to 0 °C for 1h, and then recooled to –78 °C. To the resulting solution was added dropwise over a 5 min period a solution

of 0.17 g (0.41 mmol) of 3-*t* -butyl-4-hydroxy-N-{3-[(methoxy-methyl-carbamoyl)-methyl-sulfanyl]-phenyl}benzamide, W-1d, in 5 mL of THF. After 1 h at 0 °C, the reaction was quenched with methanol/acetic acid (0.5 mL:0.5 mL) and then partitioned between 30 mL of ethyl acetate and sat. sodium carbonate (2 x 20 mL). The organic layer was concentrated to give a yellow oil, which was purified by chromatography on silica gel (1:1 hexane/ethyl acetate) to afford 0.22 g (96 %) of 3-*t*- Butyl-4-hydroxy-N-{3-[3-(6-methoxy-pyridin-3-ylthiocarbamoyl)-2-oxo-propylsulfanyl]-phenyl}benzamide, W-1e, as a pale yellow foam: HPLC Rt =13.12 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23-8.18 (m, 1H), 8.08-7.98 (m, 2H), 7.86-7.70 (m, 2H), 7.58-7.40 (m, 2H), 7.28-7.15 (m, 2H), 6.82-6.68 (m, 2H). 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 2.74 (s, 2H). 1.36 (s, 9H). LCESI: Calculated for $C_{27}H_{29}N_3O_4S_2$ ($M+H^+$): 524, Found: 524.

(f) To a solution of 0.18 g (0.33 mmol) of 3-*t*- butyl-4-hydroxy-N-{3-[3-(6-methoxy-pyridin-3-ylthiocarbamoyl)-2-oxo-propylsulfanyl]-phenyl}-benzamide, W-1e, in ethanol (2 mL) was added hydrazine mono-hydrate (0.25 mL, 0.50 mmol) and acetic acid 0.025 mL, 0.28 mL). After 2 h, the reaction solution was concentrated and the residue was purified by chromatography (4:1 hexane:ethyl acetate) to afford 0.11 g (62%) of 3-*t* -Butyl-4-hydroxy-N-{3-[5-(6-methoxy-pyridin-3-ylamino)-2H-pyrazol-3-ylmethylsulfanyl]-phenyl}-benzamide, W-1: HPLC Rt = 13.65 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (br s, 1H), 7.73 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H, J =8.4, 2.4 Hz), 7.44 (br s, 1H), 7.17 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.02 (d, 1H, J = 7.8Hz), 7.71 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.55 (d, 1H J = 8.7 Hz), 5.64 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.33 (s, 9H); LCESI: Calculated for $C_{27}H_{29}N_5O_3S$ ($M+H^+$): 504, Found:

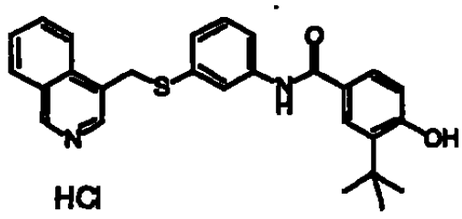
504. Anal. calc'd for $C_{27}H_{29}N_5O_3S \cdot 0.3\ CH_2Cl_2$: C, 61.97; H, 5.64; N, 13.24. Found C, 61.78; H, 5.67; N, 13.16.

Example W-2: 3-*t*-Butyl-4-hydroxy-*N*-[3-(pyridin-3-ylmethylsulfanyl)-phenyl]-benzamide



Example W-2 was prepared in a similar manner to that described for the preparation of the intermediate 3-*t* -butyl-4-hydroxy-N-{3-[(methoxy-methyl-carbamoyl)-methylsulfanyl]-phenyl}benzamide, W-1d, in example W-1, except that 3-picolyl chloride hydrochloride was used in place of 2-chloro-N-methoxy-N-methyl-acetamide in step (b): mp 95-100 °C; HPLC R_t = 14.0 min.; TLC R_f = 0.5 (5% methanol/dichloromethane); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.88 (s, 1H), 7.84-7.72 (m, 3H), 7.64 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.10 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.32 (s, 2H), 1.46 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 393 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{23}H_{24}N_2O_2S \cdot 0.5$ MTBE: C, 72.63; H, 7.16; N, 6.22; S, 7.12. Found: C, 70.40; H, 6.86; N, 6.44; S, 7.17.

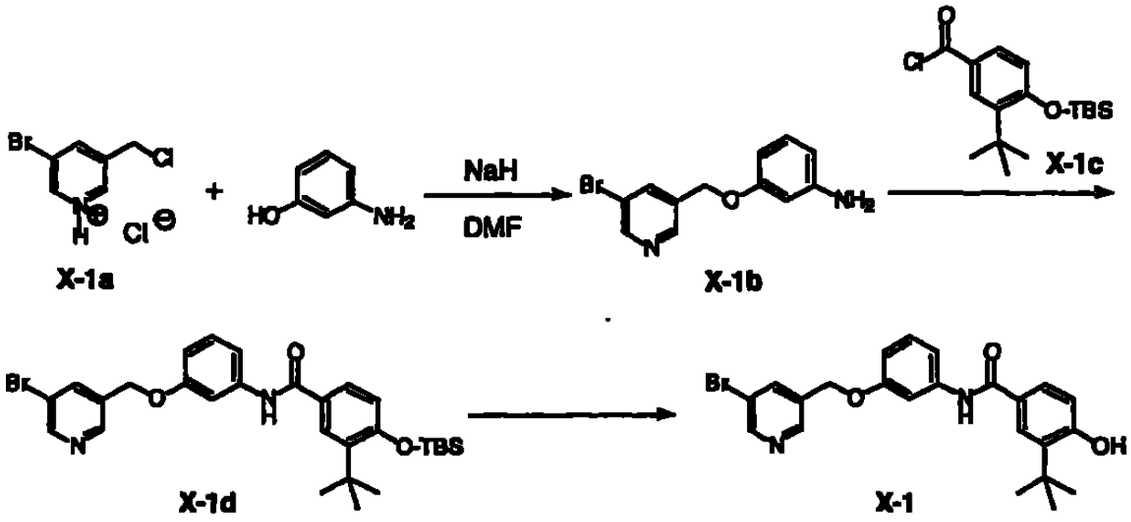
Example W-3: 3-*t*-Butyl-4-hydroxy-*N*-[3-(isoquinolin-4-ylmethylsulfanyl)-phenyl]-benzamide



HCl

Example W-3, isolated as the hydrochloride salt as described in Example K-2, was prepared in a similar manner to that described for the preparation of the intermediate 3-*t*-butyl-4-hydroxy-N-{3-[(methoxy-methyl-carbamoyl)-methylsulfanyl]-phenyl}benzamide, W-1d, in example W-1, except that 4-chloromethylisoquinoline hydrochloride, K-1c, was used in place of 2-chloro-N-methoxy-N-methyl-acetamide in step (b): mp 205-210 °C; HPLC R_t = 15.2 min.; TLC R_f = 0.4 (5% methanol/dichloromethane); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.28 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.66-8.59 (m, 3H), 8.32 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 8.11 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.95 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.83 (dd, 1H, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.41 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.02 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.95 (s, 2H), 1.52 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 443 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{27}H_{26}N_2O_2S \cdot HCl \cdot 0.2\ H_2O$: C, 66.45; H, 5.78; N, 5.743; S, 6.54. Found: C, 66.20; H, 6.23; N, 5.37; S, 6.13. .

Example X-1: *N*-[3-(5-Bromo-pyridin-3-ylmethoxy)-phenyl]-3-*t*-butyl-4-hydroxy-benzamide



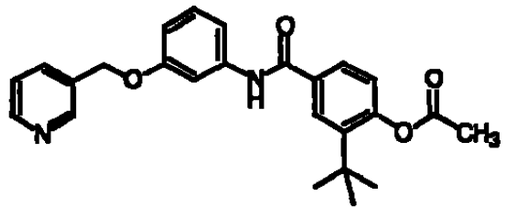
(a) To a solution of 156 mg (1.43 mmol) of 3-aminophenol in DMF at 0 °C was added 115 mg (2.86 mmol) of 60% sodium hydride dispersion in mineral oil. After 45 min, a slurry of 380 mg (1.57 mmol) of 5-bromo-3-chloromethylpyridine hydrochloride, X-1a, which was prepared from 5-bromo-3-(hydroxymethyl)pyridine (Hamel, P. et al., *J. Med. Chem.*, 40, 2866-2875 (1997)) according to the procedure described in Example K-1, step (c), in DMF was added. The reaction was allowed to slowly warm to room temperature over 3 h and then partitioned between MTBE and sat. aq. ammonium chloride. The organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated. The residue was purified by radial chromatography with a gradient of 0 to 1% methanol in 40% ethyl acetate/cyclohexane to give 318 mg of 3-(5-bromo-pyridin-3-ylmethoxy)aniline, X-1b, as a clear oil: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.64 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.10 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 6.91 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 6.17-6.22 (m, 3H), 5.10 (br s, 2H), 5.06 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 279/281 $[M + H]^+$.

(b) To a solution of 280 mg (1.0 mmol) 3-(5-bromo-pyridin-3-ylmethoxy)aniline, X-1b, in dichloromethane (10 mL) was sequentially added 326 mg (1.0 mmol) of 3-*t*-butyl-4-(*t*-butyl-dimethylsilanyloxy)-benzoyl chloride, X-1c, (Trova, M. P. et al., *J. Med. Chem.*, 36, 580-590 (1993)) and triethylamine (0.15 mL, 1.1 mmol). The resultant clear solution was stirred for 18 h at room temperature and then the solvent was removed under reduced pressure. The reaction mixture was treated with 5% sodium bicarbonate (100 mL) and extracted with 10% isopropanol/chloroform (3 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give an off-white solid (569 mg). The crude product was purified by radial chromatography over silica gel using 1-2% methanol/dichloromethane to give *N*-[3-(5-bromo-pyridin-3-

ylmethoxy)-phenyl]-3-*t*-butyl-4-(*t*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-benzamide, X-1d, as a white solid (456 mg, 80%): HPLC R_t = 20.6 min; TLC R_f = 0.8 (4% methanol/dichloromethane); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.53-8.51 (m, 2H), 8.00 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.56 (dd, 1H, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.41 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.09 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 6.78 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.60 (dd, 1H, J = 8.0, 1.6 Hz), 5.00 (s, 2H), 1.23 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.20 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 569/571 $[M + H]^+$.

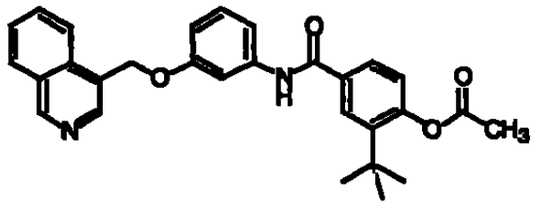
(c) To a solution of 100 mg (0.18 mmol) *N*-[3-(5-bromo-pyridin-3-ylmethoxy)-phenyl]-3-*t*-butyl-4-(*t*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-benzamide, X-1d, in THF (7 mL) at 0 °C was added a 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride in THF (0.27 mL, 0.27 mmol). The slightly yellow reaction mixture was warmed to room temperature over several hours and stirred an additional 15 h. The cloudy reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give a clear oil. The crude product was purified by radial chromatography over silica gel using 2-4% methanol/dichloromethane to give *N*-[3-(5-bromo-pyridin-3-ylmethoxy)-phenyl]-3-*t*-butyl-4-hydroxy-benzamide, X-1, as a white solid (75 mg, 91%): mp 105-111 °C; HPLC R_t = 14.7 min.; TLC R_f = 0.4 (4% methanol/dichloromethane); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.74-8.72 (m, 2H), 8.21 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.72 (dd, 1H, J = 8.3, 2.2 Hz), 7.61 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.29 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 6.91 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.79 (dd, 1H, J = 7.8, 2.1 Hz), 5.20 (s, 2H), 1.43 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 166.1, 159.5, 158.4, 150.1, 147.9, 141.2, 138.3, 135.4, 135.3, 129.7, 127.2, 127.1, 125.4, 120.5, 115.9, 113.5, 109.9, 107.2, 66.3, 34.8, 29.5; MS (ESI) *m/z* 455/457 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{23}H_{23}BrN_2O_3$: C, 60.67; H, 5.09; Br, 17.55; N, 6.15. Found: C, 60.63; H, 5.24; Br, 17.69; N, 6.01.

Example X-2: 4-Acetoxy-3-*t*-butyl-*N*-[3-(pyridin-3-ylmethoxy)phenyl]-benzamide



Example X-2 was prepared from 3-(pyridin-3-ylmethoxy)aniline, X-2a, prepared from 3-picolylchloride hydrochloride and 3-hydroxyaniline as described in Example X-1, step (a), and 4-acetoxy-3-*t*-butylbenzoic acid, W-1a, according to the procedure described in Example W-1, step (c): mp 58-62 °C; HPLC R_t = 14.4 min.; TLC R_f = 0.3 (4% methanol/dichloromethane); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 7.91-7.80 (m, 3H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.46-7.21 (m, 4H), 6.81-6.78 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.36 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 419 [M + H]$^+$. Anal. calc'd for $C_{25}H_{26}N_2O_4 \cdot 0.4\ H_2O$: C, 70.53; H, 6.35; N, 6.58. Found: C, 70.87; H, 6.28; N, 6.59.

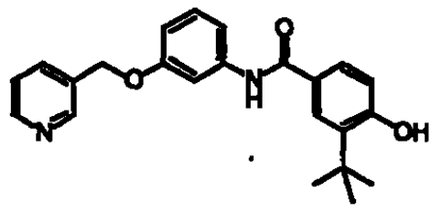
Example X-3: 4-Acetoxy-3-*t*-butyl-*N*-[3-(isoquinolin-4-ylmethoxy)phenyl]-benzamide



Example X-3 was prepared from 3-(isoquinolin-4-ylmethoxy)aniline, prepared from 4-chloromethylisoquinoline hydrochloride, K-1c, and 3-hydroxyaniline as described in Example X-1, step (a), and 4-acetoxy-3-*t*-butylbenzoic acid, W-1a, according to the procedure described in Example W-1, step (c): mp 83-86 °C; HPLC R_t = 15.6 min.; TLC R_f = 0.3 (1% methanol/dichloromethane); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.26 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.67 (s, 1H),

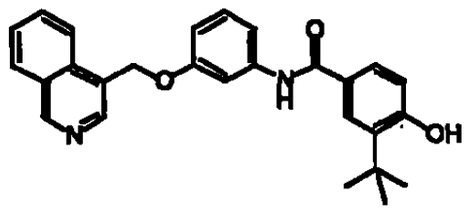
8.21 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.91-7.73 (m, 4H), 6.60 (t, 1H, J = 2.2 Hz), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.30 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.90 (dd, 1H, J = 7.6, 2.2 Hz), 5.56 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.36 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 469 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{29}H_{28}N_2O_4 \cdot 0.2\ H_2O$: C, 73.77; H, 6.06; N, 5.93. Found: C, 73.46; H, 6.38; N, 5.82.

Example X-4: 3-*t*-Butyl-4-hydroxy-*N*-[3-(pyridin-3-ylmethoxy)-phenyl]-benzamide



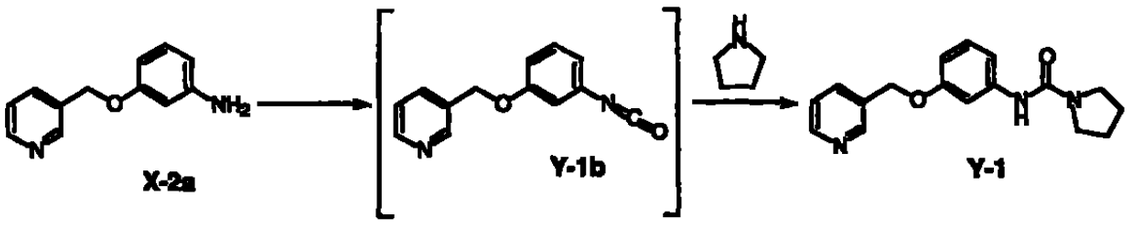
Example X-4 was prepared from 4-acetoxy-3-*t*-butyl-*N*-[3-(pyridin-3-ylmethoxy)phenyl]-benzamide, X-2, *in a manner similar to that described in* Example W-1, *step* (d): mp 104-107 °C; HPLC R_t = 13.6 min; TLC R_f = 0.5 (5% methanol/dichloromethane); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.24 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.77-6.74 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 1.40 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 166.1, 159.5, 158.6, 149.5, 149.4, 141.2, 136.0, 135.4, 133.0, 130.0, 127.2, 127.1, 125.4, 124.0, 115.9, 113.3, 109.9, 107.2, 67.2, 34.5, 29.5; MS (ESI) *m/z* 375 $[M - H]^-$. Anal. calc'd for $C_{23}H_{24}N_2O_3 \cdot 0.5$ MTBE: C, 72.83; H, 7.19; N, 6.66. Found: C, 72.61; H, 7.12; N, 6.66.

Example X-5: 3-*t*-Butyl-4-hydroxy-*N*-[3-(isoquinolin-4-ylmethoxy)-phenyl]-benzamide



Example X-5 was prepared from 4-acetoxy-3-*t*-butyl-*N*-[3-(isoquinolin-4-ylmethoxy)phenyl]-benzamide, X-3, in a manner similar to that described in Example W-1, step (d): HPLC R_t = 14.8 min; TLC R_f = 0.4 (4% methanol/dichloromethane); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.09 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.13 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.90-8.86 (m, 1H), 7.78-7.59 (m, 4H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.26 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 6.85 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 5.54 (s, 2H), 1.38 (s, 9H); HRMS (FAB) calcd for $C_{27}H_{26}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 427.2022, found 427.2020.

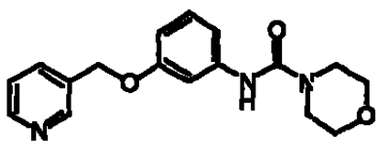
Example Y-1: 1-[3-(pyridin-3-ylmethoxy)phenylcarbamoyl]pyrrolidine



A solution of 100 mg (0.50 mmol) of 3-(pyridin-3-ylmethoxy)aniline, X-2a, and 0.076 mL (0.55 mmol) of triethylamine in 2 mL of dichloromethane was added dropwise to a solution of triphosgene (54 mg, 0.18 mmol) in 2 mL of dichloromethane. After 20 min, a solution of pyrrolidine (0.042 mL) and triethylamine (0.076 mL) in 2 mL of dichloromethane was added to the reaction mixture. After 2 h, the reaction was partitioned between dichloromethane and 5% aq. sodium bicarbonate. The organic layer was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated. The residue was purified by radial chromatography with a gradient of 0 to 2%

methanol in 1:1 ethyl acetate:cyclohexane to give 81 mg (55%) of 1-[3-(pyridin-3-ylmethoxy)-phenylcarbamoyl]pyrrolidine, Y-1, as a white solid: mp 138-140 °C; HPLC R_t = 9.7 min.; TLC R_f = 0.3 (5% methanol/dichloromethane); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.54 (dd, 1H, J = 4.7, 1.5 Hz), 8.08 (s, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.61-6.58 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.40-3.31 (m, 4H), 1.87-1.83 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 158.5, 154.1, 149.4, 149.3, 142.3, 135.9, 133.1, 129.4, 123.9, 112.4, 108.0, 106.3, 67.1, 46.0, 25.4; MS (ESI) m/z 298 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{17}H_{19}N_3O_2$: C, 68.67; H, 6.44; N, 14.13. Found: C, 68.41; H, 6.50; N, 13.89.

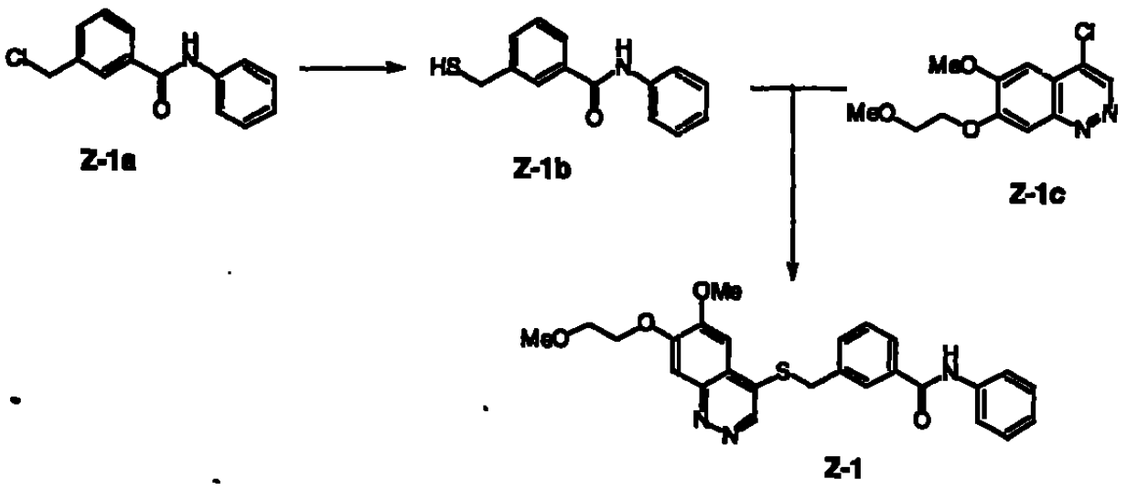
Example Y-2: 4-[3-(pyridin-3-ylmethoxy)phenylcarbamoyl]morpholine



Y-2

Example Y-2 was prepared in a manner similar to that described in Example Y-1, except that morpholine was used in place of pyrrolidine: mp 58-62 °C; HPLC R_t = 8.7 min.; TLC R_f = 0.3 (5% methanol/methylene chloride); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.84 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 8.63 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.16 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.65-6.63 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.60 (t, 4H, J = 4.5 Hz), 3.42 (t, 4H, J = 4.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 157.7, 155.0, 143.8, 141.9, 141.1, 136.9, 129.2, 126.8, 112.6, 108.0, 106.2, 66.0, 65.4, 44.2; MS (ESI) m/z 314 $[M + H]^+$. Anal. calc'd for $C_{17}H_{19}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 0.3\ H_2O$: C, 57.48; H, 5.85; Cl, 9.98; N, 11.83. Found: C, 57.05; H, 5.83; Cl, 9.99; N, 11.50.

Example Z-1: 3-[(6-Methoxy-7-(2-methoxyethoxy)cinnolin-4-yl]sulfanylmethyl]-*N*-phenyl-benzamide



(a) To a solution of 0.30 g (1.33 mmol) of 3-(chloromethyl)-*N*-phenylbenzamide, Z-1a, which prepared in a manner similar to that described in Example A-1, step (a), in 6 mL of ethanol was added 0.20 g (2.65 mmol) of thiourea, and the mixture was heated to 80 °C. After 3 h, 1.0 mL (3 mmol) of 2N aq. sodium hydroxide was added, and heating at 80 °C was continued. After an additional 2.5 h, the reaction was cooled to room temperature and 10 mL of water was added. The mixture was extracted with ethyl acetate, and the aqueous layer was neutralized with 1N aq. HCl and extracted again with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with a gradient of 15% to 30% ethyl acetate in hexane, to provide 174 mg of 3-(mercaptomethyl)-*N*-phenylbenzamide, Z-1b: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.40, (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 3.80 (d, 2H), 1.83 (t, 1H).

(b) To a solution of 50 mg (0.186 mmol) of 4-chloro-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)cinnoline, Z-1c, (PCT application WO 97/34876, p.51) and 42.5 mg (0.189 mmol) of 3-(mercaptomethyl)-N-phenylbenzamide, Z-1b, in 1.2 mL of isopropanol was added 12.3 mg of potassium hydroxide in 1.2 mL of ethanol. The mixture was heated to 40 °C for 45 min, then cooled to room temperature. The precipitate was collected by filtration and air-dried to give 44.7 mg (47%) of 3-[{6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)cinnolin-4-yl}sulfanylmethyl]-*N*-phenyl-benzamide, Z-1: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ10.29 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.76 (m, 4H), 7.54 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.32 (s, 3H). MSESI$^{(+)}$: M+H$^+$ 476, M+Na$^+$ 498, M+K$^+$ 514.

The exemplary compounds described above may be tested for their activity as described below.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

BIOLOGICAL TESTING: ENZYME ASSAYS

The stimulation of cell proliferation by growth factors such as VEFG, FGF, and others is dependent upon their induction of autophosphorylation of each of their respective receptor's tyrosine kinases. Therefore, the ability of a protein kinase inhibitor to block cellular proliferation induced by these growth factors is directly correlated with its ability to block receptor autophosphorylation. To measure the protein kinase inhibition activity of the compounds, the following constructs were devised.

VEGF-R2 Construct for Assay: A construct (VEGF-R2Δ50) of the cytosolic domain of human vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGF-R2) lacking the 50 central residues of the 68 residues of the kinase insert domain was expressed in a baculovirus/insect cell system. Of the 1356 residues of full-length VEGF-R2, VEGF-R2Δ50 contains residues 806-939 and

990-1171, and also one point mutation (E990V) within the kinase insert domain relative to wild-type VEGF-R2. Autophosphorylation of the purified construct was performed by incubation of the enzyme at a concentration of 4 μM in the presence of 3 mM ATP and 40 mM $MgCl_2$ in 100 mM Hepes, pH 7.5, containing 5% glycerol and 5 mM DTT, at 4 °C for 2 h. After autophosphorylation, this construct has been shown to possess catalytic activity essentially equivalent to the wild-type autophosphorylated kinase domain construct. See Parast et al., *Biochemistry*, 37, 16788-16801 (1998).

FGF-R1 Construct for Assay: The intracellular kinase domain of human FGF-R1 was expressed using the baculovirus vector expression system starting from the endogenous methionine residue 456 to glutamate 766, according to the residue numbering system of Mohammadi et al., *Mol. Cell. Biol.*, 16, 977-989 (1996). In addition, the construct also has the following 3 amino acid substitutions: L457V, C488A, and C584S.

LCK Construct for Assay: The LCK tyrosine kinase was expressed in insect cells as an N-terminal deletion starting from amino acid residue 223 to the end of the protein at residue 509, with the following two amino acid substitutions at the N-terminus: P233M and C224D.

CHK-1 Construct for Assay: C-terminally His-tagged full-length human CHK-1 (FL-CHK-1) was expressed using the baculovirus/insect cell system. It contains 6 histidine residues (6 x His-tag) at the C-terminus of the 476 amino acid human CHK-1. The protein was purified by conventional chromatographic techniques.

CDK2/Cyclin A Construct for Assay: CDK2 was purified using published methodology (Rosenblatt et al., *J. Mol. Biol.*, 230, 1317-1319 (1993)) from insect cells that had been infected with a baculovirus expression vector. Cyclin A was purified from *E. coli* cells expressing full-

length recombinant-cyclin A, and a truncated cyclin A construct was generated by limited proteolysis and purified as described previously (Jeffrey et al., *Nature*, 376, 313-320 (1995)).

CDK4/Cyclin D Construct for Assay: A complex of human CDK4 and cyclin D3, or a complex of cyclin D1 and a fusion protein of human CDK4 and glutathione-S-transferase (GST-CDK4), was purified using traditional biochemical chromatographic techniques from insect cells that had been co-infected with the corresponding baculovirus expression vectors.

TEK Construct for Assay: The intracellular kinase domain (residues 775 to 1124, with methionine added at the N-terminus) of human TEK/Tie-2 was expressed using the baculovirus vector expression system. For assay purposes, the enzyme was autophosphorylated prior to use by incubation overnight at 4 °C, at 10 μM enzyme concentration, with 4 mM ATP, 40 mM $MgCl_2$, and 5 mM DTT in 200 mM Hepes buffer at ph 7.5, in 90:10 water:glycerol.

VEGF-R2 Assay

Coupled Spectrophotometric (FLVK-P) Assay

The production of ADP from ATP that accompanies phosphoryl transfer was coupled to oxidation of NADH using phosphoenolpyruvate (PEP) and a system having pyruvate kinase (PK) and lactic dehydrogenase (LDH). The oxidation of NADH was monitored by following the decrease of absorbance at 340 nm ($\epsilon_{340} = 6.22\ cm^{-1}\ mM^{-1}$) using a Beckman DU 650 spectrophotometer. Assay conditions for phosphorylated VEGF-R2Δ50 (indicated as FLVK-P in the tables below) were the following: 1 mM PEP; 250 μM NADH; 50 units of LDH/mL; 20 units of PK/mL; 5 mM DTT; 5.1 mM poly(E_4Y_1); 1 mM ATP; and 25 mM $MgCl_2$ in 200 mM Hepes, pH 7.5. Assay conditions for unphosphorylated VEGF-R2Δ50 (indicated as FLVK in the tables) were the following: 1 mM PEP; 250 μM NADH; 50 units of LDH/mL; 20 units of

PK/mL; 5 mM DTT; 20 mM poly(E_4Y_1); 3 mM ATP; and 60 mM $MgCl_2$ and 2 mM $MnCl_2$ in 200 mM Hepes, pH 7.5. Assays were initiated with 5 to 40 nM of enzyme. K_i values were determined by measuring enzyme activity in the presence of varying concentrations of test compounds. The data were analyzed using Enzyme Kinetic and Kaleidagraph software.

ELISA Assay

Formation of phosphogastrin was monitored using biotinylated gastrin peptide (1-17) as substrate. Biotinylated phosphogastrin was immobilized using streptavidin coated 96-well microtiter plates followed by detection using anti-phosphotyrosine-antibody conjugated to horseradish peroxidase. The activity of horseradish peroxidase was monitored using 2,2'-azino-di-[3-ethylbenzathiazoline sulfonate(6)] diammonium salt (ABTS). Typical assay solutions contained: 2 μM biotinylated gastrin peptide; 5 mM DTT; 20 μM ATP; 26 mM $MgCl_2$; and 2 mM $MnCl_2$ in 200 mM Hepes, pH 7.5. The assay was initiated with 0.8 nM of phosphorylated VEGF-R2Δ50. Horseradish peroxidase activity was assayed using ABTS, 10 mM. The horseradish peroxidase reaction was quenched by addition of acid (H_2SO_4), followed by absorbance reading at 405 nm. K_i values were determined by measuring enzyme activity in the presence of varying concentrations of test compounds. The data were analyzed using Enzyme Kinetic and Kaleidagraph software.

FGF-R Assay

The spectrophotometric assay was carried out as described above for VEGF-R2, except for the following changes in concentration: FGF-R = 50 nM, ATP = 2 mM, and poly(E4Y1)=15 mM.

959 dep

LCK Assay

The spectrophotometric assay was carried out as described above for VEGF-R2, except for the following changes in concentration: LCK = 60 nM, $MgCl_2$ = 40 nM, poly(E4Y1) = 20 mM.

CHK-1 Assay

The production of ADP from ATP that accompanies phosphoryl transfer to the synthetic substrate peptide Syntide-2 (PLARTLSVAGLPGKK) was coupled to oxidation of NADH using phosphoenolpyruvate (PEP) through the actions of pyruvate kinase (PK) and lactic dehydrogenase (LDH). The oxidation of NADH was monitored by following the decrease of absorbance at 340 nm (ϵ340=6.22 cm^{-1} mM^{-1}) using a HP8452 spectrophotometer. Typical reaction solutions contained: 4 mN PEP; 0.15 mM NADH; 28 units of LDH/ml; 16 units of PK/ml; 3 mM DTT; 0.125 mM Syntide-2; 0.15 mM ATP; 25 mM $MgCl_2$ in 50 mM TRIS, pH 7.5; and 400 mM NaCl. Assays were initiated with 10 nM of FL-CHK-1. K_i values were determined by measuring initial enzyme activity in the presence of varying concentrations of test compounds. The data were analyzed using Enzyme Kinetic and Kaleidagraph software.

CDK2/Cyclin A and CDK4/Cyclin D Assays

Cyclin-dependent kinase activity was measured by quantifying the enzyme-catalyzed, time-dependent incorporation of radioactive phosphate from [^{32}P]ATP into a recombinant fragment of the retinoblastoma protein. Unless noted otherwise, assays were performed in 96-well plates in a total volume of 50 µL, in the presence of 10 mM HEPES (N-[2-hydroxyethyl]piperazine-N'-[2-ethanesulfonic acid]) (pH 7.4), 10 mM $MgCl_2$, 25 µM adenosine triphosphate (ATP), 1 mg/mL ovalbumin, 5 µg/mL leupeptin, 1 mM dithiothreitol, 10 mM β-

glycerophosphate, 0.1 mM sodium vanadate, 1 mM sodium fluoride, 2.5 mM ethylene glycol-bis(β-aminoethyl ether)-N,N,N'N'-tetraacetic acid (EGTA), 2% (v/v) dimethylsulfoxide, and 0.03 - 0.2 μCi [^{32}P]ATP. The substrate (0.3-0.5 μg) was purified recombinant retinoblastoma protein fragment (Rb) (residues 386-928 of the native retinoblastoma protein; 62.3 kDa, containing the majority of the phosphorylation sites found in the native 106-kDa protein, as well as a tag of six histidine residues for ease of purification). Reactions were initiated with CDK2 (150 nM CDK2/Cyclin A complex) or CDK4 (50 nM CDK4/Cyclin D3 complex), incubated at 30°C, and terminated after 20 minutes by the addition of ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) to 250 mM. The phosphorylated substrate was then captured on a nitrocellulose membrane using a 96-well filtration manifold, and unincorporated radioactivity was removed by repeated washing with 0.85% phosphoric acid. Radioactivity was quantified by exposing the dried nitrocellulose membranes to a phosphorimager. Apparent K_i values were measured by assaying enzyme activity in the presence of different compound concentrations and subtracting the background radioactivity measured in the absence of enzyme. The kinetic parameters (kcat, Km for ATP) were measured for each enzyme under the usual assay conditions by determining the dependence of initial rates on ATP concentration. The data were fit to an equation for competitive inhibition using Kaleidagraph (Synergy Software), or were fit to an equation for competitive tight-binding inhibition using the software KineTic (BioKin, Ltd.). Measured K_i values for known inhibitors against CDK4 and CDK2 agreed with published IC_{50} values. The specific activity of CDK4 was the same whether complexed to full-length cyclin D3 or the truncated Cyclin D3 construct; both complexes also yielded very similar K_i values for selected inhibitors.

TEK/Tie-2 Assay

The spectrophotometric assay was carried out as described above for VEGF-R2, except for the following changes in concentration: TEK/Tie-2 = 200 nM, $MgCl_2$ = 40 mM, and ATP = 2 mM.

HUVEC Proliferation Assay

This assay determines the ability of a test compound to inhibit the growth factor-stimulated proliferation of human umbilical vein endothelial cells ("HUVEC"). HUVEC cells (passage 3-4, Clonetics, Corp.) were thawed into EGM2 culture medium (Clonetics Corp) in T75 flasks. Fresh EGM2 medium was added to the flasks 24 hours later. Four or five days later, cells were exposed to another culture medium (F12K medium supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS), 60 µg/ml endothelial cell growth supplement (ECGS), and 0.1 mg/ml heparin). Exponentially-growing HUVEC cells were used in experiments thereafter. Ten to twelve thousand HUVEC cells were plated in 96-well dishes in 100 µl of rich, culture medium (described above). The cells were allowed to attach for 24 hours in this medium. The medium was then removed by aspiration and 105 µl of starvation media (F12K+1% FBS) was added to each well. After 24 hours, 15 µl of test agent dissolved in 1% DMSO in starvation medium or this vehicle alone was added into each treatment well; the final DMSO concentration was 0.1%. One hour later, 30 µl of VEGF (30 ng/ml) in starvation media was added to all wells except those containing untreated controls; the final VEGF concentration was 6 ng/ml. Cellular proliferation was quantified 72 hours later by MTT dye reduction, at which time cells were exposed for 4 hours MTT (Promega Corp.).

Dye reduction was stopped by addition of a stop solution (Promega Corp.) and absorbance at 595 λ was determined on a 96-well spectrophotometer plate reader.

Cancer Cell Proliferation (MV522) Assay

The protocol for assessing cellular proliferation in cancer cells is similar to that used for assessments in HUVEC cells. Two thousand lung cancer cells (line MV522, acquired from American Tissue Cultural Collection) were seeded in growth media (RPMI1640 medium supplemented with 2 mM glutamine and 10% FBS). Cells are allowed to attach for 1 day prior to addition of test agents and /or vehicles. Cells are treated simultaneously with the same test agents used in the HUVEC assay. Cellular proliferation is quantified by MTT dye reduction assay 72 hours after exposure to test agents. The total length of the assay is 4 days vs. 5 for HUVEC cells because MV522 cells are not exposed to starvation medium.

The results of the testing of the compounds using various assays are summarized in the table below, where a notation of "% @" indicates the percent inhibition at the stated concentration, "NI" indicates no inhibition, and "slow-binding kinetics" indicates that curvature in the progress curves in the enzyme assay precluded the determination of rates.

Example #	FLVK-P Ki(nM)	FLVK Ki (nM)	LCK-P Ki (nM)	CHK-1 Ki (nM)	FGR-P Ki (nM)	CDK2 Ki (nM)	CDK4 Ki (nM)	HUVEC IC50 (uM)	Huvec+ Albumin IC50 (nM)	MV522 IC50 (μM)	TEK-P (μM)
A-1	785										
A-2	100 μM										
A-3	32	4.5						240		>10	
A-4	13000										
A-5	8.64	1	37% @ 5 μM					270		>10	
A-6	1050										
A-7	26							>700			
A-8	3.36	1.9						740		>10	
B-1	111	25			87,000						
B-10	NI @ 300 μM (ELISA)										
B-11	NI @ 300 μM (ELISA)										
B-12	28							530		>10	
B-13	NI @ 1 mM (ELISA)										
B-14	NI @ 490 μM (ELISA)										
B-15	15.7							120		>10	
B-16	15		9% @ 1 μM					370		>10	
B-17	6.95							>700		>10	
B-18	5.84							130		>10	
B-19	42% @ 1 μM										
B-2	1820										
B-20	26										
B-21	208										
B-22	32% @ 1 μM										
B-23	17% @ 1 μM										
B-24	37										

B-25	26% @ 1 μM										
B-3	406										
B-4	35000										
B-5	11000										
B-6	62% @ 10μM (ELISA)										
B-7	3310										
B-8	NI @ 1 mM (ELISA)										
B-9	17000										
C-1	NI @ 1 mM (ELISA)										
C-2	NI @ 50 μM (ELISA)										
C-3	NI @ 5 μM (ELISA)										
D-1	28							520		>10	
D-2	1640										
D-3	133										
E-1	2.21	1.4	85% @ 5 μM		36% @ 5 μM	23% @ 100 μM	40% @ 100 μM	170	>1000	>10	
E-2	4.79	0.95				>100 μM	>100 μM	55		>10	
F-1	2.36		22% @ 1 μM		11% @ 1 μM			710		>10	
F-2	14.7							650		>10	
F-3	1.01	0.31	84% @ 1 μM		83% @ 1 μM			10		>10	
F-4	slow-binding kinetics	slow-binding kinetics	19% @ 1 μM		18% @ 1 μM			63		2.6	
F-5		0.86	84% @ 1 μM		69% @ 1 μM			4.1	17	1.4	56% @ 1 μM
G-1	0.592		90		81% @ 1 μM			10	435	>10	
G-10	2.6	3	48% @ 1 μM		33% @ 1 μM			5.7	180	5.1	
G-11	0.17	0.11	2.5	7% @ 1 μM	19	NI @ 1 μM	16% @ 1 μM	4.4	64	5.6	
G-2	1.78							120		>10	

G-3	0.197		11.2		91% @ 1 μM			9.8	280	>10	
G-4	0.79	0.1	72		77% @ 1 μM			16		>10	
G-5	1.86	0.35	69		68% @ 1 μM			8.4		>10	
G-6	1.98		65		74% @ 1 μM			12	59	10	
G-7	0.65	0.25	27		23			17	190	>10	14% @ 1 μM
G-8	0.73	0.035	5.8		20			12	114	8.7	62% @ 1 μM
G-9		2.5									
H-1	1.19	0.19	41% @ 1 μM		83% @ 1 μM			27		>10	
I-1	8.84							220		>10	
I-2	16% @ 1 μM										
J-1		1.6	38% @ 1 μM		61% @ 1 μM			37			
J-2		0.68	10.5		57			26	180	>10	17% @ 1 μM
J-3		0.92	44% @ 1 μM		54% @ 1 μM			50			
K-1	1.46	1.6	59		79% @ 1 μM			40	>1000	10	
K-10	2.19	0.23	57.7	8% @ 1 μM	26	12% @ 1 μM	17% @ 1 μM	12		4.6	
K-11	3.49		82% @ 1 μM		59% @ 1 μM			37		8.1	
K-12	2.96		48% @ 1 μM		70% @ 1 μM			27		4.7	
K-2	138										
K-3	1.66	3.4		26,000	NI @ 150 μM			430		>10	
K-4	64							380		>10	
K-5	1270										
K-6	200				NI @ 1 mM						
K-7	122										
K-8	707										
K-9	109	10			NI @ 600 μM						
L-1		3% @ 50 nM									
M-1	52										
N-1	3.74	1.3	160	10% @ 1 μM	12% @ 1 μM	18% @ 1 μM	19% @ 1 μM	38	>1000	>10	

0017705 012100

N-2		8% @ 50 nM						>100		>10	
O-1		5.5						>300		<3	
O-2		13% @ 50 nM									
O-3		5.8									
P-1	4% @ 50 nM										
Q-1	17% @ 50 nM							100-300			
R-1	49% @ 50 nM										
R-10	12.1	6.9	23% @ 1 μM					28		>10	
R-11		slow-binding 59% @ 50 nM	59% @ 1 μM		30% @ 1 μM			31			
R-12		4.4	45% @ 1 μM		62% @ 1μM			15		5.9	
R-13		16.5	5% @ 1 μM		7% @ 1 μM			19	120	1.8	
R-14		3.4	87% @ 1 μM		96% @ 1 μM			14	345	5.7	
R-15		8.8	26% @ 1 μM		41% @ 1 μM			36	130	3.1	
R-16		2.3						13		5.6	
R-17		7.4						32			
R-18		3.1						18		>10	
R-19		13.9						64		1.7	
R-2	2.53							110		0.43	
R-20		19% @ 50 nM						155		2.6	
R-3	67% @ 5 μM							50		9.7	
R-4	9.93	2.4	28% @ 1 μM					88		9.9	
R-5	11.2	1.7						89		10	
R-6	16% @ 5 μM										
R-7	325										
R-8	4% @ 5 μM										
R-9	9% @ 1 μM										
S-1	2% @ 1 μM										

0012700659 0012100

S-2	28% @ 1 μM										
S-3	8.7	0.76						180			
S-4	20% @ 50 nM							>300			
S-5	4.2							>300			
S-6	6% @ 50 nM										
S-7		19% @ 50 nM						>300			
S-8		1.4									
T-1	13.6										
U-1	68										
U-2	12.4							100		>10	
V-1		2									
V-2	13							180		10	
V-3	42% @ 1 μM										
V-4		0.045	22% @ 1 μM		37% @ 1 μM			27	>1000		40% @ 1 μM
V-5		1.4									
V-6		12% @ 50 nM									
V-7		2.6									
V-8		0% @ 50 nM									
V-9		22									
V-10		16% @ 50 μM									
V-11		18% @ 50 nM									
V-12		18% @ 50 nM									
V-13		17% @ 50 nM									
W-1		0.12	88% @ 1 μM		67% @ 1 μM			23			
W-2		1.5	19% @ 1 μM		18% @ 1 μM			120			
W-3		0.7	65% @ 1 μM		56% @ 1 μM			220			
X-1		1.5	59% @ 1 μM		28% @ 1 μM			27	330		
X-2		9.1									

X-3		2.2						30-100		4.6	
X-4		4.1	11% @ 1 μM		11% @ 1 μM			71	>1000	6.1	
X-5		1.3						29		3.7	
Y-1		6% @ 50 nM						>700			
Y-2		NI @ 50 nM									
Z-1	NI @ 5 μM										

The exemplary compounds described above may be formulated into pharmaceutical compositions according to the following general examples.

Example 1: Parenteral Composition

To prepare a parenteral pharmaceutical composition suitable for administration by injection, 100 mg of a water-soluble salt of a compound of Formula I is dissolved in DMSO and then mixed with 10 mL of 0.9% sterile saline. The mixture is incorporated into a dosage unit form suitable for administration by injection.

Example 2: Oral Composition

To prepare a pharmaceutical composition for oral delivery, 100 mg of a compound of Formula I is mixed with 750 mg of lactose. The mixture is incorporated into an oral dosage unit for, such as a hard gelatin capsule, which is suitable for oral administration.

It is to be understood that the foregoing description is exemplary and explanatory in nature, and is intended to illustrate the invention and its preferred embodiments. Through routine experimentation, the artisan will recognize apparent modifications and variations that may be made without departing from the spirit of the invention. Thus, the invention is

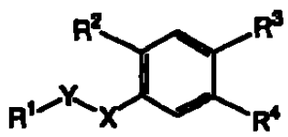
intended to be defined not by the above description, but by the following claims and their equivalents.

UNITED 05027609

CLAIMS

What is claimed is:

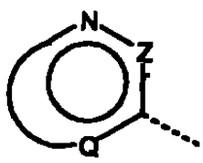
1. A compound of the Formula I:



I

wherein:

R^1 is a moiety of the formula



where

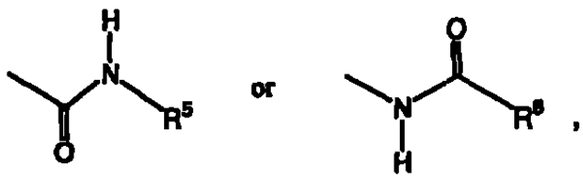
Z is CH or NH, and Q is a moiety such that R^1 is a substituted or unsubstituted monocyclic or bicyclic heteroaryl which has at least two carbon atoms in the heteroaryl ring system;

X is selected from CH_2, O, S, and NH;

Y is selected from CH_2, O, and S, provided that at least one of X and Y is CH_2, or X and Y together with the bond there-between form a cyclopropyl;

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, methyl, halogen, trifluoromethyl, and cyano; and

R^4 is

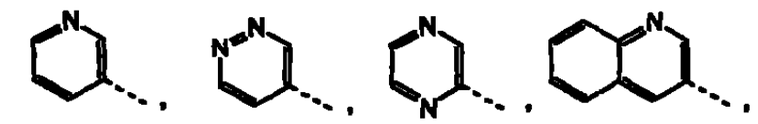


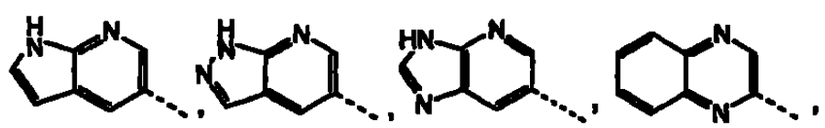
where R^3 is a substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, O-R^7, NR^8R^9, C_1-C_6 alkyl, or monocyclic heterocycloalkyl group, R^6 is a substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, O-R^7, $C(O)R^7$, NR^8R^9, C_1-C_6 alkyl, or monocyclic heterocycloalkyl group, where R^7 is a substituted or unsubstituted alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl, R^8 is hydrogen or a substituted or unsubstituted alkyl, and R^9 is a substituted or unsubstituted alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl;

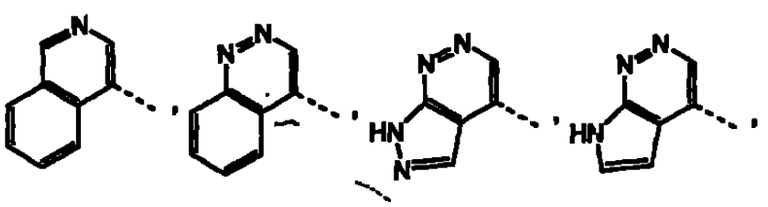
or a pharmaceutically acceptable prodrug, pharmaceutically active metabolite, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound of Formula I, wherein:

R^1 is a substituted or unsubstituted heteroaryl group selected from:







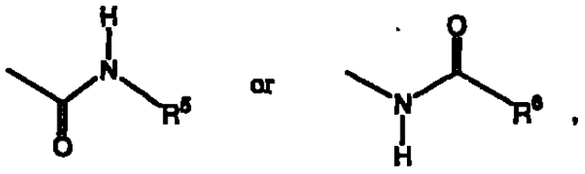


X is selected from CH_2, O, and S;

Y is selected from CH_2 and S, provided that at least one of X and Y is CH_2;

R^3 and R^3 are independently selected from hydrogen, methyl, fluorine, and chlorine, and

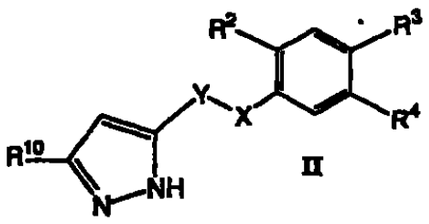
R^4 is



where R^5 is a substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, O-R^7, NR^8R^9, C_1-C_6 alkyl, or monocyclic heterocycloalkyl group, R^6 is a substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, O-R^7, $C(O)R^7$, NR^8R^9, C_1-C_6 alkyl, or monocyclic heterocycloalkyl group, where R^7 is a substituted or unsubstituted alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl, R^8 is hydrogen or a substituted or unsubstituted alkyl, and R^9 is a substituted or unsubstituted alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl;

or a pharmaceutically acceptable prodrug, pharmaceutically active metabolite, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A compound of the Formula II:



II

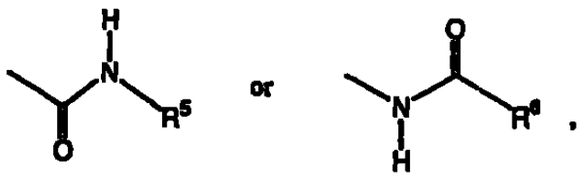
wherein:

X is selected from CH_2, O, and S;

Y is selected from CH_2 and S, provided that at least one of X and Y is CH_2;

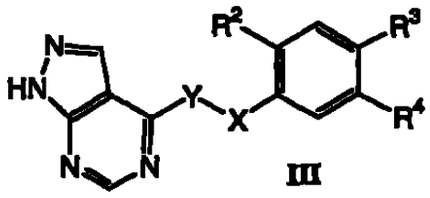
R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, methyl, fluorine, and chlorine;

R^4 is



where R^1 and R^4 are each independently a substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl; and R^{10} is a substituted or unsubstituted alkenyl, aryl, heteroaryl, or HNR^9, where R^9 is a substituted or unsubstituted alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl; or a pharmaceutically acceptable prodrug, pharmaceutically active metabolite, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. A compound of the Formula III:



III

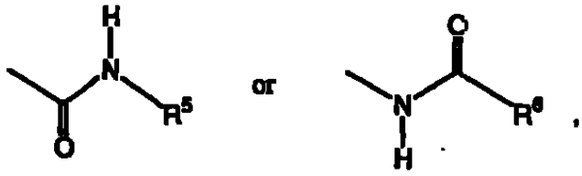
wherein:

X is selected from CH_2, O, S, and NH;

Y is selected from CH_2, O, and S, provided that at least one of X and Y is CH_2, or X and Y together with the bond there-between form a cyclopropyl;

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, methyl, halogen, trifluoromethyl, and cyano; and

R^4 is



where R^5 is a substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, O-R^7, NR^8R^9, C_1-C_6 alkyl, or monocyclic heterocycloalkyl group, R^6 is a substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, O-R^7, $C(O)R^7$, NR^8R^9, C_1-C_6 alkyl, or monocyclic heterocycloalkyl group, where R^7 is a substituted or unsubstituted alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl, R^8 is hydrogen or a substituted or unsubstituted alkyl, and R^9 is a substituted or unsubstituted alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl;

or a pharmaceutically acceptable prodrug, pharmaceutically active metabolite, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

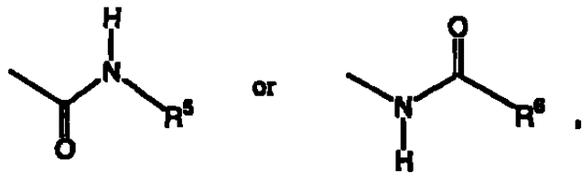
5. A compound according to claim 4, wherein:

X is selected from CH_2, O, and S;

Y is selected from CH_2 and S, provided that at least one of X and Y is CH_2;

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, methyl, fluorine, and chlorine; and

R^4 is



where R^5 and R^6 are each independently a substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl.

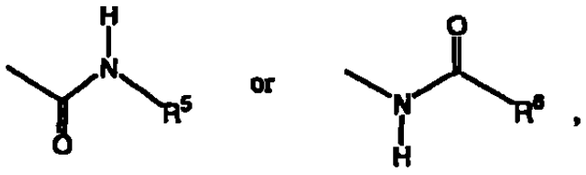
6. A compound according to claim 5, wherein:

X is CH_2;

Y is S;

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, methyl, fluorine, and chlorine; and

R^4 is



where R^5 and R^6 are each independently a substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl.

7. A pharmaceutical composition comprising:

(a) a therapeutically effective amount of a compound, pharmaceutically acceptable prodrug, pharmaceutically active metabolite, or pharmaceutically acceptable salt of claim 1; and

(b) a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or vehicle therefor.

8. A method of treating a mammalian disease condition mediated by protein kinase activity, comprising administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound, pharmaceutically acceptable prodrug, pharmaceutically active metabolite, or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 1.

9. A method according to claim 8, wherein the mammalian disease condition is associated with tumor growth, cell proliferation, or angiogenesis.

10. A method of modulating or inhibiting the activity of a protein kinase receptor, comprising contacting the kinase receptor with an effective amount of a compound, pharmaceutically acceptable prodrug, pharmaceutically active metabolite, or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 1.

11. A method according to claim 10, wherein the protein kinase receptor is a VEGF receptor.

478 424

ABSTRACT

Amide compounds that modulate and/or inhibit the activity of certain protein kinases are described. These compounds and pharmaceutical compositions containing them are capable of mediating tyrosine kinase signal transduction in order to modulate and/or inhibit unwanted cell proliferation. The invention is also directed to the therapeutic or prophylactic use of pharmaceutical compositions containing such compounds, and to methods of treating cancer as well as other disease states associated with unwanted angiogenesis and/or cellular proliferation, such as diabetic retinopathy, neovascular glaucoma, rheumatoid arthritis, and psoriasis, by administering effective amounts of such compounds.

60427059 "00220

Registro Legal No. 0073-60-US

SOLICITUD PROVISIONAL DE DERECHO DE PATENTE DE EE.UU.

Para

COMPUESTOS DE AMIDA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA INHIBIR PROTEINQUINASAS, Y SU MODO DE EMPLEO

Inventores: Steven Lee Bender

Dilip Bhumralkar

Michael Raymond Collins

Stephan James Cripps

Judith Gail Deal

Lei Jia

Mitchell David Nambu

Cynthia Louise Palmer

Zhengwei Peng

Michael David Varney

Agouron Pharmaceuticals, Inc.
(Una empresa Pfizer)
10350 North Torrey Pines Road
La Jolla, California 92037

Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional de los EE.UU. No. de Serie 60/177.059, registrada el 21 de enero de 2000, el contenido de la cual se incorpora como referencia en el presente documento.

ALCANCE DE LA INVENCIÓN

Esta invención está dirigida a compuestos amida que regulan o inhiben la actividad de ciertas proteinquinasas, y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos. El invento también está dirigido a la utilización terapéutica o profiláctica de tales compuestos y composiciones, y a los métodos para tratar el cáncer y otras enfermedades asociadas con angiogénesis indeseada o proliferación celular, por medio de la administración de cantidades eficaces de tales compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las proteinquinasas son una familia de enzimas que catalizan la fosforilación del grupo hidroxilo de residuos proteínicos específicos de la tirosina, serina o treonina. Típicamente, tal fosforilación altera enormemente la función de la proteína y, por lo tanto, las proteinquinasas son cruciales para la regulación de una amplia variedad de procesos celulares, incluyendo el metabolismo, proliferación celular, diferenciación y supervivencia de las células. De las muchas variadas funciones celulares para las que se sabe que la actividad de las proteinquinasas es necesaria, algunos procesos representan objetivos deseables para la intervención terapéutica en ciertos estados de enfermedad. Dos ejemplos son la angiogénesis y el control del ciclo celular, donde las proteinquinasas juegan un papel principal; estos procesos son esenciales para el crecimiento de tumores sólidos así como para otras enfermedades.

La angiogénesis es el mecanismo por el cual se forman nuevos capilares a partir

de vasos sanguíneos existentes. Cuando es necesario, el sistema vascular tiene la capacidad de producir nuevas redes capilares para mantener funcionalidad apropiada de los tejidos y órganos. En los adultos, sin embargo, la angiogénesis es relativamente limitada, y ocurre sólo durante el proceso de cicatrización de heridas y neovascularización del endometrio durante la menstruación. Véase Mernmies, J., Parada, L.F., Henkemeyer, M., *Cell Growth and Differentiation* 8, 3-10 (1997). Por otra parte, la angiogénesis indeseada es una señal de varias otras enfermedades, como retinopatía, psoriasis, artritis reumatoide, degeneración macular por la edad, y cáncer (tumores sólidos). Folkman, *Nature Med.*, 1, 27-31 (1995). Las proteinquinasas, las que se sabe están involucradas en el proceso angiogénico, incluyen tres miembros del factor receptor de crecimiento de la familia tirosinquinasa: VEGF-R2 (factor receptor 2 de crecimiento del endotelio vascular, también conocido como KDR (inserto receptor dominante de quinasa) y FLK-1); FGF-R (factor receptor de crecimiento fibroblástico); y TEK (también conocido como Tie-2).

El VEGF-R2, que aparece selectivamente en células endoteliales, enlaza al potente factor angiogénico de crecimiento VEGF y participa en la subsecuente señal de transducción por medio de la activación de su actividad quinásica intracelular. Por lo tanto, se espera que la inhibición directa de actividad quinásica de VEGF-R2 dé como resultado una reducción de angiogénesis aún en presencia de VEGF exógeno (véase Strawn et al., *Cancer Research*, 56, 3540-3545 (1996)), tal como se ha demostrado con mutaciones de VEGF-R2 las que no intervienen en transducción de señales. Millauer et al., *Cancer Research*, 56, 1615-1620 (1996). Además, VEGF-R2 aparenta no tener en los adultos más función que la de producir la actividad angiogénica de VEGF. Por lo tanto,

se espera que un inhibidor selectivo de la actividad quinásica de VEGF-R2 muestre muy poca toxicidad.

Asimismo, FGF-R enlaza los factores angiogénicos de crecimiento aFGF y bFGF y subsecuentemente produce señales de transducción intracelular. Recientemente se ha sugerido que factores de crecimiento tales como bFGF pueden jugar un papel importante en inducir angiogénesis en tumores sólidos que han crecido hasta cierto tamaño. Yoshiji et al., *Cancer Research*, 57, 3924-3928 (1997). Sin embargo, a diferencia de VEGF-R2, FGF-R aparece en diversos tipos de células en todo el cuerpo y podría o no podría jugar papeles importantes en otros procesos fisiológicos normales de los adultos. Sin embargo, se ha reportado que la administración sistémica de un inhibidor de moléculas pequeñas de actividad quinásica FGF-R, bloquea la angiogénesis inducida en ratones por bFGF, sin aparente toxicidad. Mohammad et al., *EMBO Journal*, 17, 5896-5904 (1998).

TEK (también conocido como Tie-2) es otra tirosinquinasa receptora que aparece selectivamente en células endoteliales y que se sabe que toma parte en la angiogénesis. El enlace del factor angiopoietina-1 resulta en la autofosforilación del dominio de la quinasa TEK y resulta en un proceso de transducción de señales que parece intervenir en la interacción de células endoteliales con las células de apoyo periendoteliales facilitando así la maduración de los recientemente formados vasos sanguíneos. Por otra parte, el factor angiopoietina-2 parece antagonizar la actividad de angiopoietina-1 de TEK, y perturba la angiogénesis. Maisonpierre et al., *Science*, 277, 55-60 (1997).

Como resultado de los eventos arriba descritos, se ha propuesto tratar la angiogénesis por medio del uso de los compuestos inhibidores de actividad quinásica

de VEGF-R2, FGF-R o TEK. Por ejemplo, la Publicación Internacional WIPO No. WO 97/34876 revela ciertos derivados de la cinolina que son inhibidores de VEGF-R2, y que se pueden usar en el tratamiento de enfermedades asociadas a angiogénesis anormal o incremento de permeabilidad vascular tales como el cáncer, diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, neuropatía aguda y crónica, ateroma, restinosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y enfermedades oculares con proliferación de vasos sanguíneos de la retina. Dos documentos a continuación describen ciertos derivados de la amida pero no muestran o enseñan que alguno de los compuestos se pueda utilizar para modular o inhibir la actividad de proteinquinasas: Publicación Internacional WIPO No. WO 97/03967; y Publicación Internacional No. 96/23783.

Además de su papel en la angiogénesis, las proteinquinasas también juegan un papel crucial en el control del ciclo celular. La proliferación descontrolada de células es señal de cáncer. La proliferación de células como respuesta a varios estímulos se manifiesta en la ausencia de control del ciclo de división de las células, proceso por el cual las células se multiplican y dividen. Típicamente, las células de tumores causan daño a los genes que directa o indirectamente regulan el proceso del ciclo de división de las células.

Las quinasas ciclino-dependientes (CDK) son proteinquinasas serino-treoninas que juegan papeles importantes en la regulación de transiciones entre las diferentes fases del ciclo celular, tales como la progresión desde una etapa inactiva en G_1 (el espacio entre mitosis y el comienzo de la replicación del DNA para una nueva serie de división celular) a S (el período de síntesis activa de DNA), o la progresión

de G_2 a la fase M, en la que tiene lugar la mitosis activa y la división celular. Véase, por ej., los artículos publicados en *Science*, 274, 1643-1677 (1996). Los complejos CDK se forman por la asociación de una sub-unidad ciclínica reguladora (por ej., ciclina A, B1, B2, D1, D2, D3, y E), y una sub-unidad quinasa catalítica (por ej., cdc2 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5, y CDK6). Tal como su nombre lo implica, las CDK muestran una dependencia absoluta de la sub-unidad ciclínica para así fosforilar sus substratos objetivo, y los diferentes pares de quinasa y ciclina funcionan para regular el proceso durante fases específicas del ciclo celular.

La CDK4 interconectada a las ciclinas D es la que juega un papel importante en la iniciación del ciclo de división celular a partir de una etapa de inacción o reposo a una etapa donde las células inician la división. Este proceso está sujeto a varios mecanismos de regulación que son negativos y positivos. Se han involucrado aberraciones de este sistema de control, especialmente las que afectan las funciones de CDK4, al avance de las células hacia un estado de alta proliferación, característica de malignidad, particularmente de melanomas familiares, carcinomas del esófago y cánceres pancreáticos. Véase, por ej., Hall et.al., *Adv. Carner Res.*, 68, 67-108 (1996); Kamb, *Trends in Genetics*, 11, 136-140 (1995); Kamb et al., *Science*, 264, 436-440 (1994).

Se han identificado un gran número de antagonistas del punto-ATP de pequeño tamaño molecular que actúan como inhibidores CDK. (Véase, Webster, *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 7, 865-887 (1998), Stover, et. al., *Curr. Opin. Drug Disc. Dev.*, 2, 274-285 (1999), Gray et al., *Curr. Med. Chem.*, 6, 859-875 (1999), Sielecki, et al., *J. Med. Chem.*, 43, 1-8 (2000), Crews et al., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 4, 47-53 (2000), Buolamwini, *Curr. Pharm. Des.*, 6, 379-392 (2000), and Rosania et al., Exp. Opin. Ther. Pat., 10, 215-

230 (2000). Más aún, el uso de compuestos como agentes terapéuticos antiproliferación para inhibir CDKs es sujeto de varias patentes y publicaciones. Por ejemplo, la patente U.S. Patent No. 5.621.082 para Xiong et al., muestra que el ácido nucleico incluye un inhibidor de CDK6, y la Publicación Europea No. 0 666 270 A2 describe péptidos y miméticos de péptidos que actúan como inhibidores de CDK1 y CDK2. La Publicación Internacional WIPO No. WO 97/16447 muestra ciertos análogos a cromosomas que son inhibidores de quinasas ciclino-dependientes, especialmente de complejos de CDK y ciclina tales como CDK4/ciclina, que se puede usar para inhibir la excesiva o anormal proliferación celular y, por lo tanto, para el tratamiento del cáncer. La Publicación Internacional WIPO No. 99/21845 describe derivados de 4-aminotiasol que son útiles como inhibidores de CDK.

Pero todavía existe la necesidad de compuestos de molécula pequeña que se puedan sintetizar con facilidad y que sean eficaces en inhibir uno o más complejos de CDK o CDK/ciclina. Debido a que CDK4 puede servir como un activador general de división de la mayoría de células, y en complejos de CDK4 y ciclinas tipo D que controlan la fase inicial G_1 del ciclo celular, se necesitan inhibidores eficaces para los correspondientes complejos CDK4 y ciclina tipo D para el tratamiento de uno o más tipos de tumores. Además, los papeles cruciales de las ciclinas E/CDK2 y B/CDK1 quinasas en la fase de transición G_1/S y G_2/M respectivamente, son objetivos para intervención terapéutica para suprimir el ciclo de progreso descontrolado de células en el cáncer.

Otra proteinquinasa, CHK1, juega un importante papel como punto de control en el progreso del ciclo celular. Los puntos de control son sistemas que coordinan el

progreso del ciclo celular y afectan la formación, activación y subsecuente desactivación de las quinasas ciclino-dependientes. Los puntos de control evitan el progreso de ciclos celulares en momentos inapropiados, mantienen el equilibrio metabólico de las células mientras la célula está en reposo y, en algunos casos, puede generar apoptosis (muerte programada de las células) cuando los requisitos del punto de control no se han cumplido. (Véase, por ej., O'Connor, *Cancer Surveys*, 29, 151-182 (1997); Nurse, *Cell*, 91, 865-867 (1997); Hartwell et al., *Science*, 266, 1821-1828 (1994); Hartwell et al., *Science*, 246, 629-634 (1989).

Una serie de puntos de control verifica la integridad del genoma y, al percibir daños al ADN, estos "puntos de control de daños al ADN" bloquean el avance de progreso del ciclo celular en las fases G_1 y G_2, y aminoran el progreso durante la fase S. O'Connor, *Cancer Surveys*, 29, 151-182 (1997); Hartwell et al., *Science*, 266, 1821-1828 (1994). Esto permite que los procedimientos de reparación del ADN terminen su tarea antes de que ocurra la duplicación del genoma y la subsecuente formación de una nueva célula hija de este material genético. Es significativo que el gene más comúnmente mutable en el cáncer humano, el gene supresor de tumores p53, produce en el punto de control una proteína contra daños al ADN que bloquea el avance del ciclo celular en la fase G_1, o produce apoptosis (muerte programada de células) en seguimiento a daños al ADN. Hartwell et al., *Science*, 266, 1821-1828 (1994). El supresor de tumores p53 también ha mostrado que fortalece la actividad del punto de control de daños al ADN en la fase G_2 del ciclo celular. Véase, por ej.., Bunz et al., *Science*, 282, 1497-1501 (1998); Winters et al., *Oncogene*, 17, 673-684 (1998); Thompson, *Oncogene*, 15, 3025-3035 (1997).

487 #2

Dada la naturaleza importante de la ruta del supresor de tumores p53 en el cáncer humano, mucho se ha intentado lograr intervenciones terapéuticas que utilizan la vulnerabilidad del cáncer con células defectuosas p53. Una vulnerabilidad aparente está en el funcionamiento del punto de control G_2 de cáncer de las células defectuosas p53. Las células de cáncer, debido a su carencia de punto de control de G_1 son especialmente vulnerables a la eliminación de la última barrera que las protege contra los efectos destructores de cáncer de los agentes dañinos al ADN: el punto de control G_2. El punto de control G_2 es regulado por un sistema de control que se ha conservado desde los hongos hasta los seres humanos. En este antiguo sistema lo importante es una quinasa, CHK1, que transduce señales del complejo sensor de daños al ADN para inhibir la activación de la ciclina B/Cdc2 quinasa, la que promueve el ingreso mitótico. Véase, por ej., Peng et al., *Science,* 277, 1501-1505 (1997); Sánchez et al., *Science,* 277, 1497-1501 (1997). Se ha mostrado que la desactivación de CHK1 elimina la detención de G_2 producida tanto por daños a ADN causados por otros agentes anticancerosos o por daño endógeno al ADN, y también como resultado de destrucción preferencial de las resultantes células defectuosas del punto de control. Véase, por ej., Nurse, *Cell,* 91, 865-867 (1997); Weinert, *Science,* 277, 1450-1451 (1997); Walworth et al., *Nature,* 363, 368-371 (1993); y Al-Khodairy et al., *Molec. Biol. Cell,* 5, 147-160 (1994).

La manipulación selectiva del punto de control en células cancerosas podría brindar una más amplia utilización en regímenes quimioterapéuticos y de radioterapia y puede, además, ofrecer una señal común de "inestabilidad genómica" del cáncer humano para ser usado en forma selectiva para la destrucción de células cancerosas.

Varios factores colocan al CHK1 en posición de importancia en el punto de control de daños al ADN. La elucidación de los inhibidores de ésta y de otras quinasas funcionalmente relacionadas, como la Cds1/CHK2, una quinasa recientemente descubierta, para que colabore con CHK1 en la regulación del progreso de la fase S (véase Zeng et al., *Nature,* 395, 507-510 (1998); Matsuoka, *Science*, 282, 1893-1897 (1998)), podría proporcionar nuevas y valiosas entidades terapéuticas para el tratamiento del cáncer.

Las tirosinquinasas pueden ser del tipo receptor (con tres transmembranas extracelulares y dominios intracelulares), o del tipo no receptor (totalmente intracelular). Se cree que por lo menos una de las proteínas tirosinquinasas no receptoras, por ejemplo la LCK, interviene en la transducción a las células T, de una señal proveniente de la interacción de una proteína de superficie celular (Cd4) con un anticuerpo Cd4 de vínculo cruzado. Un análisis más detallado de células tirosinquinasas no receptoras lo proporciona Bolen en *Oncogene*, 8, 2025-2031 (1993) y se incorpora aquí como referencia.

Además de las arriba identificadas proteinquinasas, hay muchas otras proteinquinasas que se consideran como objetivo terapéutico, y numerosas publicaciones señalan a inhibidores de actividad quinásica, tal como se puede ver en los siguientes: McMahon et al., *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 1, 131-146 (1998); Strawn et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 7, 553-573 (1998); Adams et al., *Curr. Opin. Drug Disc. Dev.*, 2, 96-109 (1999), Stover et al., *Curr. Opin. Drug Disc. Dev.*, 2, 274-285 (1999), Toledo et al., *Curr. Med. Chem.*, 6, 775-805 (1999), y García-Echeverría, et al., *Med. Res. Rev.*, 20, 28-57 (2000).

Sin embargo, se necesitan todavía inhibidores eficaces de proteinquinasas. Además, tal como lo entienden los expertos en la materia, es deseable que los inhibidores de quinasa posean características tanto de afinidad con la quinasa objetivo, como alta selectividad contra otras proteinquinasas.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

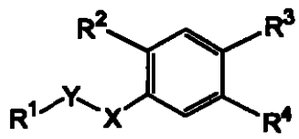
Consecuentemente, un objetivo de la invención es proporcionar inhibidores potentes de proteinquinasas. Otro objetivo es proporcionar inhibidores eficaces de quinasas, que tengan fuerte y selectiva afinidad con una quinasa específica.

Estos y otros objetivos de la invención, que serán aparentes en las siguientes descripciones, se han logrado por medio del descubrimiento de compuestos amida, prodrogas farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, y sus sales farmacéuticamente aceptables (a tales compuestos, prodrogas, metabolitos y sales conjuntamente se les denomina "agentes") que se describen más adelante, los que modulan o inhiben la actividad de las proteinquinasas. Las composiciones farmacéuticas que contienen estos agentes son útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por la actividad quinásica, como el cáncer, y otros estados de enfermedad asociados con angiogénesis indeseada o con proliferación celular, como retinopatía diabética, glaucoma neovascular, artritis reumatoide y psoriasis.

Además, los agentes tienen propiedades ventajosas relacionadas con la modulación o inhibición de la actividad quinásica asociada con VEGF-R, FGF-R, complejos CDK (ej. CDK1, CDK2, CDK4 y CDK6), CHK-1, TEK y LCK. Por tanto, composiciones farmacéuticas que contienen tales agentes son útiles en el tratamiento

de enfermedades y desórdenes mediados por la actividad quinásica, tales como cáncer.

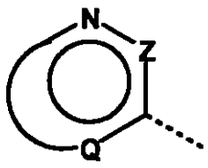
En forma general, el invento está relacionado a compuestos de la fórmula I:



I

Donde:

R^1 es una porción de la fórmula



donde

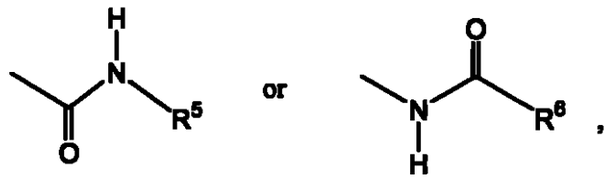
Z es CH o NH, y Q es una porción tal que R^1 es un heteroalquilo monocíclico o bicíclico sustituido o no sustituido que tiene por lo menos dos átomos de carbono en el sistema anular heteroarilo;

X es seleccionada de CH_2, O, S, y NH;

Y es seleccionada de CH_2, O, y S, siempre que por lo menos, ya X o Y sea CH_2, o que X y Y juntos enlazados formen un ciclopropilo;

R^2 y R^3 son independientemente seleccionados de hidrógeno, metilo, halógeno, trifluorometilo, y ciano; y

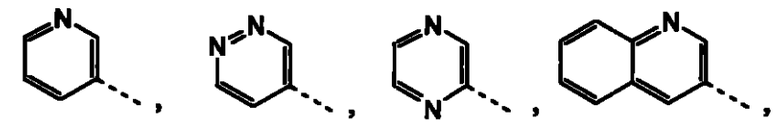
R^4 es

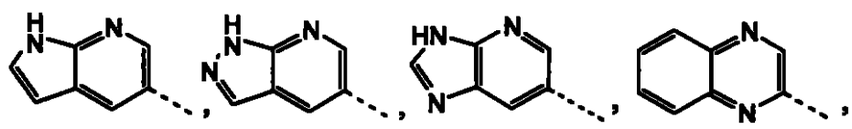


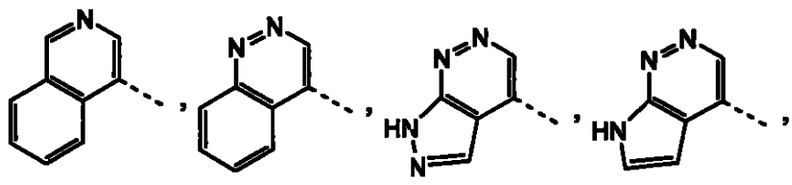
donde R^5 es un arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, O-R^7, NR^8R^9, alquilo C_1-C_8, o un grupo heterocicloalquilo monocíclico, R^6 es un arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquenilo, O-R^7, C(O)R^7, NR^8R^9, alquilo C_2-C_8, o un grupo heterocicloalquilo monocíclico, donde R^7 es un alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, R^8 es hidrógeno o un alquilo sustituido o no sustituido, y R^9 es un alquilo sustituido o no sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo.

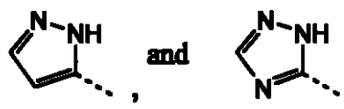
El invento también está dirigido a prodrogas farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I. También se describen métodos favorables para hacer compuestos de la fórmula I.

En una realización general preferente, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I donde R^1 es un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de:







 and ;

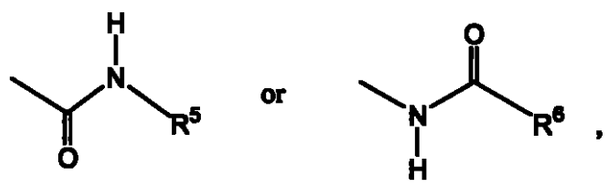
donde

X es seleccionada de CH_2, O, y S;

Y es seleccionada de CH_2 y S, siempre que por lo menos X o Y sea CH_2;

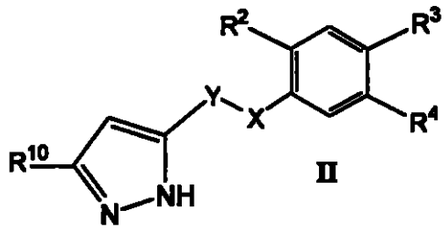
R^2 y R^3 son independientemente seleccionados de hidrógeno, metilo, flúor y cloro; y

R^4 es



donde R^5 es un arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, O-R^7, NR^8R^9, alquilo C_1-C_8, o un grupo heterocicloalquilo monocíclico, R^6 es un arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquenilo, O-R^7, C(O)R^7, NR^8R^9, alquilo C_2-C_8, o un grupo heterocicloalquilo monocíclico, donde R^7 es un alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, R^8 es hidrógeno o un alquilo sustituido o no sustituido, y R^9 es un alquilo sustituido o no sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo.

Especialmente preferentes son los compuestos de la fórmula II,



II

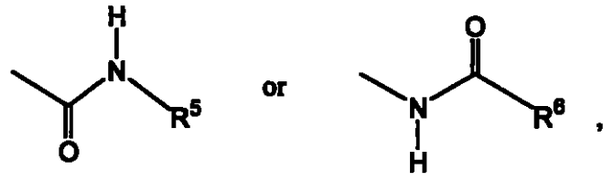
donde:

X es seleccionada de CH_2, O, y S;

Y es seleccionada de CH_2 y S, siempre que por lo menos X o Y sean CH_2;

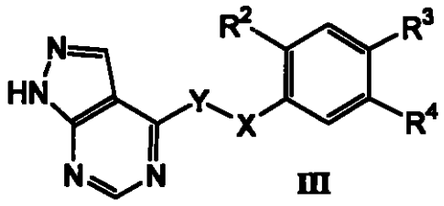
R^2 y R^3 son independientemente seleccionados de hidrógeno, metilo, flúor, y cloro;

R^4 es



donde R^5 y R^6 son cada uno independientemente un arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos; y R^{10} es un alquenilo sustituido o no sustituido, arilo, heteroarilo, o NHR^9, donde R^9 es un alquilo sustituido o no sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo.

En otra realización, este invento se dirige a los compuestos de la Fórmula III:



III

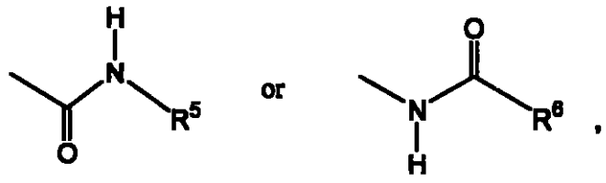
donde:

X es seleccionada de CH_2, O, S, y NH;

Y es seleccionada de CH_2, O, y S, siempre que por lo menos X o Y sean CH_2, o X y Y juntos formen un ciclopropilo;

R^2 y R^3 son independientemente seleccionados de hidrógeno, metilo, halógeno, trifluorometilo, y ciano; y

R^4 es



donde R^5 es un aril sustituido o no sustituido, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, O-R^7, NR^8R^9, alquilo C_1-C_8, o un grupo heterocicloalquilo monocíclico, R^6 es un aril no sustituido o sustituido, heteroaril, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquenilo, O-R^7, C(O)R^7, NR^8R^9, alquilo C_2-C_8, o un grupo heterocicloalquilo monocíclico, donde R^7 es un alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, R^8 es hidrógeno o un alquilo sustituido o no sustituido, y R^9 es alquilo sustituido o no sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo; y sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus prodrogas farmacéuticamente aceptables.

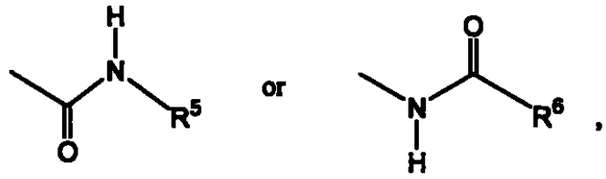
En realizaciones preferentes de los compuestos de la fórmula III:

X es seleccionada de CH_2, O, y S;

Y es seleccionada de CH_2 y S, siempre que por lo menos uno de X o Y es CH_2;

R^2 y R^3 son independientemente seleccionados de hidrógeno, metilo, flúor, y cloro; y

R^4 es



donde R^5 y R^6 son cada uno independientemente aril o heteroaril sustituido o no sustituido.

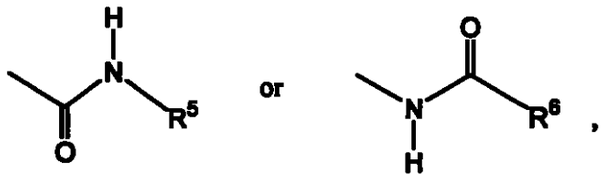
Los compuestos de la Fórmula III son especialmente preferentes, cuando:

X es CH_2;

Y es S;

R^2 y R^3 son independientemente seleccionados de hidrógeno, metilo, flúor, y cloro; y

R^4 es



donde R^5 y R^6 es cada uno arilo o heteroarilo independientemente sustituidos o no sustituidos.

El invento también se refiere a un método para modular o inhibir la actividad quinásica de VEGF-R, FGF-R, un complejo CDK, CHK-1, TEK, o LCK por medio de la administración de un compuesto de la Fórmula I, II o III, o de una prodroga farmacéuticamente aceptable, metabolitos farmacéuticamente activos, o sus sales

farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, los compuestos de esta invención deben tener actividad quinásica, o sea que poseen actividad significativa contra una quinasa específica mientras que poseen menor, o mínima, actividad contra una distinta quinasa. En una realización preferente de la invención, los compuestos de esta invención son los de la Fórmula I, II o III que poseen una potencia sustancialmente más alta contra la tirosinquinasa receptora de VEGF que contra la tirosinquinasa receptora de LCK. La invención también se refiere a métodos para modular la actividad de la tirosinquinasa receptora de VEGF sin modular significativamente la actividad de la tirosinquinasa receptora de LCK.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas, cada una de las cuales contiene: una cantidad efectiva de un agente seleccionado de la Fórmula I, II o III, y sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, y sus prodrogas farmacéuticamente aceptables; y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable para ese agente.

Además, la invención provee métodos para el tratamiento del cáncer y de otras enfermedades asociadas con la angiogénesis indeseada o con la proliferación celular, incluyendo la administración de cantidades eficaces de estos agentes a un paciente que requiere tal tratamiento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN Y SUS REALIZACIONES PREFERENTES.

Los compuestos del invento de la Fórmula I, II o III son útiles para intervenir en la actividad de las proteinquinasas. Más particularmente, los compuestos son útiles como agentes contra la angiogénesis y como agentes para modular o inhibir la

actividad de las proteinquinasas, y así proporcionar tratamiento contra el cáncer u otras enfermedades asociadas con la proliferación celular causada por las proteinquinasas.

El término "alquilo" tal como se usa aquí se refiere a grupos alquilo de cadena recta o ramificada que tienen de uno a doce átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo, y similares. El término "alquenilo" se refiere a grupos alquenilos de cadena recta o ramificada que tienen de dos a doce átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenilos incluyen prop-2-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metilprop-2-enilo, hex-2-enilo, y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a carbociclos saturados o no saturados que tienen de tres a doce átomos de carbono, incluyendo estructuras cicloalquílicas bicíclicas o tricíclicas. Cicloalquilos apropiados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

Un grupo "heterocicloalquilo" quiere significar un radical monocíclico saturado o no saturado que contiene átomos de carbono, preferiblemente 4 ó 5 átomos de carbono anulares, y por lo menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los términos "arilo" (Ar) y "heteroarilo" se refieren a estructuras anulares no saturadas monocíclicas y policíclicas o aromáticas, con "arilo" refiriéndose a aquellas que son carbociclos y "heteroarilo" refiriéndose a las que son heterociclos. Ejemplos de estructuras anulares aromáticas incluyen fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, piridinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1-H-tetrazol-5-il, indolilo, quinolinilo,

benzofuranilo, benzotiofenilo (tianaftenilo), y similares. Éstos pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes apropiados, por ejemplo, por un sustituyente seleccionado de halógeno (F, Cl, Br o I); alquilo inferior; OH; NO_2; CN; CO_2H; O-alquilo inferior; arilo; arilo-alquilo inferior; CO_2CH_3; $CONH_2$; OCH_2CONH_2; NH_2; SO_2NH_2; $OCHF_2$; CF_3; OCF_3; y similares. Éstos también pueden ser opcionalmente sustituidos por una estructura anular fundida o puente, por ejemplo OCH_2-O.

El término "alcoxi" quiere significar el radical –O-alquilo. Ejemplos ilustrativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, y similares.

El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo. El término "halo" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

En general, las varias partes o grupos funcionales de las variables de las fórmulas pueden ser opcionalmente sustituidas por uno o más sustituyentes apropiados. Ejemplos de sustituyentes incluyen un halógeno (F, Cl, Br, o I), alquilo inferior, -OH, -NO_2, -CN, -CO_2H, -O-alquilo inferior, -arilo, -aril-alquilo inferior, -CO_2CH_3, -$CONH_2$, -OCH_2CONH_2, -NH_2, -SO_2NH_2, haloalquilo (por ej., -CF_3, -CH_2CF_3), -O-haloalquilo (por ej., -OCF_3, -$OCHF_2$), y similares.

Se entiende que los compuestos de la Fórmula I, II o III pueden exhibir el fenómeno de tautomerismo y que los diagramas de las fórmulas dentro de esta especificación pueden representar sólo una de las formas tautoméricas. Debe entenderse que la invención comprende cualquier forma tautomérica que modula o inhibe la actividad quinásica y que no es limitada a solamente una de las formas tautoméricas representadas por los dibujos utilizados para las fórmulas.

Algunos de los compuestos de la invención pueden existir como estéreo isómeros solos (o sea, esencialmente libres de otros estéreo isómeros), compuestos racémicos o mixturas de enantiómeros o diastereómeros. Se intenta que todo tal estéreo isómero, los racémicos y sus mixturas estén dentro del alcance de esta invención. Preferiblemente, los compuestos de la invención que son ópticamente activos se utilizan en forma ópticamente pura.

Tal como lo entienden los expertos en la materia, un compuesto ópticamente puro que tiene un centro quiral (o sea, un átomo de carbono asimétrico) es uno que consiste esencialmente de uno de dos posibles enantiómeros (o sea, es enantioméricamente puro), y un compuesto ópticamente puro que tiene más de un centro quiral es uno que es ambos, diastoméricamente, y enantioméricamente puro. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se usan en una forma que es por lo menos 90% ópticamente puros, o sea, una forma que contiene por lo menos 90% de un solo isómero (80% de exceso enantiomérico ("e.e.") o exceso diastereomérico ("d.e.")), más preferiblemente por lo menos 95% (90% e.e. o d.e.), aún más preferiblemente por lo menos 97,5% (95% e.e. o d.e.), y lo más preferiblemente por lo menos 99% (98% e.e. o d.e.).

Adicionalmente, se intenta que las fórmulas cubran formas solvatadas y no solvatadas de las estructuras identificadas. Por ejemplo, la Fórmula I incluye compuestos de la estructura indicada en ambas formas, hidratada y no hidratada. Otros ejemplos de solvatos incluyen estructuras en combinación con isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.

Además de los compuestos de la Fórmula I, II y III, la invención incluye prodrogas farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, y sales

farmacéuticamente aceptables de tales compuestos. También se contemplan las sales de tales metabolitos.

El término "farmacéuticamente aceptable" significa farmacológicamente aceptable y substancialmente no tóxico para el sujeto al que se le está administrando el agente de control del ciclo celular.

Una "prodroga farmacéuticamente aceptable" es un compuesto que bajo condiciones fisiológicas o por solvólisis se puede convertir en el compuesto especificado o en una sal farmacéuticamente aceptable de ese compuesto.

Por un "metabolito farmacéuticamente activo" se intenta significar un producto farmacológicamente activo producido por medio de metabolismo dentro de un compuesto específico o de su sal. Se pueden identificar los metabolitos de un compuesto utilizando técnicas de rutina conocidas a los entendidos en la materia y sus actividades se pueden determinar por medio de pruebas tales como se describen en este documento.

Las prodrogas y los metabolitos activos de un compuesto pueden identificarse usando técnicas rutinarias conocidas en el arte. Véase, ej. Bertolini et al., J. Med. Chem., 40, 2011-2016 (1997); Shan et al., J. Pharm. Sci., 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res., 34, 220-230 (1995); Bodor, Advances in Drug Res., 13, 224-331 (1984); Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985); y Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Por una "sal farmacéuticamente aceptable" se intenta significar una sal que mantiene la eficacia de los ácidos libres y bases del compuesto especificado y que no es biológicamente, o de otra forma, indeseable. Un compuesto de la invención puede ser

suficientemente ácido, suficientemente base, o ambos grupos funcionales y, por lo tanto, reaccionar con un número de bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales preparadas por reacción de los compuestos de esta invención con un mineral o ácido orgánico o una base inorgánica, como sales que incluyen sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, fosfatos dibásicos, fosfatos monobásicos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexina-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilensulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metano-sulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, y mandelatos.

Si el compuesto de la invención es una base, la deseada sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar por cualquier método conocido a los especialistas, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, como ácido clorhídrico, ácido hidrobrómico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, como el ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como el ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido alfa-hidroxi como el ácido cítrico o ácido tartárico, un amino ácido, como el ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, como el

ácido benzóico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, como el ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la deseada sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar por cualquier método apropiado, por ejemplo, tratando el ácido libre con una base inorgánica u orgánica, como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal térreo, o similares. Ejemplos ilustrativos de sales apropiadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, como la glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias secundarias y terciarias, y aminas cíclicas como la piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas del sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

En el caso de agentes que son sólidos, los expertos en la materia entienden que los compuestos de la invención y las sales pueden existir en diferentes formas de cristales o polimórficas, todas las cuales se intenta que estén dentro del alcance de este invento y las fórmulas especificadas.

Se pueden utilizar cantidades terapéuticamente efectivas de agentes de la invención para tratar enfermedades causadas por la modulación o regulación de proteinquinasas. Por una "cantidad efectiva" o "cantidad eficaz" se quiere significar la cantidad de un agente que, cuando se le administra a un mamífero que necesita tal tratamiento, es suficiente para efectuar el tratamiento de una enfermedad causada por la actividad de una o más proteinquinasas como las tirosinquinasas. Consecuentemente, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, sal, metabolito activo o su prodroga es una cantidad suficiente para modular, regular, o

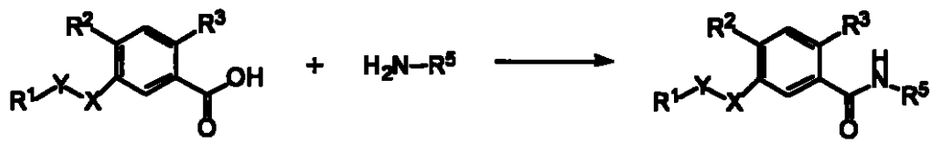
inhibir la actividad de una o más proteinquinasas en forma que la condición de la enfermedad que es causada por esa actividad es reducida o aliviada.

La cantidad de un cierto agente que corresponda a dicha cantidad varía dependiendo de factores como el compuesto específico, el estado de la enfermedad y su severidad, la identidad (peso, por ej.), del mamífero que requiere tratamiento, pero puede sin embargo ser determinada rutinariamente por un experto en la materia. Por "tratar" o "tratamiento" se quiere significar por lo menos la mitigación de un estado de enfermedad en un mamífero, como un ser humano que está afectado, por lo menos parcialmente, por la actividad de una o más proteinquinasas, como las tirosinquinasas, e incluye: prevenir la condición de enfermedad en un mamífero, particularmente cuando se encuentra que el mamífero está predispuesto a contraer la enfermedad pero todavía no se le ha diagnosticado como que la tiene; modular o inhibir el estado de enfermedad; o aliviar la condición de enfermedad.

Los agentes de la invención se pueden preparar utilizando rutas de reacción y esquemas de síntesis descritos a continuación, empleando las técnicas a disposición de los entendidos utilizando materiales que son fácilmente disponibles.

Los compuestos de la fórmula I donde R^4 es $CONHR^5$ se pueden preparar como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1

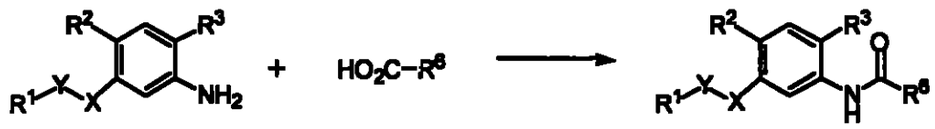


IV V I (R^4 = $CONHR^5$)

Tal como se muestra en el Esquema 1, los ácidos carboxílicos de la fórmula IV se enlazan con las aminas de la fórmula V para rendir los compuestos de la fórmula I (R^4 = $CONHR^5$). El enlace se puede realizar empleando varios reactivos péptidos de enlace, por ejemplo 1-etilo-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida·HCl (EDC), *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU), o benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato (PyBop), en solventes apróticos polares, como N, N-dimetilforamida (DMF) o diclorometano. Alternativamente, el ácido IV se puede primero convertir en un cloruro ácido por medio de tratamiento con, por ejemplo, cloruro oxalilo o cloruro tionilo y luego, sin purificación, reaccionarlo con aminas de la fórmula V para dar compuestos de la fórmula I (R^4 = $CONHR^5$).

Los compuestos de la fórmula I donde R^4 es $NHCOR^6$ se pueden preparar como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2



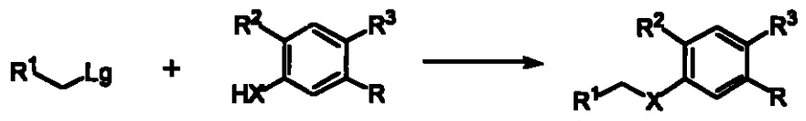
VI VII I (R^4 = $NHCOR^6$)

Los ácidos carboxílicos de la fórmula VII se enlazan con las aminas de la fórmula VI para rendir compuestos de la fórmula I (R^4 = $NHCOR^6$). El enlace se puede realizar empleando varios reactivos péptidos de enlace, por ejemplo EDC, HATU, o PyBop en solventes polares apróticos, como DMF o diclorometano. Alternativamente, el ácido VII se puede primero convertir en un cloruro ácido por medio de tratamiento con, por

ejemplo, cloruro oxalilo o cloruro tionilo y luego, sin purificación, reaccionarlo con aminas de la fórmula VI para dar compuestos de la fórmula I ($R^4 = NHCOR^6$).

Los compuestos de la fórmula I-a se pueden preparar por medio de la reacción mostrada en el Esquema 3.

Esquema 3



VIII **IX** **I-a:** $R = R^4$

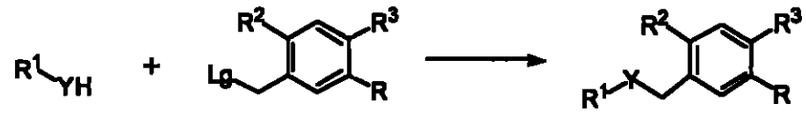
$X = O, S, NH$ **IV-a:** $R = CO_2R^{11}$

VI-a: $R = NH_2$

Los compuestos de la fórmula IX ($R=R^4$) se tratan con compuestos de la fórmula VIII, donde Lg es un grupo accesorio apropiado como cloruro, bromuro, o mesilato, en un solvente aprótico dipolar como la acetona, DMF, o DMSO, en presencia de una base apropiada, como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro sódico, y similares, para rendir, después de trabajo de extracción y purificación convencional, compuestos de la fórmula I-a. Alternativamente, esta reacción se puede realizar en la misma forma con compuestos de la fórmula XI ($R = CO_2R^{11}$, donde R^{11} es hidrógeno o un grupo protector ácido carboxílico apropiado, como metilo, etilo o bencilo) para dar compuestos de la fórmula IV-a. Adicionalmente, la reacción realizada con compuestos de la fórmula IX ($R = NH_2$) proporciona compuestos de la fórmula VI-a.

Los compuestos de la fórmula I-b se pueden preparar por medio de la reacción mostrada en el Esquema 4.

Esquema 4



X
Y = O, S

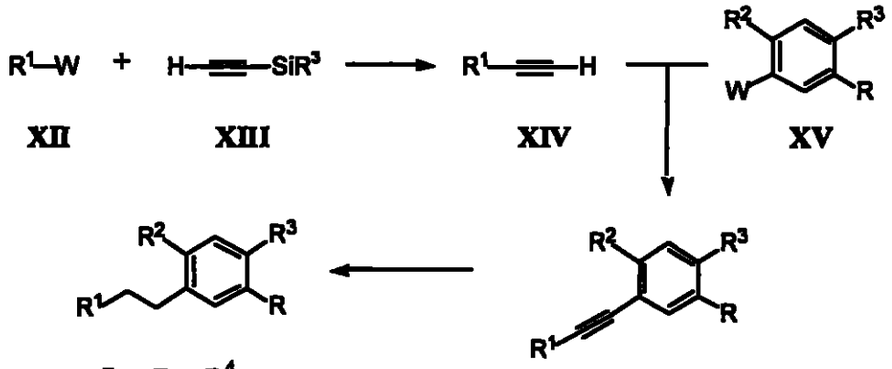
XI

I-b: R = R^4
IV-b: R = CO_2R^{11}
VI-b: R = NH_2

Los compuestos de la fórmula XI (R=R^4), donde Lg es un grupo accesorio apropiado, como cloruro, bromuro, o mesilato, se tratan con compuestos de la fórmula X en un solvente aprótico dipolar como la acetona, DMF, o DMSO, en presencia de una base apropiada, como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro sódico, y similares, para rendir, después de trabajo de extracción y purificación convencional, compuestos de la fórmula I-b. Alternativamente, esta reacción se puede realizar en la misma forma con compuestos de la fórmula XI (R = CO_2R^{11}, donde R^{11} es hidrógeno o un grupo protector ácido carboxílico apropiado, como metilo, etilo o bencilo) para dar compuestos de la fórmula IV-b. Adicionalmente, la reacción realizada con compuestos de la fórmula IX (R = NH_2) proporciona compuestos de la fórmula VI-b.

Los compuestos de la fórmula I-c se pueden preparar por medio de la reacción mostrada en el Esquema 5.

Esquema 5



XII XIII XIV XV

XVI

I-c: $R = R^4$
IV-d: $R = CO_2R^{11}$
VI-d: $R = NH_2$

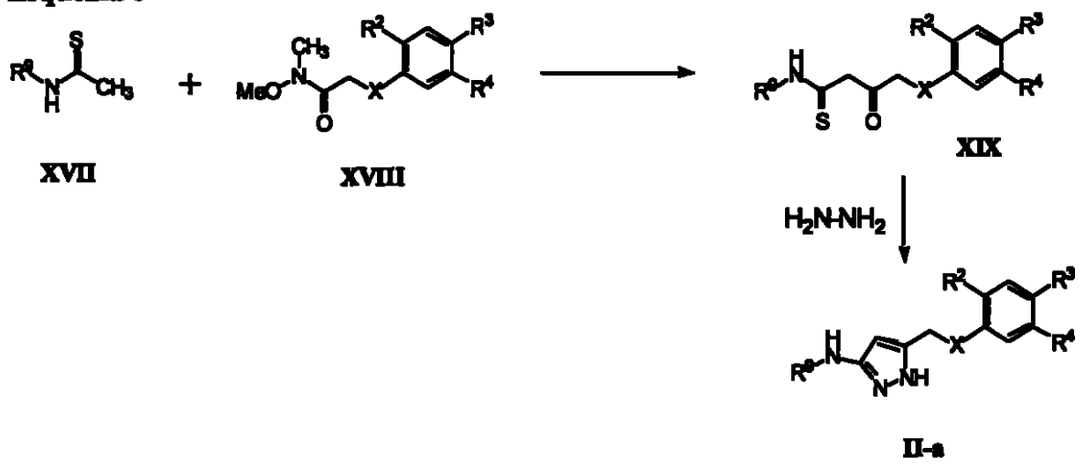
Los compuestos de la fórmula XII, donde W es un grupo apropiado que puede participar en una reacción de enlace catalizada por paladio tal como bromuro, yoduro, o triflato, están capacitados para reaccionar con acetilenos de la fórmula XIII en presencia de un catalizador de paladio apropiado, como diclorobis(trifenilfosfina)paladio, y un catalizador de cobre, como yoduro cuproso, en presencia de una base apropiada, como piperidina, trietilamina o diisopropiletilamina, en un solvente aprótico, como THF o DMF, a una temperatura entre 25°C y 125°C, por entre 1 y 24 horas. Después del trabajo de extracción y purificación convencional se efectúa la remoción del grupo sililo protector con, por ejemplo, ya sea fluoruro tetrabutilamonio en THF o hidróxido de sodio en metanol para rendir compuestos de la fórmula XIV.

Bajo condiciones catalizadas de enlace similares a las arriba descritas, los compuestos de la fórmula XV se pueden reaccionar con los de la fórmula XIV para rendir compuestos de la fórmula XVI. La hidrogenación catalítica de los alquinos de la fórmula XVI proporcionan compuestos de la fórmula I-c después de filtración y purificación convencional. Las condiciones catalíticas típicas incluyen catalizadores como paladio,

rodio, preferiblemente paladio-en-carbono, en un solvente apropiado como alcoholes C_1-C_4, preferiblemente etanol.

Los compuestos de la fórmula II-a se pueden preparar como se muestra en el Esquema 6. Las tioamidas de la fórmula XVII se tratan con dos equivalentes molares de una base fuerte apropiada, como n-butil-litio o diisopropilamida de litio, en un solvente apropiado, como THF, de –78°C a 0°C para rendir una solución de dianión tioamida, que a continuación se trata con menor o igual cantidad de 0,5 equivalentes molares de compuestos de la fórmula XVIII. El trabajo acuoso convencional y purificación da entonces compuestos de la fórmula XIX, que luego de tratamiento con hidrazina,

Esquema 6

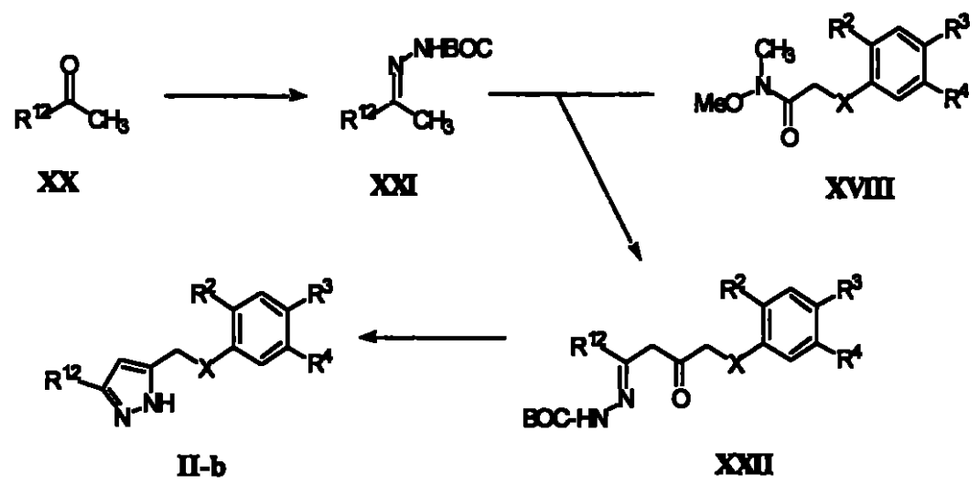


preferiblemente en presencia de ácido acético, en etanol de 0°C a 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente, da compuestos de la fórmula II-a

Se pueden preparar compuestos de la fórmula II-b como se muestra en el Esquema 7. Las cetonas de la fórmula XX, donde R^{12} es alquenilo sustituido o no sustituido, arilo, o heteroarilo, se convierten en hidrazonas de la fórmula XXI por medio de tratamiento con t-butil carbazato y ácido acético en etanol. El tratamiento de hidrazonas de la fórmula XXI con dos equivalentes molares de una base fuerte, como n-

butilitio o diisopropilamida de litio, en un solvente apropiado, como THF, de –78°C a 0°C genera una solución de dianión hidrazona, que a continuación se trata con menor o igual cantidad de 0,5 equivalentes molares de compuestos de la fórmula XVIII.

Esquema 7



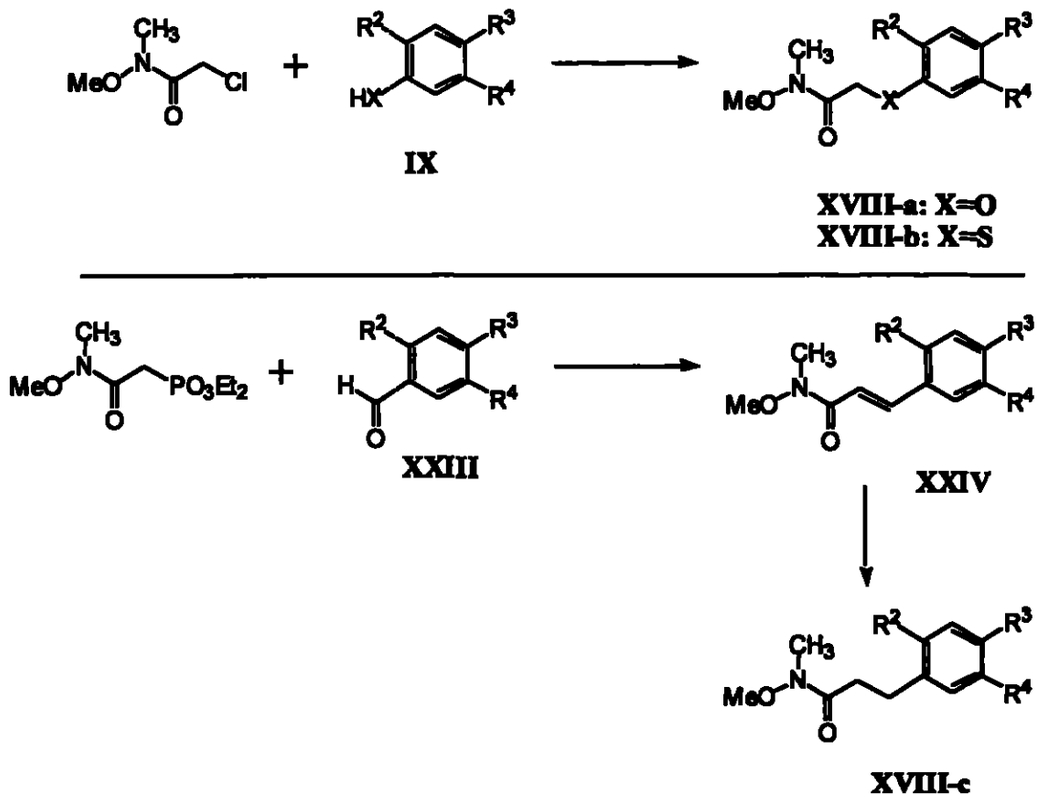
El trabajo acuoso convencional y purificación da entonces compuestos de la fórmula XXII, que luego de tratamiento con un ácido apropiado, como ácido trifluoroacético, da compuestos de la fórmula II-b

Los compuestos de la fórmula XVIII se preparan como se muestra en el Esquema 8. Consecuentemente, los compuestos de la fórmula XVIII-a y XVIII-b se preparan por medio de la alquilación de compuestos de la fórmula IX con N-metoxi-N-metil cloroacetamida en forma similar a la mostrada en el Esquema 3, más arriba. Los compuestos de la fórmula XVIII-c se pueden preparar por medio de (1) reacción de aldehídos de la fórmula XXIII con el anión derivado de N-metoxi-N-metil trietilfosfonoacetamida para rendir amidas de la fórmula XXIV, y (2) reducción de

compuestos de la fórmula XXIV con, por ejemplo, hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono para dar compuestos de la fórmula XVIII-c.

Se pueden preparar otros compuestos de la Fórmula I, II y III en forma análoga a los procedimientos generales descritos más arriba o a los procedimientos detallados descritos en los ejemplos de este documento.

Esquema 8



Se puede mejorar la afinidad de los compuestos de la invención con un receptor proporcionando múltiples copias del ligando en cercana proximidad, preferiblemente por medio del uso de andamiaje proporcionado por una forma de portador. Se ha mostrado que el proveer tales compuestos de numerosas valencias con distancia óptima entre las partes mejora inmensamente la unión al receptor. Véase, por ej., Lee et al., *Biochem*, 23,

4255 (1984). La multivalencia y los espacios se pueden controlar seleccionando una forma de apropiado portador o unidades de enlace. Tales elementos incluyen apoyos moleculares que contienen una multiplicidad de grupos funcionales que se pueden reaccionar con grupos funcionales asociados con los compuestos de la invención. Naturalmente, se pueden usar una variedad de portadores, incluyendo proteínas como BSA o HAS, una variedad de péptidos incluyendo, por ejemplo, pentapéptidos, decapéptidos, pentadecapéptidos, y similares. Los péptidos o proteínas pueden contener el deseado número de residuos aminoácidos que contienen grupos amino libres en sus cadenas laterales; sin embargo, para obtener enlaces estables también se pueden utilizar otros grupos funcionales, como grupos sulfhidrilos o hidroxilos.

Son deseables los compuestos que regulan, modulan o inhiben con potencia a la actividad de proteinquinasa asociada con receptores VEGF, FGF, complejos CDK, TEK, CHK-1, y LCK, entre otros, y que inhiben la angiogénesis o proliferación celular y es una de las realizaciones preferentes de esta invención. Esta invención también se dirige a métodos para modular o inhibir la actividad proteinquinásica, por ejemplo en tejidos de mamíferos, por medio de la administración de un agente de la invención. La actividad de los compuestos de la invención como moduladores de actividad proteinquinásica, como la actividad de quinasas, se puede medir por cualquiera de los métodos disponibles a los expertos en la materia, incluyendo pruebas *in vivo* o *in vitro*. Ejemplos de pruebas apropiadas para medición de la actividad incluyen las descritas en Parast C. et al., *BioChemistry*, 37, 16788-16801 (1998); Jeffrey et al., *Nature*, 376, 313-320 (1995); Publicación Internacional WIPO No. WO 97/34876; y Publicación Internacional WIPO No. WO 96/14843. Estas

propiedades se pueden probar, por ejemplo, utilizando uno o más de los procedimientos para pruebas biológicas expuestos en los ejemplos a continuación.

Los agentes activos de la invención se pueden formular como las composiciones farmacéuticas que se describen más abajo. Las composiciones farmacéuticas de esta invención contienen una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II o III para modular, regular o inhibir, y un portador o diluyente inerte farmacéuticamente aceptable. En una realización de las composiciones farmacéuticas, se proveen niveles eficaces de los agentes de la invención para proporcionar beneficios terapéuticos de modulación de proteinquinasas. Por "niveles eficaces" se quiere significar niveles a los que los efectos de las proteinquinasas son, cuando menos, controlados. Estas composiciones se preparan en forma de dosis únicas apropiadas para la forma de su administración, por ej., administración por vía parenteral u oral.

Un agente de la invención se administra en forma de dosis convencional preparada combinando una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente (por ej., un compuesto de la Fórmula I) como ingrediente activo con portadores o diluyentes farmacéuticamente apropiados de acuerdo con procedimientos convencionales. Estos procedimientos pueden incluir mixtura, granulación y compresión o disolución de ingredientes como sea apropiado para la preparación deseada.

El portador farmacéutico empleado puede ser sólido o líquido. Ejemplos de portadores sólidos son lactosa, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábica, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Ejemplos de portadores líquidos son jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, agua y similares. Igualmente, el portador o

diluyente puede incluir materiales de liberación retardada o de efecto retardado conocidos a los especialistas, como glicerol monoestearato o gliceril diestearato solo o con cera, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilmetacrilato y similares.

Se pueden emplear una variedad de formas farmacéuticas. Por lo tanto, si se utiliza un portador sólido, la preparación puede ser en forma de tabletas, dentro de cápsulas de gelatina dura en forma de polvo o en forma de píldoras o en forma de pastillas o *lozenges*. La cantidad de portador sólido puede variar, pero generalmente será de 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se usa un portador líquido, la preparación será en forma de jarabe, emulsión, cápsulas de gelatina blanda, solución estéril inyectable o suspensión en una ampolleta o frasco o suspensión en líquido no acuoso.

Para obtener una forma de dosis estable soluble en agua, se disuelve una sal farmacéuticamente aceptable de un agente de la invención en una solución acuosa de un ácido orgánico o inorgánico, tal como una solución a 0,3M de ácido succínico o ácido cítrico. Si no hay disponible una forma de sal soluble, el agente se puede disolver en un cosolvente apropiado o combinación de cosolventes. Ejemplos de cosolventes apropiados incluyen, pero no están limitados a, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, polisorbato 80, glicerina y otros similares, en concentraciones de 0 a 60% del volumen total. En un ejemplo de realización, un compuesto de la Fórmula I se disuelve en DMSO y se diluye con agua. La composición también puede ser en forma de una solución de sal del ingrediente activo en un vehículo apropiado como agua, o una solución salina isotónica o de dextrosa.

Se podrá apreciar que las dosis reales de los agentes que se usan en las composiciones del invento varían de acuerdo con el complejo que se utiliza, la específica

composición formulada, el modo de administración y el lugar específico, el organismo receptor y la enfermedad que se trata. Las dosis óptimas para un específico juego de condiciones las pueden determinar los expertos en la materia, usando pruebas convencionales de determinación de dosis conociendo los datos experimentales del agente. Para la administración oral, un ejemplo de dosis diaria generalmente empleada es de entre 0,001 a 1000 mg/k de peso corporal, más preferiblemente de 0,001 a aproximadamente 50 mg/k de peso corporal con cursos de tratamiento repetidos a intervalos apropiados. La administración de prodrogas típicamente se dosifica a niveles de peso que son químicamente equivalentes a los niveles de peso de la forma totalmente activa.

Se pueden manufacturar composiciones del invento en formas generalmente conocidas para preparar composiciones farmacéuticas, por ej., usando técnicas convencionales tales como mezclar, disolver, granular, hacer grageas, pulverizar, emulsificar, encapsular, envolver o liofilizar. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular en forma convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables, que se pueden seleccionar de excipientes y auxiliares que faciliten el procesamiento de compuestos activos para hacer preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente.

La formulación apropiada depende de la ruta seleccionada para su administración. Para inyección, los agentes del invento se pueden formular como soluciones acuosas, preferiblemente en agentes amortiguadores compatibles como la solución de Hanks, solución de Ringer's, o un agente salino de amortiguación. Para administración por la vía de membranas mucosas, en la formulación se usan agentes penetrantes apropiados a las

barreras a permearse. Tales penetrantes son generalmente conocidos por los entendidos en la materia.

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular fácilmente combinando los compuestos activos con portadores farmacéuticamente aceptables conocidos en la especialidad. Tales portadores permiten que los compuestos del invento se formulen como tabletas, grageas, cápsulas, líquidos, gelatinas, jarabes, semilíquidos, suspensiones y otros similares para ingestión oral por un paciente en tratamiento. Las preparaciones farmacéuticas para administración oral se pueden obtener usando un excipiente mezclado con el ingrediente activo (agente), opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla granular luego de añadir auxiliares apropiados, si se desea, para obtener la masa central de las tabletas o grageas. Los excipientes apropiados incluyen: aditivos como azúcar, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; y preparaciones de celulosa, por ejemplo almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papas, gelatina, goma, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa sódica, o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes, como polivinilpirrolidona de vínculo cruzado, agar, o ácido algínico o una de sus sales, como alginato sódico.

Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos apropiados. Para este fin, se pueden usar soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábica, polivinilpirrolidona, gel de Carbopol, polietilenglicol, o dióxido de titanio, soluciones de goma laca y solventes orgánicos apropiados o una mezcla de solventes. Se pueden añadir tinturas o pigmentos a las tabletas o grageas como identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de agentes activos.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas tipo push-fit de gelatina, así como cápsulas selladas hechas de gelatina y un plastificador, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas tipo push-fit pueden incluir los ingredientes activos mezclados con aditivos como lactosa, aglomerantes como almidón, o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas los agentes activos se pueden disolver o suspender en líquidos apropiados, como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Adicionalmente se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración bucal deben ser en dosis apropiadas para tal administración. Para administración por vía oral, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas o pastillas de forma romboide formuladas en la forma convencional.

Para administración intranasal, o por inhalación, los compuestos que se usan de acuerdo con este invento se encuentran convenientemente en forma de rocío aerosol en envases presurizados o nebulizador, que usa un propelente apropiado, por ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetanol, anhídrido carbónico u otro gas apropiado. En el caso de un aerosol bajo presión la dosis se puede determinar proporcionando una válvula dosificadora que entregue una cantidad específica. Las cápsulas o cartuchos de gelatina para usarse en un inhalador o insuflador u otros así, se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo de compuesto y una base de polvo como lactosa o almidón.

Los compuestos se pueden formular para administración parenteral por inyección, por ej., por inyección intravascular o infusión continua. Las formulaciones para inyectables se presentan en dosis individuales, por ej., en ampolletas o envases

multidosis, con preservantes añadidos. Las composiciones pueden tomar la forma de suspensión, solución o emulsión en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación para suspender, estabilizar o dispersar los agentes.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble al agua. Adicionalmente, cuando es apropiado se pueden preparar como inyecciones en suspensión aceitosa. Los solventes o vehículos lipofílicos apropiados incluyen aceites grasos como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos como etiloleato o triglicéridos, o liposomas. Las inyecciones acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrona. Opcionalmente la solución también puede contener estabilizantes apropiados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos y así permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Para administración a los ojos, se presenta un compuesto de la fórmula I, II o III en un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable tal que el compuesto se mantenga en contacto con la superficie ocular por un período de tiempo suficiente para permitir que el compuesto penetre la región de la córnea y las regiones interiores del ojo incluyendo, por ejemplo, la cámara anterior, cámara posterior, cuerpo vítreo, humor acuoso, humor vítreo, córnea, iris y cilios, lente, coroides y retina, y selera. El vehículo oftálmico farmacéuticamente apropiado puede ser un ungüento, aceite vegetal o un material encapsulante. Un compuesto de la invención también se puede inyectar directamente en el vítreo y el humor acuoso.

Alternativamente, los ingredientes activos pueden ser en forma de polvo para constituirse con un vehículo apropiado, por ej., agua estéril libre de pirógenos, antes de usar. Los compuestos también se pueden formular en composiciones para uso rectal tales como supositorios o enemas de retención, por ej., que contienen bases convencionales de supositorios como mantequilla de cacao u otros glicéridos.

Además de las arriba descritas formulaciones los compuestos también se pueden preparar para acción retardada. Tales formulaciones de efecto retardado se pueden administrar por implantación (por ejemplo subcutánea o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos apropiados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados de solubilidad limitada, por ejemplo, como una sal de solubilidad limitada.

Un portador farmacéutico para compuestos hidrofóbicos es un sistema cosolvente que incluye alcohol bencílico, un surfactante no polar, un polímero orgánico miscible con agua, y una fase acuosa. El sistema cosolvente puede ser un sistema cosolvente VPD. VPD es una solución al 3% de *w/v* alcohol bencílico, 8% *w/v* del polisorbato 80 tensoactivo no polar, y 65% *w/v* polietilenglicol 300, elevado a volumen en etanol absoluto. El sistema cosolvente VPD (VPD:5W) contiene VPD diluido 1:1 en una solución de agua con 5% de dextrosa. Este sistema cosolvente disuelve bien los compuestos hidrofóbicos, y produce mínima toxicidad durante la administración sistémica. Naturalmente, las proporciones del sistema cosolvente se pueden cambiar considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes del cosolvente son varias: por ejemplo, se pueden utilizar

otros agentes tensoactivos no polares de baja toxicidad en vez de polisorbato 80; la proporción de polietilenglicol se puede cambiar; se puede reemplazar el polietilenglicol por otros polímeros biocompatibles, por ej., polivinilopirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos se pueden sustituir por dextrosa.

Alternativamente, se pueden emplear otros sistemas para entregar los compuestos farmacéuticos hidrofóbicos. Las liposomas y emulsiones son ejemplos conocidos de vehículos o portadores de drogas hidrófobas. Ciertos solventes orgánicos como el dimetilsulfóxido también se pueden emplear, aunque normalmente a costa de mayor toxicidad. Adicionalmente, los compuestos se pueden entregar usando un sistema de liberación prolongada, tal como matrices semipermeables de polímeros sólidos hidrofóbicos que contienen al agente terapéutico. Se han establecido varios materiales de liberación prolongada que son conocidos por los expertos en la materia. Las cápsulas de liberación prolongada pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos por pocas semanas y hasta por más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden emplear estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

Las composiciones farmacéuticas también pueden contener portadores o excipientes sólidos o de fase gelatinosa. Ejemplos de tales portadores o excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato cálcico, azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros como los polietilenglicoles.

Se pueden proporcionar algunos de los compuestos del invento como sales contraiónicas farmacéuticamente compatibles. Se pueden formar sales farmacéuticamente compatibles con muchos ácidos, incluyendo ácido clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico,

tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en agua u otros solventes protónicos que las formas de base libre.

La preparación de los compuestos preferentes de este invento se describe en detalle en los ejemplos a continuación, pero el experto reconocerá que las reacciones químicas descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar un número de otros inhibidores de proteinquinasas del invento. Por ejemplo, se puede ejecutar la síntesis de compuestos del invento no mostrados como ejemplo por medio de modificaciones aparentes a los entendidos en la materia, por ej., por medio de la protección apropiada de grupos que interfieren, cambiando a otros reactivos apropiados conocidos en la especialidad, o haciendo modificaciones de las condiciones de los reactivos. Alternativamente, otras reacciones aquí expuestas o conocidas por los entendidos se pueden reconocer como que tienen aplicación para otros compuestos del invento.

EJEMPLOS

En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas son en grados Celsius y todas las partes y porcentajes son por peso. Los reactivos fueron comprados a Aldrich Chemical Company o a Lancaster Synthesis, Ltd., y se usaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Se compró Tetrahidrofurano (THF) y N, N-dimetilforamida (DMF) a Aldrich en frascos de sello Sure y se usaron en la forma en que se recibieron. Todos los solventes se purificaron usando métodos estándar conocidos por los expertos en la materia, a menos que se indique lo contrario.

Las reacciones que se muestran más abajo se hicieron generalmente bajo presión positiva de argón o nitrógeno o por medio de un tubo de secado a temperatura ambiente (a menos que se indique lo contrario), en solventes anhidros, y las matraces de reacción se acondicionaron con membranas de caucho para la introducción de substratos y reactivos por medio de jeringas. La cristalería se secó en hornos, o al calor. La cromatografía analítica de estratos delgados (TLC) se ejecutó en placas 60 F 254 de gel de sílice con respaldo de vidrio y se eludieron con los debidos porcentajes de solventes (*v/v*), los que se indican cuando es apropiado. Se evaluaron las reacciones por TLC y se dieron por terminadas al consumirse el material inicial.

Se hizo inspección visual de las placas TLC generalmente bajo luz ultravioleta. El trabajo se hizo típicamente duplicando el volumen de la reacción con solvente de la reacción o solvente de la extracción y luego lavando con la indicada solución acuosa utilizando 25% en volumen del volumen de la extracción a menos que se indique lo contrario. Las soluciones del producto se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro antes de filtrarse y evaporar los solventes bajo poca presión en un evaporador giratorio y se les anotó como solventes extraídos *in vacuo*. Se purificaron los productos empleando cromatografía radial o cromatografía *"flash"* por columna (Still et al., *J. Org. Chem.*, 43, 2923 (1978)) ésta última usando gel de sílice tipo *flash* de grado Merck (47-61 μm) y una gel de sílice: porcentaje de material crudo de aproximadamente de 20:1 a 100:1 a menos que se indique lo contrario. Se efectuó la hidrogenólisis bajo la presión indicada en los ejemplos o a presión ambiente.

Se registraron los espectros ^{1}H-NMR en un instrumento funcionando a 300 ó 500 MHz y los espectros ^{13}C-NMR se registraron funcionando a 75 MHz. Se obtuvieron

espectros NMR como soluciones $CDCl_3$ (que se indican en ppm), usando cloroformo como estándar de referencia (7,25 ppm y 77,00 ppm) o CD_3OD (3,4 y 4,8 ppm y 49,3 ppm), o internamente tetrametilsilano (0,00 ppm) cuando fuera apropiado. Se usaron otros solventes NMR cuando fue necesario. Cuando se reporta multiplicidad máxima, se usan las siguientes abreviaturas: s (*singlet*), d (*doublet*), t (*triplet*), m (*multiplet*), br (*broadened*), dd (*doublet de doublets*), dt (*doublet de triplets*). Las constantes de acoplamiento, cuando aparecen, se reportan en Hertz (Hz).

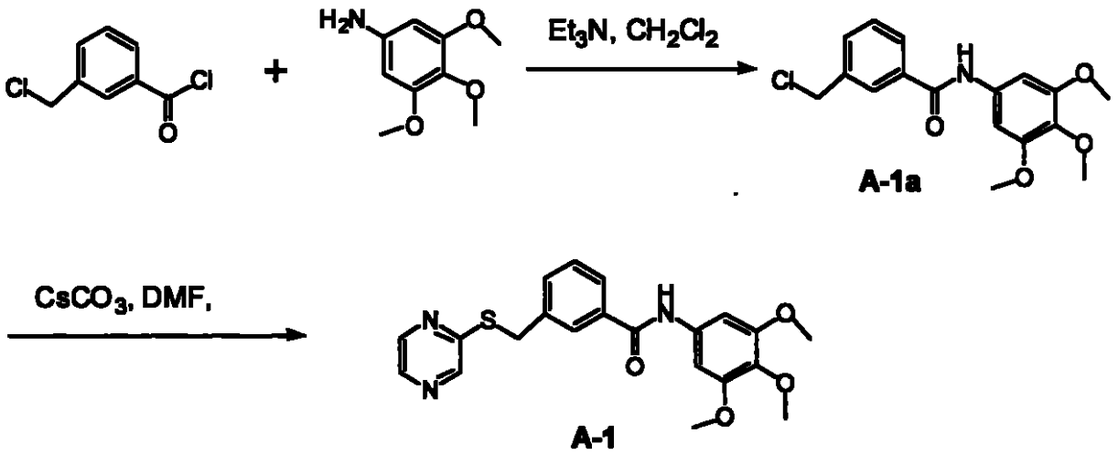
Los espectros infrarrojos (IR) se registran en un espectrómetro Perkin-Elmer FT-IR como aceites puros, como pellets KBr, o como soluciones $CDCl_3$ y, cuando aparecen se reportan en número de ondas (cm^{-1}). Todos los puntos de fusión (mp) son sin corregir.

A menos que se indique lo contrario, las condiciones HPLC son las siguientes: Hypersil ODS Hewlett Packard (5 µm, 125 x 4 mm), 10% acetonitrilo/0,1 M acetato de amonio de 0-2 minutos a 90% acetonitrilo/0,1 M acetato de amonio a 22 minutos, 1,0 mL/minuto, detección a 254 nm.

Se definen como sigue las abreviaturas para reactivos, equipos y técnicas: MTBE (metil t-butil éter); DMSO (dimetilsulfóxido); DIEA (diisopropiletilamina); TEA (trietilamina); AcOH (ácido acético); DMAP (4-(dimetilamino)piridina); EDC (1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimidaHCL); HATU (*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,*N'N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato); HOBt (N-hidroxibenzotriazol); PyBop (benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato; MS (ESI) (Espectrometría de masas por ionización *electrospray*); MS (FAB) (Espectrometría de masas por bombardeo rápido de átomos); HRMS (FAB) (Espectrometría de alta resolución de masas por bombardeo rápido de átomos); HRMS (MALDI) (espectrometría

de alta resolución de masas por desorción e ionización asistida por matriz láser); y APCIMS (espectrometría de masas por ionización química bajo presión atmosférica).

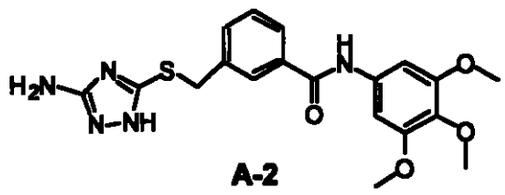
Ejemplo A-1: N-(3,4,5-Trimetoxifenil)-3-[(pirazin-2-il)sulfanilmetil]benzamida



(a) A una solución de 3,4,5-trimetoxianilina (3,0g, 16,4 mmol) y trietilamina (2,5 mL, 18 mmol) en 100 mL de diclorometano a temperatura ambiente se añadió por medio de una pipeta, 3-(clorometil)cloruro de benzoilo (2,4 mL, 16,9 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente por 4 horas, la mixtura se particionó entre cloroformo (100 mL) y agua (200 mL). Se extrajo la capa acuosa dos veces con cloroformo (100 mL) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron hasta secarse. El residuo crudo se trituró con MTBE para obtener 5,22 g (95%) de N-(trimetoxifenil)-3-(clorometil)benzamida, **A-1a**, como un sólido blanquecino que se recolectó por filtración: mp 138-145°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,52 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,20 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,62 (s, 3H). Análisis: calculado para $C_{17}H_{18}NO_4Cl \cdot 0{,}2\ H_2O$: C, 60,16; H, 5,47; N, 4,13; Cl, 10,45. Encontrado: C, 60,18; H, 5,38; N, 4,17; Cl, 10,68.

(b) A una solución de 0,112 g (1 mmol) de 2-pirazinetiol (Specs) y N-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(clorometil)benzamida, **A-1a**, (0,335 g, 1 mmol) in 5 mL de DMF anhidro bajo purga de argón se le añadió carbonato de cesio (0,814 g, 2,5 mmol). Se agitó la suspensión resultante a ~65°C por 17 h. Se permitió enfriarse a la mixtura hasta temperatura ambiente y luego se le particionó entre acetato de etilo(50 mL) y agua (75 mL). Se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo (50 mL) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 mL); se secaron sobre Na_2SO_4, y se les concentró hasta secarse. El residuo crudo se purificó en gel de sílice utilizando una gradiente de 0% a 6% de metanol en acetato de etilo:hexano 1:1 como eluyente para obtener N-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-3-[(pirazin-2-il)sulfanilmetil]benzamida como un aceite de color amarillo claro (0,18 g, 43%) que se cristalizó al dejarse en reposo: 112-119°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,13 (s, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 1,55 Hz), 8,53 (dd, 1H, J = 2,60, 1,58 Hz), 8,36 (d, 1H, J = 2,64 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7,81 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 7,72 Hz), 7,47 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,21 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,65 (s, 3H). Análisis: calculado para $C_{21}H_{21}N_3O_4S$ • 0,2 MTBE: C, 61,58; H, 5,50; N, 9,79; S, 7,47. Encontrado: C, 61,34; H, 5,43; N, 9,69; S, 7,34.

Ejemplo A-2: N-(3,4,5-Trimetoxifenil)-3-[(5-amino-2H-[1,2,4]triazol-3-il) sulfanilmetil]benzamida

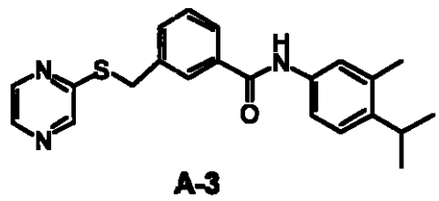


A-2

El Ejemplo A-2 se preparó en forma similar a la descrita para A-1, excepto que se utilizó 3-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol (Aldrich) en vez de 2-pirazinetiol en el paso (b): ^{1}H

NMR (DMSO-d_6) δ 11,96 (br s, 1H), 10,12 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,46 (t, 1H, J = 7,69 Hz), 7,23 (s, 2H), 6,05 (br s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,65 (s, 3H); HR MS (FAB): Calculado para $C_{19}H_{22}N_5O_4S$ ($M+H^+$): 416,1393. Encontrado: 416,1408. Análisis: calculado para $C_{19}H_{21}N_5O_4S$ • 0,3 EtOAc: C, 54,90; H, 5,34; N, 15,85; S, 7,26. Encontrado: C, 54,87; H, 5,50; N, 15,71; S, 7,03.

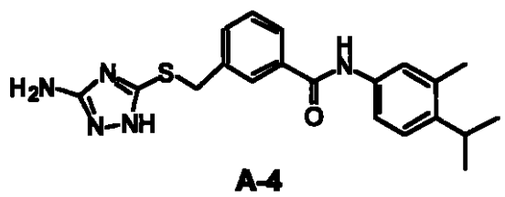
Ejemplo A-3: N-(4-Isopropil-3-metilfenil)-3-[(pirazin-2-il)sulfanilmetil]benzamida



A-3

El Ejemplo A-3 se preparó en forma similar a la descrita para A-1, excepto que se utilizó 3-metil-4-clorhidrato de isopropilanilina (Maybridge) en vez de 3,4,5-trimetoxianilina en el paso (a): mp 69-73°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,07 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,52 (dd, 1H, J = 2,6, 1,6 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,46 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,55 (s, 2H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,17 (d, 6H, J = 6,9 Hz). Análisis: calculado para $C_{22}H_{23}N_3OS$ • 0,2 MTBE: C, 69,91; H, 6,48; N, 10,64; S, 8,12. Encontrado: C, 70,03; H, 6,40; N, 10,41; S, 7,81.

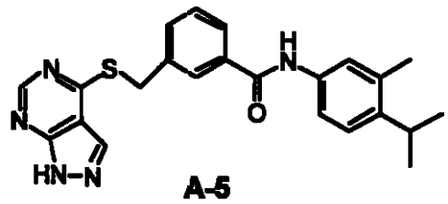
Ejemplo A-4: N-(4-Isopropil-3-metilfenil)-3-[(5-amino-2H-[1,2,4]triazol-3-il)sulfanilmetil]benzamida



A-4

El ejemplo A-4 se preparó en forma similar a la descrita para A-1, excepto que se utilizó 3-metil-4-isopropilanilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina en el paso (a), y se utilizó 3-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol en vez de 2-pirazinetiol en el paso (b): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11,93 (br s, 1H), 10,05 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,57-7,51 (m, 3H), 7,43 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,02 (br s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,09-3,04 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,17 (d, 6H, J = 6,9 Hz). Análisis: calculado para $C_{20}H_{23}N_5OS \cdot 0{,}1$ MTBE: C, 63,08; H, 6,25; N, 17,94; S, 8,22. Encontrado: C, 62,78; H, 6,26; N, 17,78; S, 8,00.

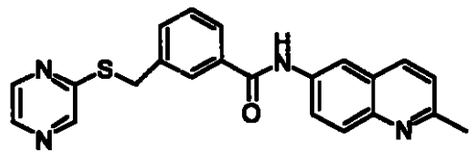
Ejemplo A-5: N-(4-Isopropil-3-metilfenil)-3-[(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]benzamida



A-5

El Ejemplo A-5 se preparó en forma similar a la descrita para A-1, excepto que se utilizó 3-metil-4-isopropilamina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina en el paso (a), y 4-mercapto-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina en vez de 2-pirazinetoiol en el paso (b): mp 187-189°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,09 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,55-7,47 (m, 3H), 7,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,78 (s, 2H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,18 (d, 6H, J = 6,9 Hz). Análisis: calculado para $C_{23}H_{23}N_5OS$: C, 66,16; H, 5,55; N, 16,77; S, 7,68. Encontrado: C, 65,90; H, 5,51; N, 16,98; S, 7,40.

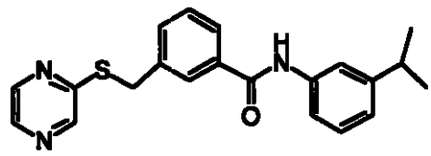
Ejemplo A-6: N-(2-Metilquinolin-6-il)-3-[(pirazin-2-il)sulfanilmetil]benzamida



A-6

El Ejemplo A-6 se preparó en forma similar a la descrita para A-1, excepto que se utilizó 6-amino-2-metilquinolina (Lancaster) en vez de 3,4,5-trimetoxianilina en el paso (a): mp 133-135°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,51 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,53 (t, 1H, J = 1,9 Hz), 8,44 (t, 1H, J = 3,0 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,89 (d, 2H, J= 9,1 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,50 (t, 1H, J= 7,7 Hz), 7,38 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 4,57 (s, 2H), 2,63 (s, 3H). Análisis: calculado para $C_{22}H_{18}N_4OS$: C, 68,37; H, 4,69; N, 14,50; S, 8,30. Encontrado: C, 68,41; H, 4,72; N, 14,52; S, 8,30.

Ejemplo A-7: N-(3-Isopropilfenil)-3-[(pirazin-2-il)sulfanilmetil]benzamida

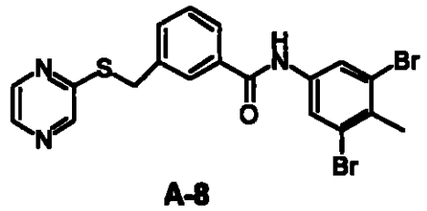


A-7

El Ejemplo A-7 se preparó en forma similar a la descrita para A-1, excepto que se utilizó 3-isopropilanilina (Maybridge) en vez de 3,4,5-trimetoxianilina en el paso (a): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,02 (s, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,52 (dd, 1H, J = 2,42, 1,5 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,63-7,60 (m, 3H), 7,46 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,55 (s, 2H), 2,88-2,85 (m, 1H), 1,21 (d, 6H, J = 6,9 Hz). Análisis: calculado para $C_{21}H_{21}N_3OS \cdot 0.3$

MTBE: C, 69,31; H, 6,36; N, 10,78; S, 8,22. Encontrado: C, 69,34; H, 6,15; N, 10,54; S, 7,96.

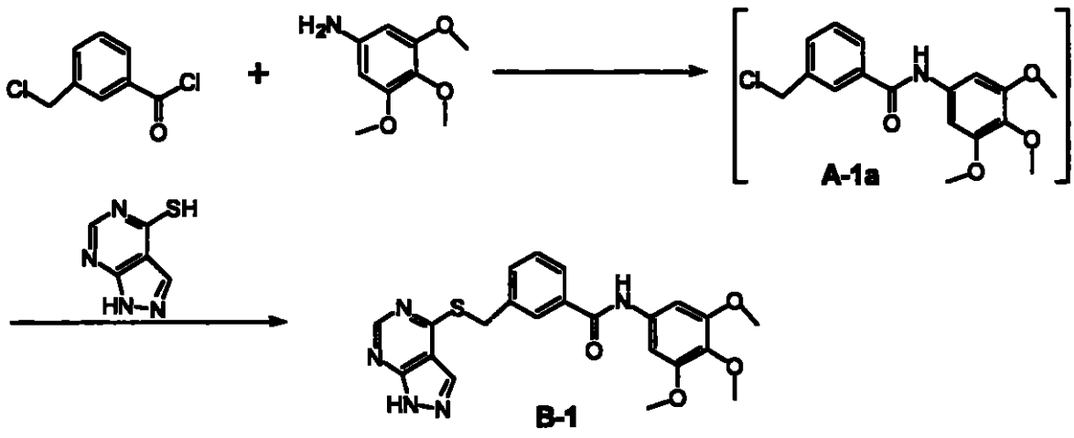
Ejemplo A-8: N-(3,5-Dibromo-4-metilfenil)-3-[(pirazin-2-il)sulfanilmetil]benzamida



A-8

El Ejemplo A-8 se preparó en forma similar a la descrita para A-1, excepto que se utilizó 3,5-dibromo-4-metilanilina (Lancaster) en vez de 3,4,5-trimetoxianilina en el paso (a): mp 119-127°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 1,30 Hz), 8,51 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 2,61 Hz), 8,12 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 7,96 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 7,73 Hz), 7,48 (t, 1H, J = 7,74 Hz), 4,54 (s, 2H), 2,47 (s, 3H). Análisis: calculado para $C_{19}H_{15}N_{34}S$ • 0,25 EtOAc: C, 46,62; H, 3,33; N, 8,16; S, 6,22. Encontrado: C, 46,33; H, 3,24; N, 7,90; S, 5,83.

Ejemplo B-1: N-(3,4,5-Trimetoxifenil)-3-[(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]benzamida

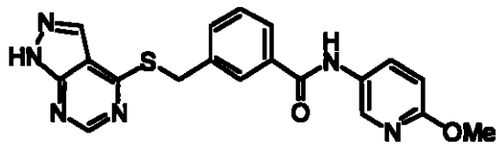


A-1a

B-1

A una solución de 3,4,5-trimetoxianilina (400 mg, 2,18 mmol) y trietilamina (0,30 mL, 2,18 mmol) en diclorometano se le añadió 0,31 mL (2,18 mmol) de 3-clorometilbenzoil cloruro (Aldrich). Después de 10 minutos, se quitó el solvente y el residuo crudo N-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(clorometil)benzamida, A-1a, se disolvió en DMF (10 mL) bajo argón. A la solución resultante se le añadió 4-mercapto-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (332 mg, 2,18 mmol) seguida de trietilamina (0,30 mL), 2,18 mmol). Se calentó la solución resultante hasta 70°C por 2 horas, luego se enfrió y vertió en agua. Por filtración se recolectó el sólido y se lavó con agua. Después de secarse el sólido, en secuencia, se molió con acetato de etilo/hexano y con diclorometano, y se recolectó el sólido por filtración para rendir 360 mg (37%) de N-3,4,5-trimetoxifenil)-3-[(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]benzamida, B-1: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,12 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7, Hz), 7,68 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,48 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,20 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,62 (s, 3H). Análisis: calculado para $C_{22}H_{21}N_5O_4S \cdot 0{,}7\ H_2O$: C, 56,93; H, 4,87; N, 15,09; S, 6,91. Encontrado: C, 56,89; H, 4,76; N, 14,85; S, 6,91.

Ejemplo B-2: N-(3,4,5-Trimetoxifenil)-3-[(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]benzamida

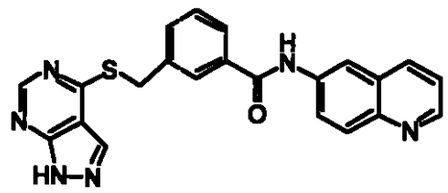


B-2

El Ejemplo B-2 se preparó en forma similar a la descrita para B-1 excepto que se utilizó 5-amino-2-metoxipiridina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-

d$_6$) δ 14,10 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95-8,00 (m, 2H), 7,81 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,41- 7,46. (dd, 1H), 6,78 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,70 (s, 2H), 3,80 (s, 3H); APCIMS *m/z* 393 $[M + H]^+$.

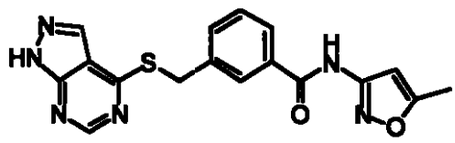
Ejemplo B-3: N-(Quinolin-6-il)-3-[(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanil-metil]benzamida



B-3

El Ejemplo B-3 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 6-aminoquinolina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: mp 236-240°C (dec); ^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ 14,15 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,34-8,29 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,91 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,54-7,48 (m, 2H), 4,79 (s, 2H). Análisis: calculado para $C_{22}H_{16}N_6OS \cdot 0{,}7\ H_2O$: C, 62,16; H, 4,13; N, 19,77; S, 7,54. Encontrado: C, 62,34; H, 3,83; N, 19,48; S, 7,61.

Ejemplo B-4: N-(5-Metilisoxazol-3-il)-3-[(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]benzamida

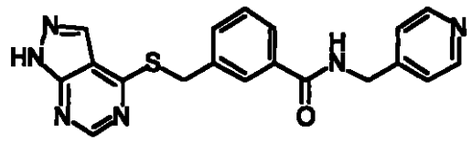


B-4

El Ejemplo B-4 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 3-amino-5-metilisoxasola en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 13,99 (s, 1H), 11,34 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J =

8,0 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,47 (dd, 1H, J = 7,5, 7,6 Hz), 6,74 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 2,41 (s, 3H); APCIMS *m/z* 367 $[M + H]^+$.

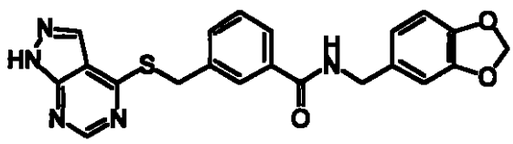
Ejemplo B-5: N-(Piridin-4-il)metil-3-[(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-sulfanilmetil]benzamida



B-5

El Ejemplo B-5 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 4-picolilamina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,05 (s, 1H), 9,08-9,12 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 8,74 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 8,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 7,7, 7,9 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 4,70 (s, 2H), 4,43 (d, 2H, J = 5,9 Hz); APCIMS *m/z* 377 $[M + H]^+$.

Ejemplo B-6: N-(1,3-Benzodioxil-5-ilmetil)-3-[(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-sulfanilmetil]benzamida

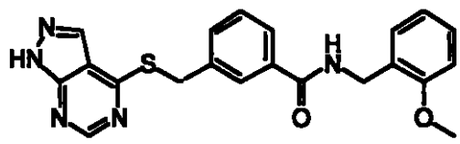


B-6

El Ejemplo B-6 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 3,4-(metilendioxi)bencilamina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,05 (s, 1H), 8,98 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,78 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 7,6, 7,9 Hz),

6,84-6,87 (m, 2H), 6,78 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 5,97 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,36 (d, 2H, J = 6,1 Hz); APCIMS *m/z* 420 $[M + H]^+$.

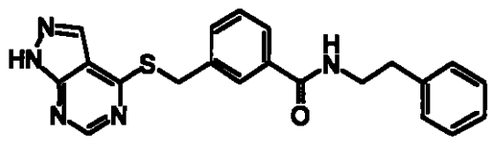
Ejemplo B-7: N-(2-Metoxibencilo)-3-[(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-sulfanilmetil]benzamida



B-7

El Ejemplo B-7 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 2-metoxibencilamina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,12 (s, 1H), 8,86 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,79 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 7,6, 7,9 Hz), 7,23 (m, 1H), 7,16 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,89 (dd, 1H, J = 7,5, 6,8 Hz), 4,75 (s, 2H), 4,43 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 3,82 (s, 3H); APCIMS *m/z* 406 $[M + H]^+$.

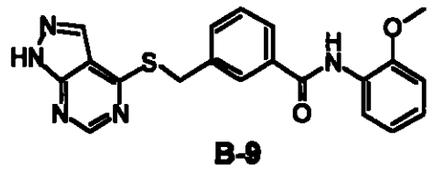
Ejemplo B-8: N-(2-Feniletilo)-3-[(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanil-metil]benzamida



B-8

El Ejemplo B-8 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó fenetilamina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,61 (t, 1H J = 5,7 Hz), 8,30 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 7,6, 7,9 Hz), 7,16-7,31 (m, 5H), 4,73 (s, 2H), 3,43-3,50 (m, 2H), 2,83 (dd, 2H, J = 7,2, 7,9 Hz); APCIMS *m/z* 390 $[M + H]^+$.

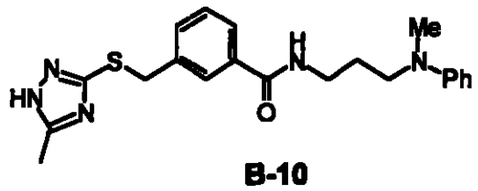
Ejemplo B-9: N-(2-Metoxifenil)-3-[(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-sulfanilmetil]benzamida



B-9

El Ejemplo B-9 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 2-metoxianilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,12 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,48 (dd, 1H, J = 7,5, 7,6 Hz), 7,19 (m, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,97 (dd, 1H, J = 7,1, 8,0 Hz), 4,79 (s, 2H), 3,83 (s, 3H); APCIMS *m/z* 392 $[M + H]^+$.

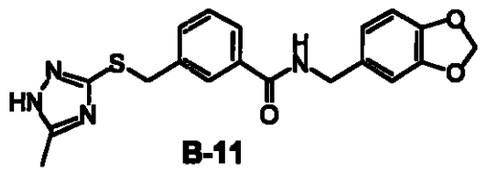
Ejemplo B-10: N-[3-(N-Metil-N-fenilamino)propil]-3-[(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanilmetil]benzamida



B-10

El ejemplo B-10 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó N-(3-aminopropilo)-N-metilanilina en vez de 3,4,5-metilanilina, y 3-mercapto-5-metilo-1H-1,2,4-triazol en vez de 4-mercapto-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina: ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 7,5, 8,0 Hz), 7,15 (m, 2H), 6,74-6,77 (m, 2H), 6,64 (dd, 1H, J = 7,1, 7,1 Hz), 4,36 (s, 2H), 3,41-3,45 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,85-1,96 (m, 2H); APCIMS *m/z* 396 $[M + H]^+$.

Ejemplo B-11: N-(1,3-Benzodioxil-5-ilmetil)-3-[(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanilmetil]benzamida



B-11

El Ejemplo B-11 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó (3,4-metilendioxi)bencilamina en vez de 3,4,5-trimetilanilina, y 3-mercapto-5-metilo-1H-1,2,4-triazol en vez de 4-mercapto-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina: ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 7,50, 7,6 Hz), 6,76-6,86 (m, 3H), 5,93 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,38 (s, 3H); APCIMS *m/z* 383 $[M + H]^+$.

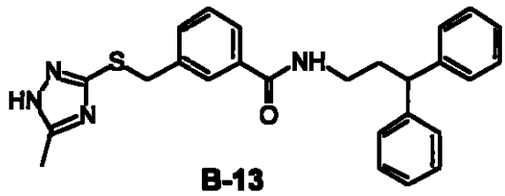
Ejemplo B-12: N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-[(1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-il-sulfanil)metil]benzamida



B-12

El Ejemplo B-12 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 4-ciano-3-trifluorometilanilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,07 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,26-8,31 (m, 2H), 8,15 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,53 (dd, 1H J = 7,50, 7,9 Hz), 4,79 (s, 2H); APCIMS *m/z* 455 $[M + H]^+$.

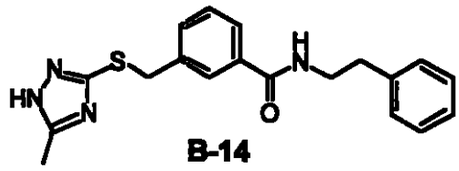
Ejemplo B-13: N-(3,3-Difenilpropil)-3-{[(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-sulfanil]metil}benzamida



B-13

El Ejemplo B-13 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 3,3-difenil-1-propilamina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina, y 3-mercapto-5-metil-1H-1,2,4-triazol en vez de 4-mercapto-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina: ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,25-7,38 (m, 9H), 7,13-7,18 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,05 (dd, 1H, J = 7,6, 7,9 Hz), 3,34-3,37 (m, 2H), 2,38 (m, 5H); APCIMS *m/z* 443 $[M + H]^+$.

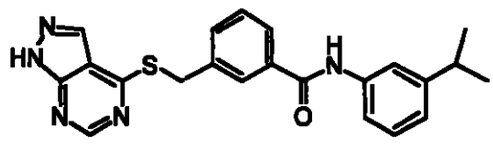
Ejemplo B-14: 3-{[(5-Metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-sulfonil]metil}-N-fenetilbenzamida



B-14

El Ejemplo B-14 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 2-feniletilamina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina, y 3-mercapto-5-metil-1H-1,2,4-triazol en vez de 4-mercapto-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina: ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 7,5, 7,9 Hz), 7,18-7,33 (m, 5H), 4,35 (s, 2H), 3,57-3,62 (m, 2H), 2,90-2,93 (m, 2H), 2,40 (s, 3H); APCIMS *m/z* 353 $[M + H]^+$.

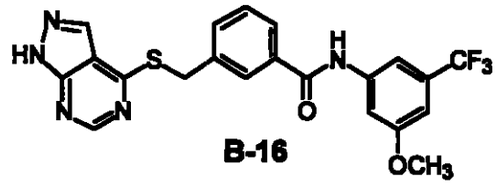
Ejemplo B-15: 3-[(1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]-N(3-iso-propilfenil)-benzamida



B-15

El Ejemplo B-15 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 3-isopropilanilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,61 (m, 2H), 7,48 (dd, 1H, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,25 (dd, 1H, J = 7,5, 8,0 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,78 (s, 2H), 2,83-2,91 (m, 1H), 1,21 (d, 6H, J = 6,0 Hz); APCIMS *m/z* 404 $[M + H]^+$.

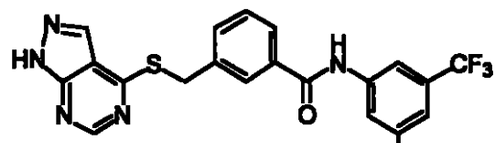
Ejemplo B-16: 3-[(1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]-N(3-trifluorometil-5-metoxifenil)-benzamida



B-16

El Ejemplo B-16 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 3-trifluorometil-5-trifluorometoxianilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H, J = 7,50, 8,0 Hz), 6,98 (s, 2H), 6,46-6,50 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,83 (s, 3H); APCIMS *m/z* 460 $[M + H]^+$.

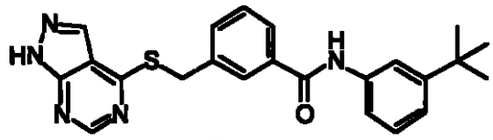
Ejemplo B-17: 3-[(1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]-N(3,5-bis-trifluorometilfenil)-benzamida



B-17

El Ejemplo B-17 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 3,5-bis(trifluorometil)anilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,20 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 7,50, 8,0 Hz), 4,86 (s, 2H); APCIMS *m/z* 498 $[M + H]^+$.

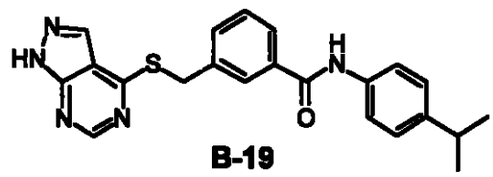
Ejemplo B-18: 3-[(1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]-N(3-t-butilfenil)-benzamida



B-18

El ejemplo B-18 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 3-(*terc*-butil)anilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,85-7,88 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,75 (s, 1H), 7,65-7,71 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H, J = 7,6, 7,9 Hz), 7,26 (dd, 1H, J = 7,5, 8,0 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,78 (s, 2H), 1,29 (s, 9H); APCIMS *m/z* 418 $[M + H]^+$.

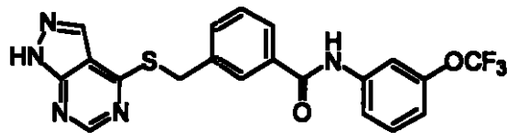
Ejemplo B-19: 3-[(1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]-N(4-isopropilfenil)-benzamida



B-19

El Ejemplo B-19 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 4-isopropilanilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,64-7,70 (m, 3H), 7,47 (dd, 1H, J = 7,5, 8,0 Hz), 7,21 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 4,78 (s, 2H), 2,81-2,90 (m, 1H), 1,19 (d, 6H, J = 6,0 Hz); APCIMS *m/z* 404 $[M+H]^+$.

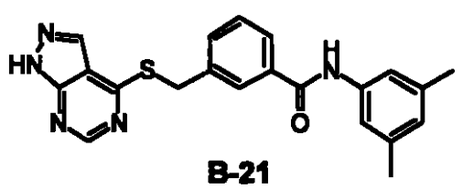
Ejemplo B-20: 3-[(1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]-N(4-trifluorometoxifenil)-benzamida



B-20

El Ejemplo B-20 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 3-trifluorometoxianilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,71-7,78 (m, 2H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,09 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,79 (s, 2H); APCIMS *m/z* 446 $[M + H]^+$.

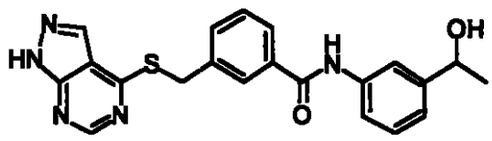
Ejemplo B-21: 3-[(1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]-N(3,5-dimetilfenil)-benzamida



B-21

El Ejemplo B-21 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 3,5-dimetilanilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83-7,85 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,68-7,71 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,45-7,50 (dd, 1H, J = 7,50, 7,6 Hz), 7,39 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 2,26 (s, 6H); APCIMS *m/z* 390 $[M + H]^+$.

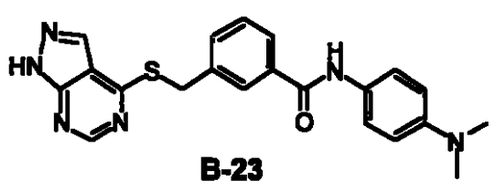
Ejemplo B-22: 3-[(1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]-N(3-(2-hidroxietil)fenil)-benzamida



B-22

El ejemplo B-22 se preparó en forma similar al descrito para B-1, excepto que se utilizó 3-(1-hidroxietil)anilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,74-7,84 (m, 2H), 7,48 (dd, 1H, J = 7,6, 7,9 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 7,9, 8,0 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 5,18 (d, 1H, J = 3,0), 4,78 (s, 2H), 4,68 (q, 1H), 1,32 (d, 3H, J = 9,0 Hz); APCIMS *m/z* 406 $[M + H]^+$.

Ejemplo B-23: 3-[(1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]-N(4-dimetilaminofenil)-benzamida

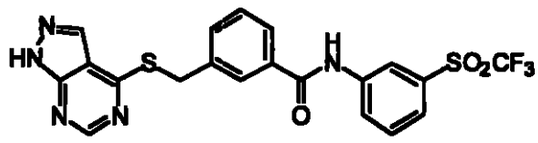


B-23

El Ejemplo B-23 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 4-dimetilaminoanilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)

13,76 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,301 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,10 (dd, 1H, J = 7,5, 7,6 Hz), 6,35 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,56 (s, 2H), 2,13 (s, 6H); APCIMS *m/z* 405 $[M + H]^+$.

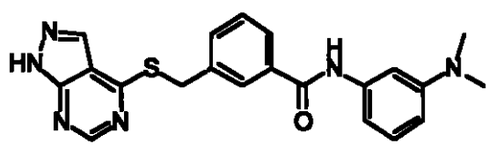
Ejemplo B-24: 3-[(1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]-N(3-trifluorometilsulfonilfenil)-benzamida



B-24

El ejemplo B-24 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 3-(trifluorometilsulfonil)anilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,35-8,39 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,85 (m, 2H), 7,75 (d, 1H, J = 7,60), 7,53 (dd, 1H, J = 7,5, 7,6 Hz), 4,79 (s, 2H); APCIMS *m/z* 494 $[M + H]^+$.

Ejemplo B-25: 3-[(1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfanilmetil]-N(3-dimetilaminofenil)-benzamida



B-25

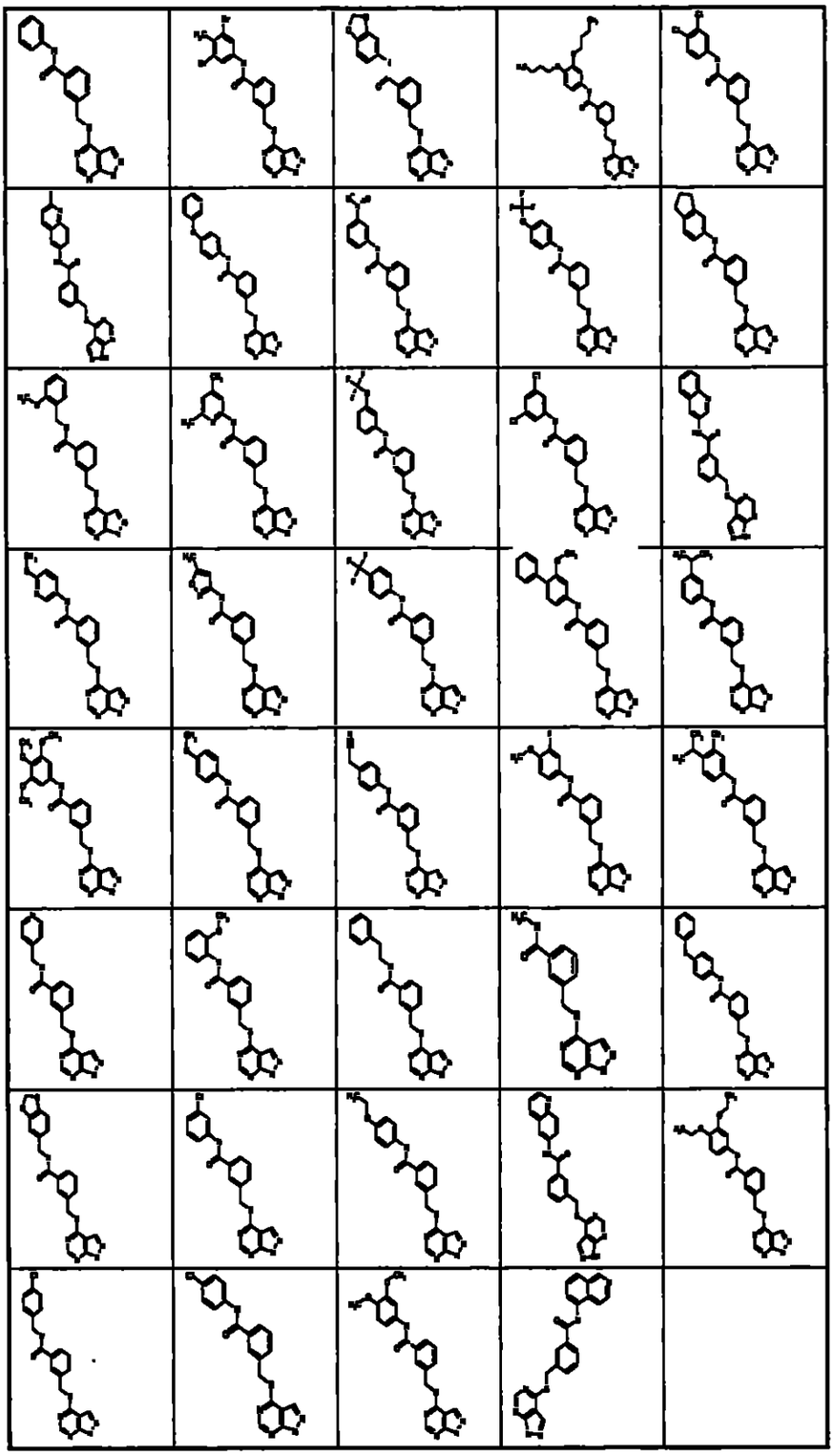
El ejemplo B-25 se preparó en forma similar a la descrita para B-1, excepto que se utilizó 3-dimetilaminoanilina en vez de 3,4,5-trimetoxianilina: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 14,14 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,680 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,46 (dd, 1H, J = 7,5, 7,6 Hz), 7,20 (s, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,46-6,50 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 2,89 (s, 6H); APCIMS *m/z* 405 $[M + H]^+$.

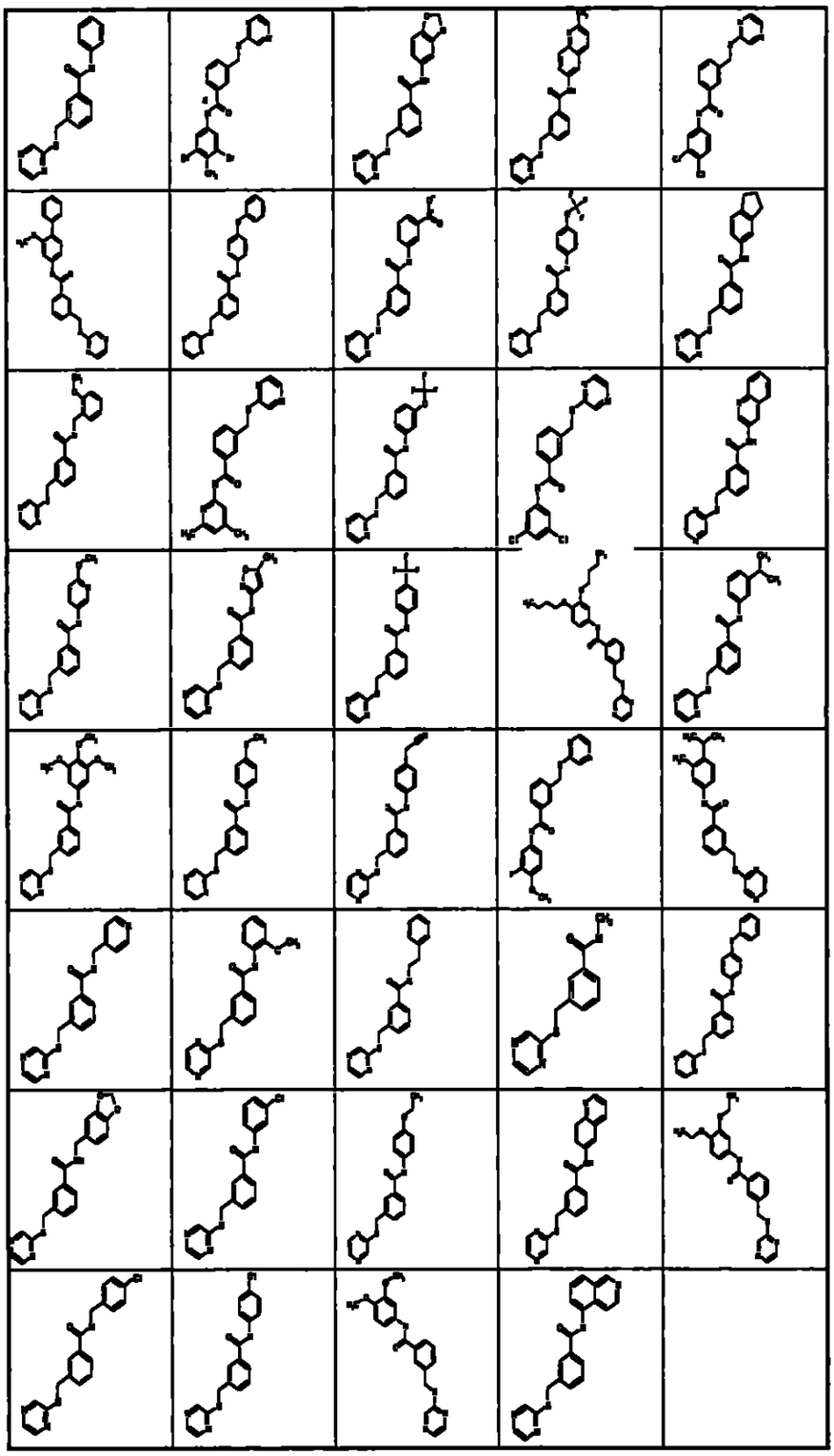
Ejemplo B-26

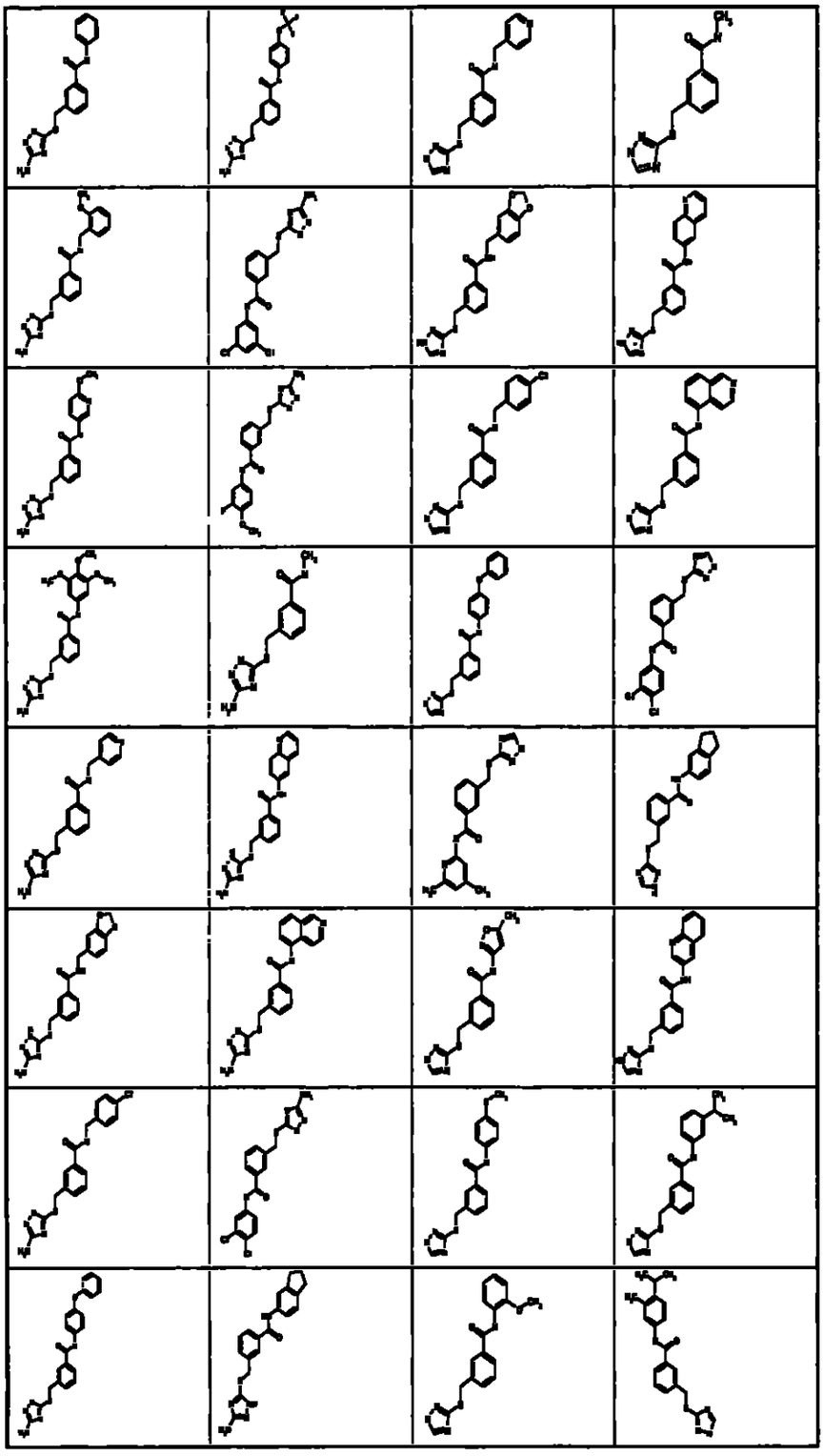
(a) A un grupo de 40 µL de soluciones de 0,25 M de diferentes aminas (0,01 mmol) en acetonitrilo distribuidas en las once columnas de una placa de 96 pozas, se le añadió 40 µL de solución M de trietilamina (0,01 mmol) y el grupo de reacciones se agitó por poco tiempo. A cada una de las pozas se le añadió 40 µL de una solución de 0,25 M de 3-(clorometil) benzoilcloruro (0,01 mmol) en acetonitrilo, y se agitó la placa en un agitador por 2 horas a temperatura ambiente.

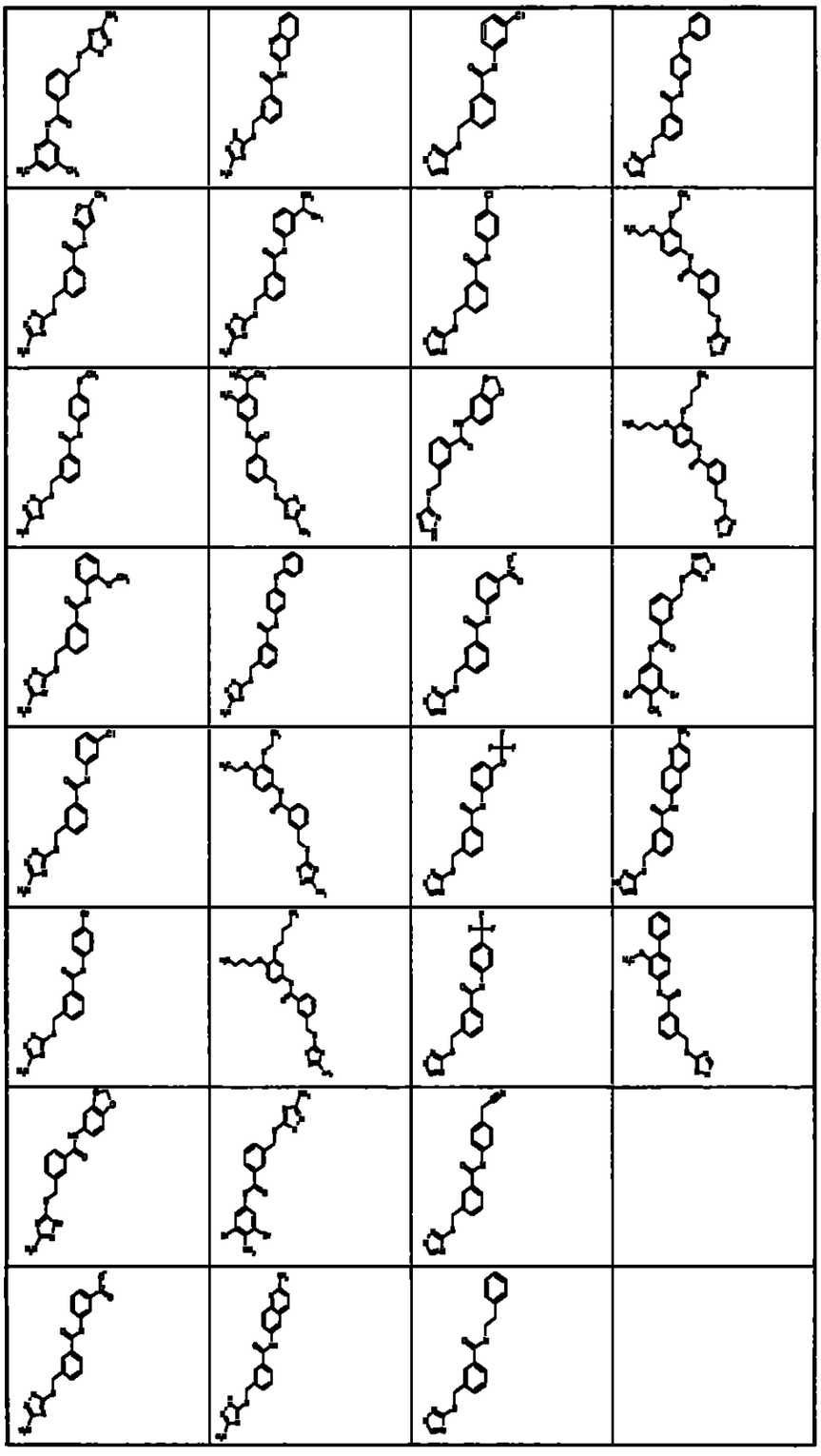
(b) Se preparó una solución de 0,25M de diferentes compuestos de mercapto en DMF y 40 µL (0,01 mmol) y se le añadió a ocho diferentes líneas a intermedios apropiados del paso (a) arriba descrito. A cada mixtura de reacción se le añadió aproximadamente de 8 a 15 mg de carbonato de cesio y se calentaron las mixturas hasta 60°C en un calentador Vortex por 16 horas. Se quitaron los solventes utilizando el aparato SpeedVac™ y la mixtura de reacciones crudas se redisolvió en DMSO y se transfirió a una placa de 96 pozas de 1 mL por medio de un manipulador de líquidos, para obtener una concentración nominal final de 10 mM.

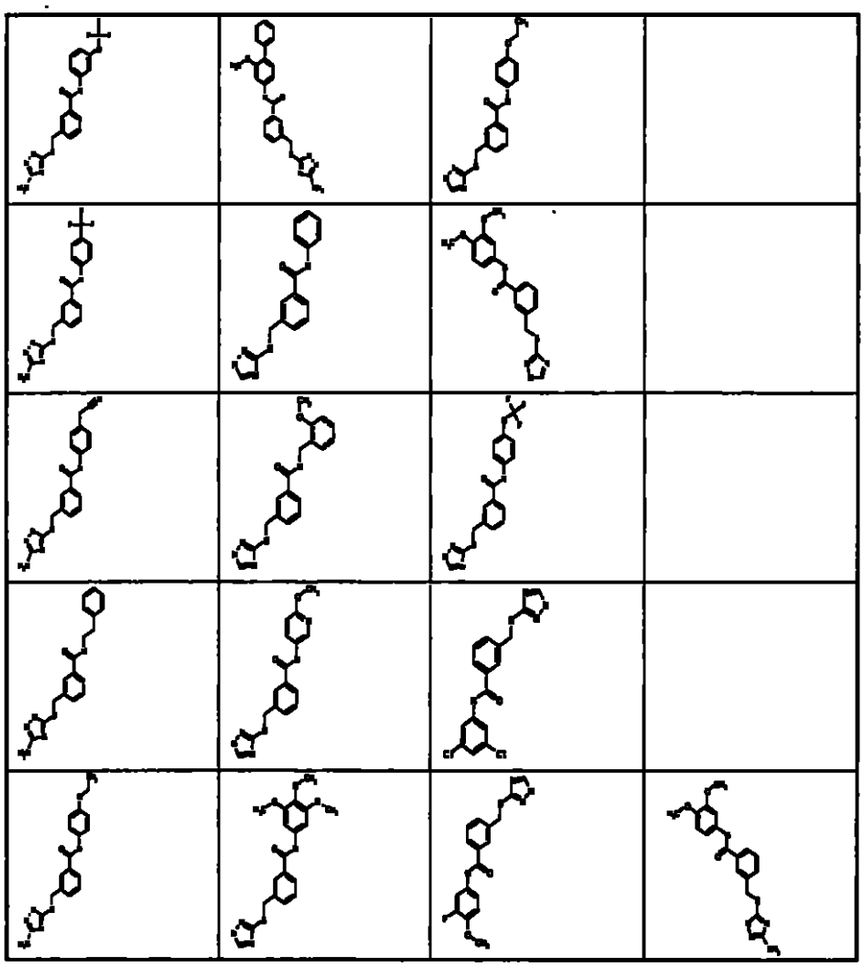
Los siguientes compuestos se prepararon utilizando este procedimiento (donde por conveniencia, y tal como lo entienden los expertos en la materia, no se ha indicado expresamente que todos los átomos de hidrógeno se enlazan a cada átomo de carbono y/o hidrógeno).

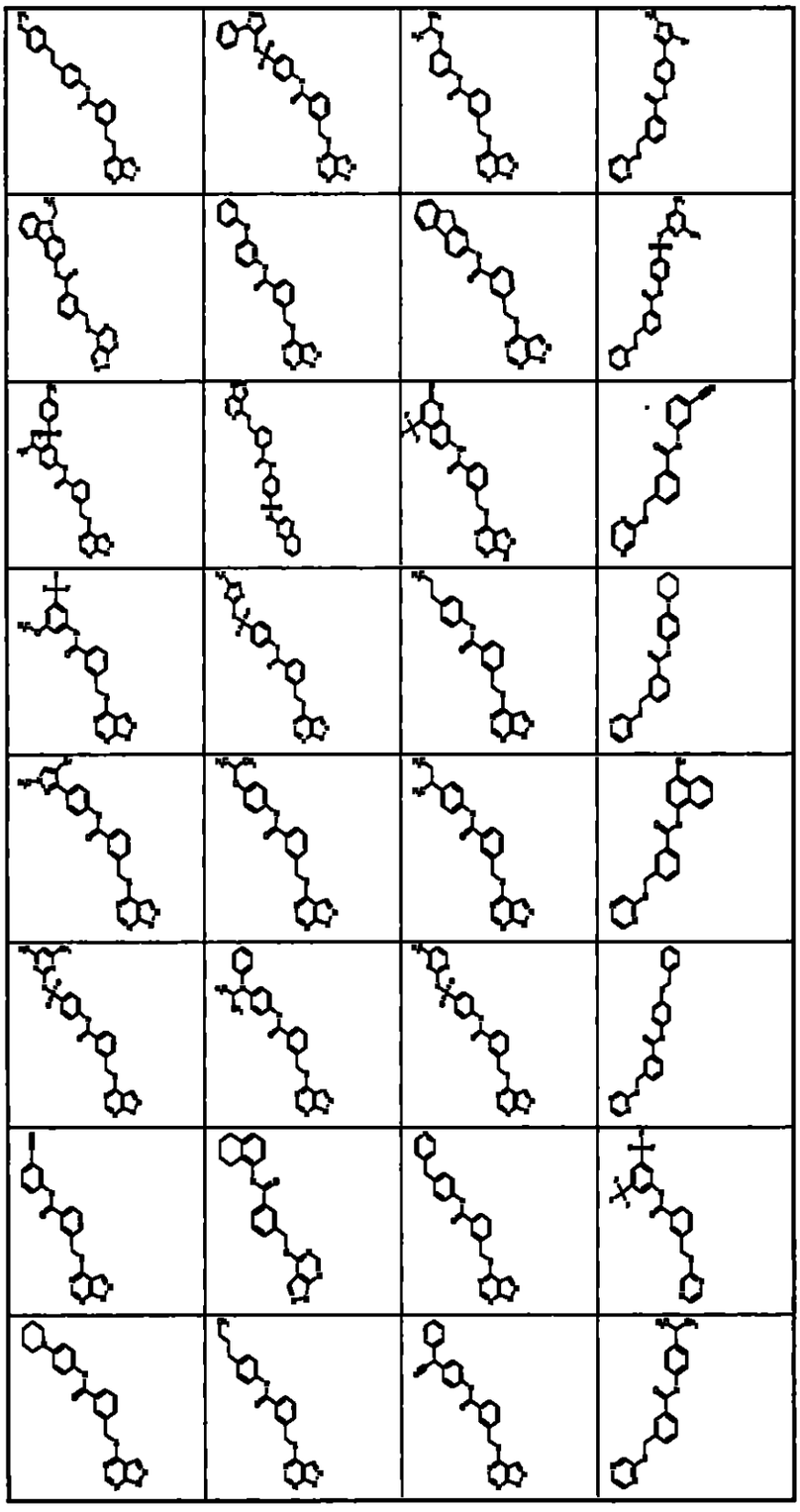




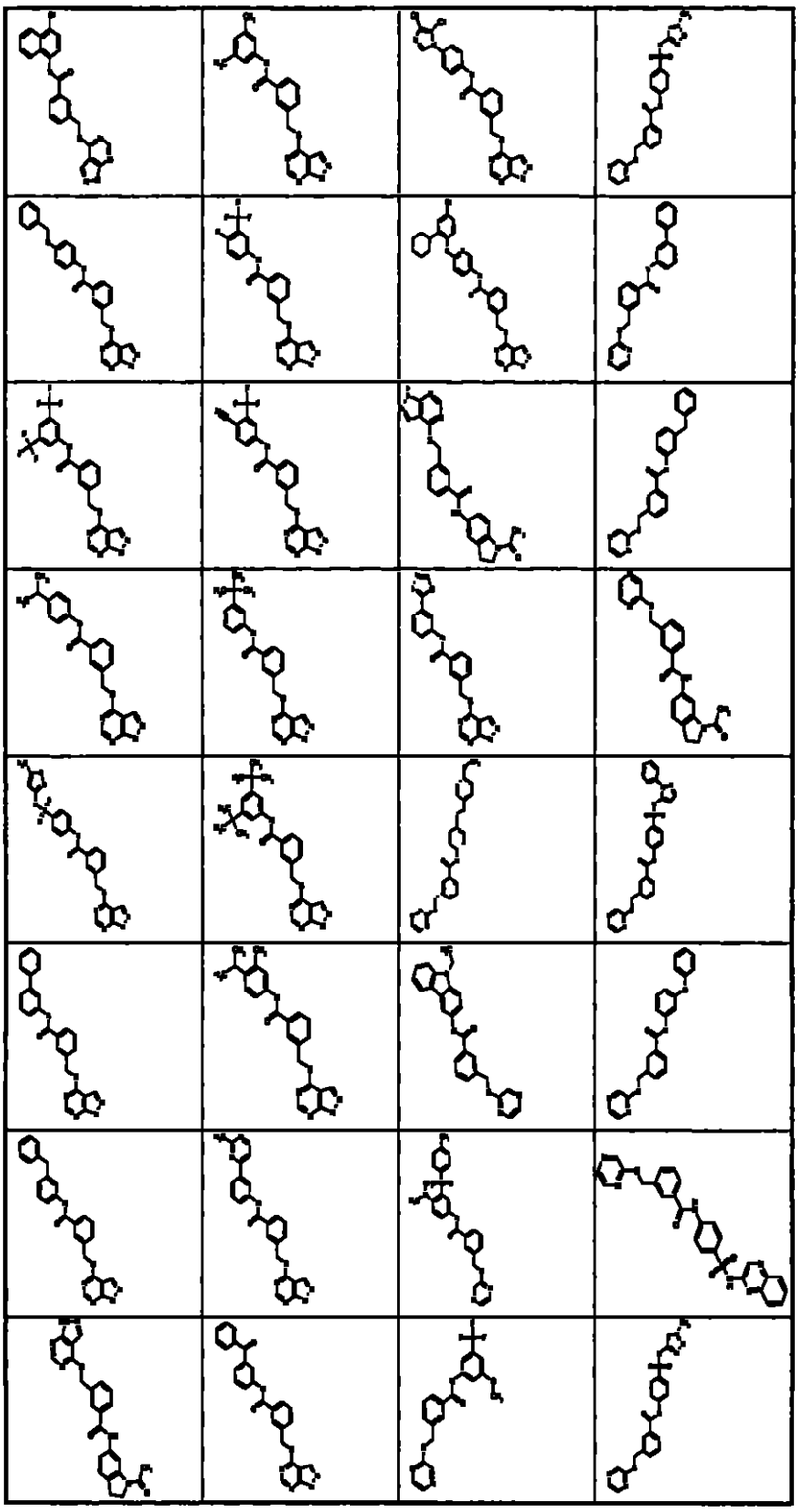


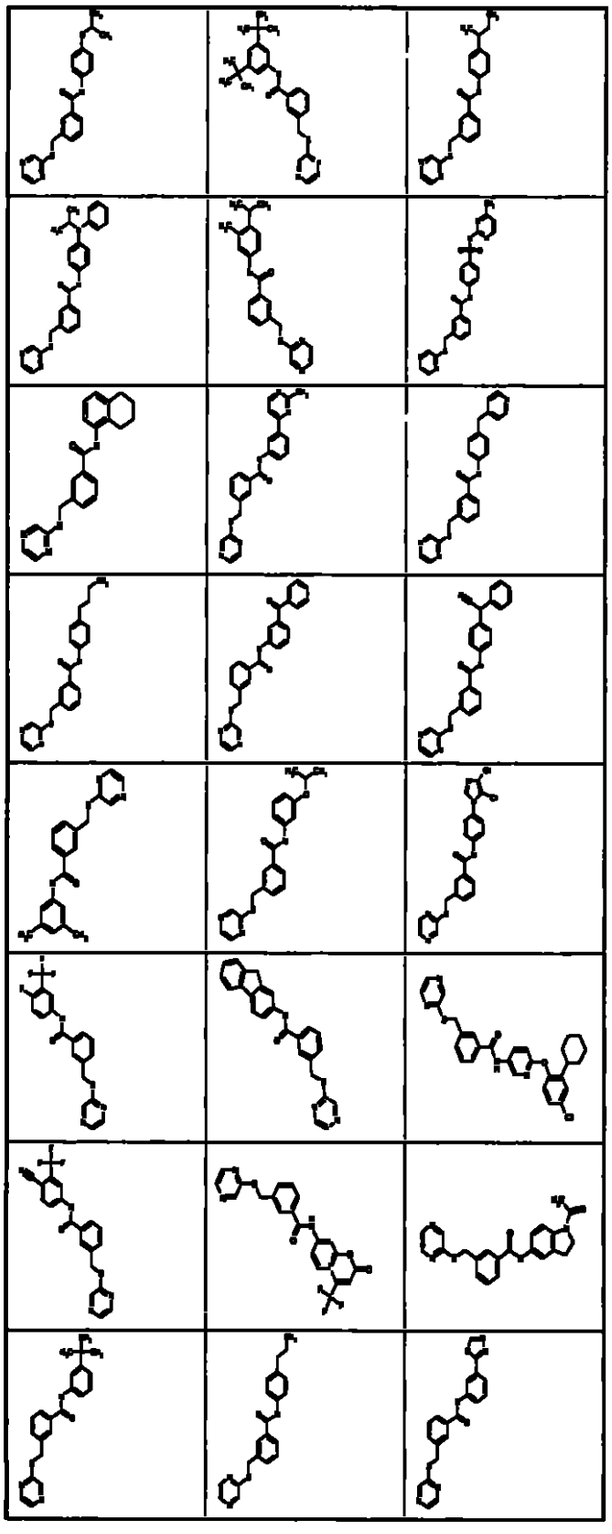




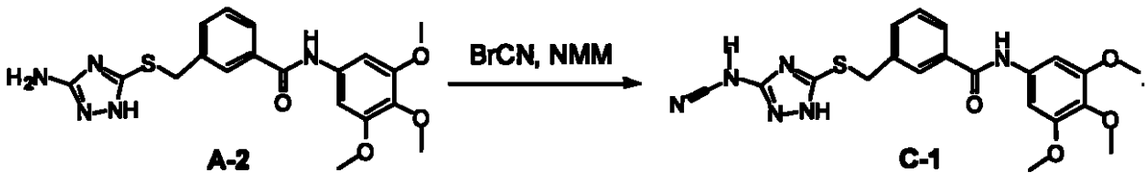


549





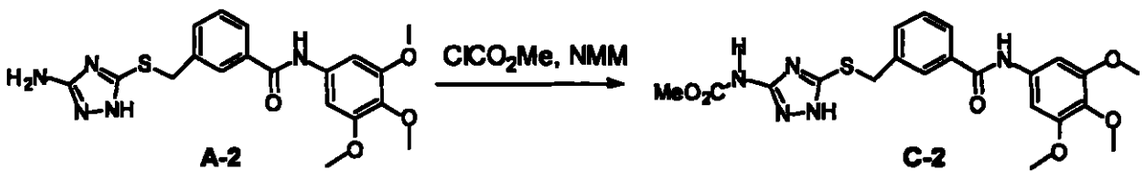
Ejemplo C-1: 3-[(5-Cianoamino-2H-[1,2,4]triazol-3-il)sulfanilmetil]-N-(3,4,5-trimetoxifenil)benzamida



A-2 C-1

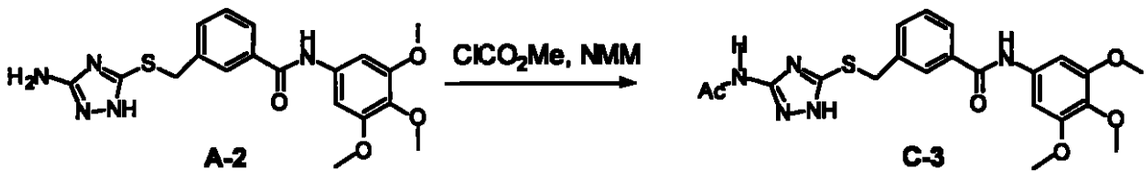
A una suspensión de 0,300 g (0,73 mmol) de N-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-[(5-amino-2H-[1,2,4]triazol-3-il)sulfanilmetil]benzamida, A-2, en 10 mL de THF le fue agregada etanol hasta que la mezcla se volviera homogénea. La mezcla fue enfriada a 0 °C y le fue agregada 4-metilmorfolina (0,095 mL; 0,86 mmol) seguido por una porción de bromuro de cianógeno (0,115 g; 1,08 mmol). Después de ser agitada por más de 2 horas entre 0 a 20 °C, la mezcla fue dividida entre acetato de etilo (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa acuosa fue extraída dos veces con acetato de etilo (50 mL) y los orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (25 mL), secados en presencia de Na_2SO_4, y concentrados hasta secarse. El residuo bruto fue triturado con una mezcla de MTBE, acetato de etilo, y hexanos para producir el producto deseado en forma de un sólido amarillo pálido (0,27 g; 85%) el cual fue recogido por medio de filtración: mp>165 °C (dec); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,14 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,84 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,62 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,49 (t, 1H, J = 7,7 Hz); 7,18 (s, 2H); 4,39 (s, 2H); 3,77 (s, 6H); 3,69 (s, 3H). Calculado analíticamente para $C_{20}H_{20}N_6O_4S \cdot 0,3$ EtOAc: C, 54,53; H, 4,84; N, 18,00; S, 6,87. Encontrado: C, 54,86; H, 4,83; N, 17,91;S, 6,64.

Ejemplo C-2: 3-[(5-(Metoxicarbonilamino)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)sulfanilmetil]-N-(3,4,5-Trimetoxifenil)benzamida



A una suspensión de 0,154 g (0,37 mmol) de N-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-[(5-amino-2H-[1,2,4]triazol-3-il)sulfanilmetil]benzamida, **A-2**, en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente le fue agregado DMF hasta que la mezcla se volvió homogénea. A la mezcla le fue agregada N-metilmorfolina (0,075 mL; 0,7 mmol) seguido por cloroformiato de metilo (0,050 mL; 0,65 mmol). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla fue dividida entre MTBE (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa acuosa fue extraída con 1:1 MTBE/acetato de etilo (2 x 50 mL) y los orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (25 mL), secados en presencia de Na_2SO_4, y concentrados hasta secarse. El residuo bruto fue triturado con MTBE y luego filtrado. El sólido fue triturado por segunda vez con MTBE/acetato de etilo para producir N-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-[(5-metilcarbamoil-2H-[1,2,4]triazol-3-il) sulfanilmetil]benzamida, **C-2**, en forma de un sólido blanco (0,13 g; 74%): mp >150 °C (dec); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,10 (s, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,84 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,61 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,48-7,45 (m, 2H); 7,21 (s, 2H); 4,38 (s, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,77 (s, 6H); 3,64 (s, 3H). Calculado analíticamente para $C_{21}H_{23}N_5O_6S \cdot 0{,}75\ H_2O$: C, 51,79; H, 5,07; N, 14,38; S, 6,58. Encontrado: C, 52,13; H, 5,29; N, 14,11;S, 6,17.

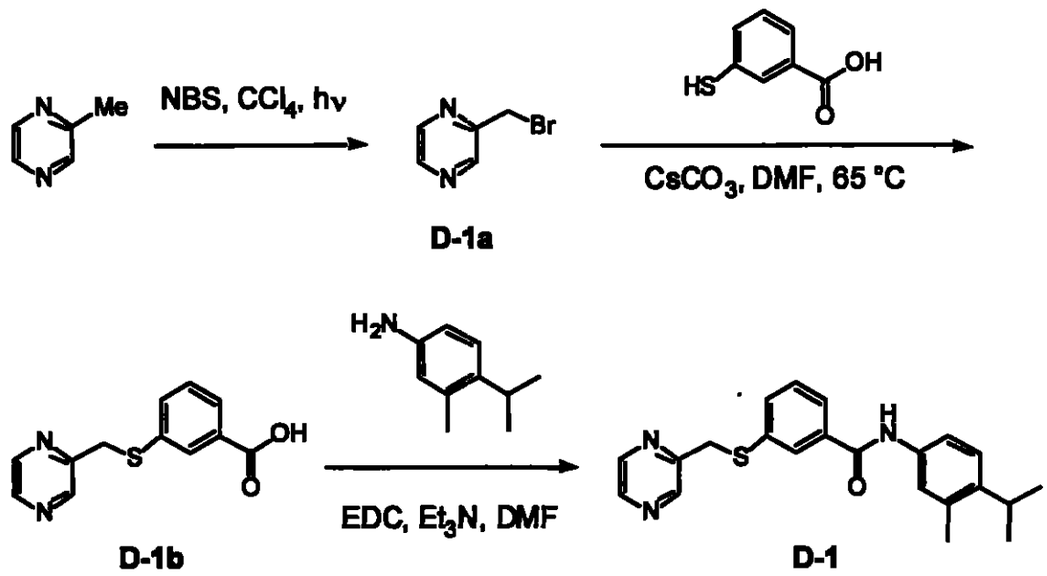
Ejemplo C-3: N-(3,4,5-Trimetoxifenil)-3-[(5-acetilamino-2H-[1,2,4]triazol-3-il)sulfanilmetil]benzamida



A-2 C-3

A una solución de 0,15 g (0,37 mmol) de N-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-[(5-amino-2H-[1,2,4]triazol-3-il)sulfanilmetil]benzamida, **A-2**, en ácido acético (5 mL) le fue agregado anhídrido acético (0,200 mL; 2,1 mmol) a temperatura ambiente. Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas, la mezcla fue agregada en gotas a una solución amortiguadora fría de fosfato (1M, pH 7, 60 mL). El precipitado resultante fue recogido mediante la filtración, lavado con agua y secado bajo vacío. El sólido seco fue triturado con MTBE/acetato de etilo y filtrado para producir N-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-[(5-acetilamino-2H-[1,2,4]triazol-3-il) sulfanilmetil]benzamida, **C-3**, en forma de un sólido blanco (0,12 g; 71%): mp 196-201 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,14 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,85 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,65 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,49 (t, 1H, J = 7,7 Hz); 7,22 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,78 (s, 6H); 3,65 (s, 3H); 2,50 (s, 3H, oscurecido con DMSO). Calculado analíticamente para $C_{21}H_{23}N_5O_5S$•0,9 H_2O: C, 53,24; H, 5,28; N, 14,78; S, 6,77. Encontrado: C, 53,28; H, 4,98; N, 14,48; S, 6,68.

Ejemplo D-1: N-(4-Isopropil-3-metilfenil)-3-[(pirazin-2-il)metilsulfanil]benzamida



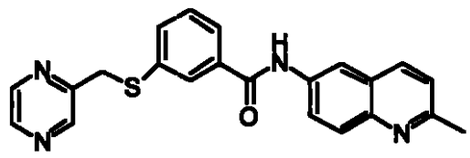
(a) Una suspensión de pirazina de metilo (5 g, 53 mmol) y N-bromosuccinimida (9,45g; 53 mmol) en tetracloruro de carbono (200 mL) fue calentada hasta llegar a reflujo mientras era expuesta a una fuente de luz de 100 vatios. Al cabo de 4 horas, la mezcla oscura fue permitida que se enfríe a temperatura ambiente y luego fue decantada. El sobrenadante fue filtrado y el filtrado fue reducido a ~25 mL de volumen y luego pasado a través de gel sílice utilizando un gradiente de 0% a 5% de acetato de etilo en $CHCl_3$. La descomposición fue evidente al momento de la concentración del producto cromatografiado. El residuo fue recogido en CH_2Cl_2, lavado con agua, secado en presencia de sulfato sódico y concentrado en frío. 2-(bromometil)pirazina, **D-1a**, instable y aceitosa (2 g, 22%) fue rápidamente utilizada en la siguiente reacción: ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,72 (s, 1H); 8,55 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 8,51 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 4,56 (s, 2H).

(b) Ácido 3-[(Pirazin-2-il)metilsulfanil] benzóico, **D-1b**, fue preparado de manera similar a lo descrito en el ejemplo A-1, paso (b): mp 131-135 °C.

(c) A una solución de ácido 3-[(pirazin-2-il)metilsulfanil] benzóico, **D-1b**, (0,15 g; 0,61 mmol), clorhidrato de 4-isopropil-3- metilanilina (0,113 g; 0,61 mmol), y trietilamina (0,09 mL; 0,65 mmol) en 2 mL de DMF a temperatura ambiente le fue agregado EDC (0,116 g; 0,61 mmol). Después de ser agitada durante 24 horas a temperatura ambiente, la mezcla fue dividida entre acetato de etilo (30 mL) y salmuera (30 mL). La capa acuosa fue extraída dos veces con acetato de etilo (30 mL) y los orgánicos combinados fueron lavados dos veces con agua (20 mL), una vez con salmuera (25 mL), secados en presencia de sulfato sódico y concentrados hasta secarse. El residuo fue filtrado a través de gel sílice utilizando 10% de metanol en cloroformo y luego purificado mediante la cromatografía radial con un rotor de 2 mm utilizando un gradiente de 0% a 50% de acetato de etilo en hexanos como eluyente para producir N-(4-isopropil-3-metilfenil)-3-[(pirazin-2-il)metilsulfanil]benzamida, **D-1**, en forma de un aceite ámbar pálido (0,09g; 35%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,10 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 8,57 (d, 1H, J = 1,6 Hz); 8,51 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 7,92 (s, 1H); 7,76 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,59 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,55 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,52 (d, 1H, J = 1,9 Hz); 7,46 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 7,21 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 4,50 (s, 2H); 3,11-3,05 (m, 1H); 2,30 (s, 3H); 1,18 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

Calculado analíticamente para $C_{22}H_{23}N_3OS \cdot 0{,}4\ H_2O$: C, 68,68; H, 6,24; N, 10,92; S, 8,33. Encontrado: C, 68,86; H, 6,11; N, 10,70; S, 8,23

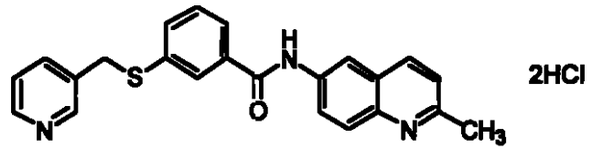
Ejemplo D-2: N-(2-Metilquinolin-6-il)-3-[(pirazin-2-il)metilsulfanil]benzamida



D-2

El ejemplo D-2 fue preparado de manera similar a lo descrito para el D-1, con la excepción de que 6-amino-2-metilquinolina fue utilizado en lugar de 4-isopropil-3-metilanilina en el paso (c): mp 102-105 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,53 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,57 (d, 1H, J = 1,3 Hz); 8,52 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 8,46 (s, 1H); 8,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,80-7,97 (m, 2H); 7,91 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 7,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,63 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,51 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,40 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 4,52 (s, 2H); 2,65 (s, 3H). Calculado analíticamente para $C_{22}H_{18}N_4OS \cdot 0{,}3\ H_2O \cdot 0{,}2$ EtOAc: C, 66,87; H, 4,97; N, 13,68; S, 7,83. Encontrado: C, 66,77; H, 5,18; N, 13,40; S, 7,61.

Ejemplo D-3: *N*-(2-Metil-quinolin-6-il)-3-(piridin-3-ilmetilsulfanil)-benzamida diclorhidrato

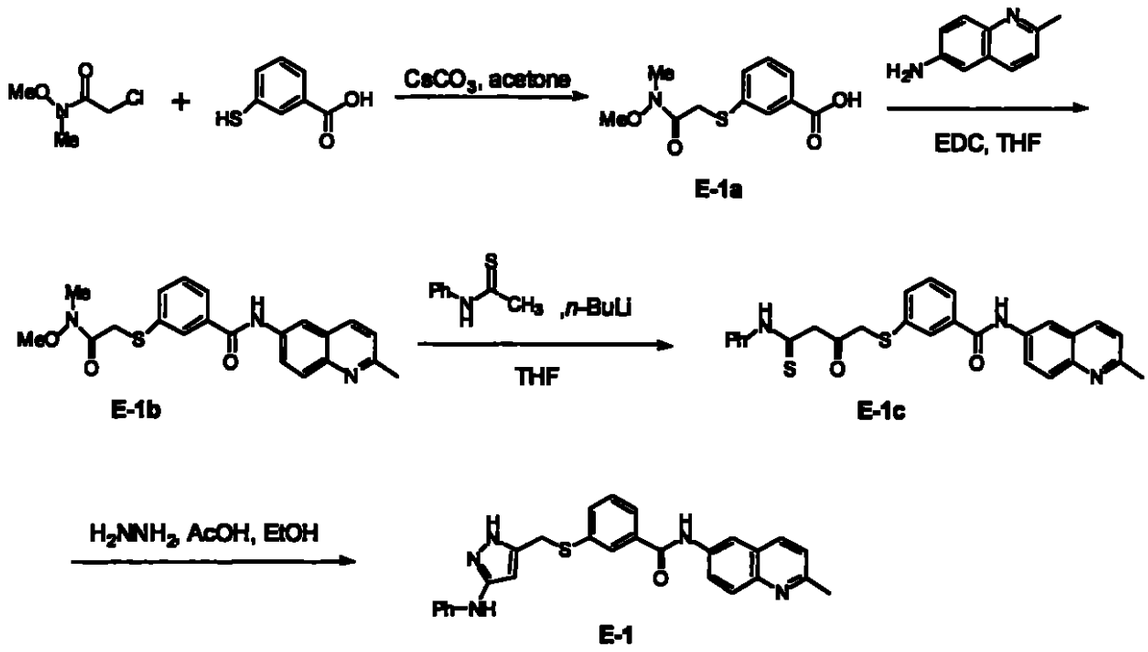


D-3

El ejemplo D-3 fue preparado de manera similar a lo descrito para el D-1, con la excepción de que cloruro de 3-picolilo fue utilizado en lugar de 2-(bromometil)pirazina en el paso (b), y 6-amino-2-metilquinolina fue utilizado en lugar de 4-isopropil-3-metilanilina en el paso (c): HPLC R_t = 12,2 min.; TLC R_f = 0,4 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6 w/ D_2O) δ 8,95 (d, 1H, J = 8,6 Hz);

8,77-8,73 (m, 2H); 8,66 (dd, 1H, J = 1,1; 5,5 Hz); 8,41-8,33 (m, 2H); 8,20 (d, 1H, J = 9,2 Hz); 7,97-7,83 (m, 4H); 7,66-7,53 (m, 2H); 4,51 (s, 2H); 2,94 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6 w/ D_2O) δ 167.8,;158,4; 146,8; 146,4; 144,5; 143,8; 140,5; 139,5; 136,7; 136,6; 136,4; 134,9; 131,7; 130,5; 130,4; 129,2; 128,4; 128,2; 126,0; 122,7; 119,0; 35,2; 22,3; MS (ESI) *m/z* 386 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{23}H_{19}N_3O_2S \cdot 2\ HCl \cdot 0{,}3\ H_2O$: C, 59,56; H, 4,69; N, 9,06; S, 6,91. Encontrado: C, 59,56; H, 4,66; N, 9,00; S, 6,82.

Ejemplo E-1: N-(2-metil-quinolin-6-il)-3-[{5-(fenilamino)-2-H-pirazol-3-il}metilsulfanil]benzamida



(a) A una solución de ácido 3- tiobenzóico (5,0 g; 32,4 mmol) en 150 mL de acetona le fue agregado carbonato de cesio (22,2 g; 68,1 mmol) y 2-cloro-*N* -metoxi-*N* -metilacetamida (4,9 g; 35,7 mmol). Después de ser agitada por 1 hora, la reacción fue apagada con la adición de 1N HCl en gotas. La mezcla de reacción fue dividida entre 100

mL de acetato de etilo y 50 mL de 1N HCl, secada en presencia de sulfato sódico y evaporada. El residuo fue cromatografiado sobre gel sílice utilizando 33% de hexano/66% de acetato de etilo/1% de ácido acético para producir 2-[(3-carboxifenil)sulfanil]-N-metoxi-N-metilacetamida, **E-1a**, en forma de un sólido blanco 8,5 g (96%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (t, 1H, J = 1,5 Hz); 8,06 (br s, 1H); 7,92 (dt, 1H, J = 7,8; 1,2 Hz); 7,68 (dq, 1H, J = 6,0; 1,2 Hz); 3,88 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,22 (s, 3H).

(b) A una solución de 2-[(3-carboxifenil)sulfanil]-N-metoxi-N-metilacetamida, **E-1a**, (0,84 g; 3,1 mmol) y EDC (0,66 g; 3,4 mmol) en 10 mL de THF le fue agregado 6-amino-2-metilquinolina (0,54 g; 3,4 mmol). Al término de 3 horas, la solución fue concentrada y el residuo fue purificado mediante la cromatografía de columna con 1:2 hexano/acetato de etilo para producir 3-[(N-metoxi-N-metilcarbamoil)metilsulfanil]-N-(2-metilquinolin-6-il)benzamida, **E-1b**, en forma de un sólido cristalino blanco 0,89 g (72 %): ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (br s, 1H); 8,45 (d, 1H, J = 1,2 Hz); 8,05-7,97 (m, 3H); 7,73 (dd, 1H, J = 7,8; 1,5 Hz); 7,57 (dt, 1H, J = 13,4; 4,8 Hz); 7,56 (d, 1H; 4,5 Hz); 7,39 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 7,27 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 3,88 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,24 (s, 3H); 2,71 (s, 3H); MS (ESI): Calculado para $C_{21}H_{21}N_3O_3S$ ($M+H^+$): 395. Encontrado: 395. Calculado analíticamente para $C_{20}H_{24}N_2O_6S \cdot 0{,}2\ H_2O$: C, 63,20; H, 5,41; N, 10,53; S, 8,03. Encontrado: C, 63,03; H, 5,32; N, 10,35; S, 7,92.

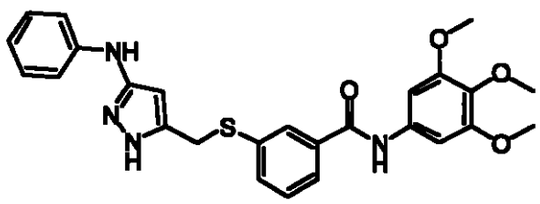
(c) A una solución de tioacetanilida (0,30 g; 1,95 mmol) en 10 mL de THF anhidro a -78 °C le fue agregado *n*- BuLi (1,56 mL; 3,89 mmol; 2,5 M en hexano) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla fue calentada a 0 °C durante 1 hora, luego fue enfriada nuevamente a -78 °C. A esta solución le fue agregada una solución de 3-[(N-metoxi-N-

metilcarbamoil) metilsulfanil]-N-(2-metilquinolin-6-il)benzamida, E-1b, (0,35 g; 0,89 mmol) en 5 mL en THF, y la solución resultante fue calentada a 0 °C. Después de 1 hora, fue agregada en gotas una solución de 1:1 metanol:ácido acético (1,0 mL) durante 1 minuto. La solución de reacción fue dividida entre 30 mL de MTBE y extraída con 1N ácido clorhídrico (2 x 20 mL) y salmuera saturada (1 x 30 mL), y la capa orgánica fue secada en presencia de sulfato sódico y concentrada para producir un aceite amarillo. La purificación utilizando la cromatografía de columna con 3:1 hexano/acetato de etilo produjo N-(2-metil-quinolin-6-il)-[2-oxo-3-feniltiocarbamoil-propilsulfanil]benzamida, E-1c, en forma de una espuma amarilla pálida 0,25 g (56%): ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (br s, 1H); 8,26 (br s, 1H); 7,94-7,85 (3H, m); 7,81 (br s, 1H); 7,71-7,66 (m, 2H); 7,51 (br s, 1H); 7,45-7,41 (m, 1H); 7,26-7,21 (m 4H); 7,13-7,10 (m, 1H); 3,50 (br s, 2H); 2,67 (s, 3H); 2,03 (s, 2H); MS (ESI): Calculado para $C_{27}H_{23}N_3O_2S_2$ ($M+H^+$): 486 Encontrado: 486.

(d) A una solución conteniendo N-(2-metil-quinolin-6-il)-[2-oxo-3-feniltiocarbamoil-propilsulfanil]benzamida, E-1c, en 4 mL de etanol le fue agregado ácido acético (0,038 mL; 0,67 mmol) seguido por monohidrato de hidrazina (0,032 mL; 0,63 mmol). La solución fue agitada durante 2 horas, luego fue concentrada para producir el producto bruto en forma de un aceite ámbar. La purificación mediante la cromatografía radial (1mm placa de sílice) con 90% de acetato de etilo/10% de metanol como eluyente produjo un sólido bronceado. La precipitación del producto del diclorometano por la adición en gotas de hexano produjo 0,12 g (58%) de N-(2-metil-quinolin-6-il)-3-[{5-(fenilamino)-2-H-pirazol-3-il}metilsulfanil]benzamida, E-1, en forma de un sólido blanco: mp 172-174 °C. HPLC Rt = 13,51 min.; ^{1}H NMR (500 MHz, Acetona-d_6) δ 8,40-

8,38 (m, 1H); 8,01 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,91 (s, 1H); 7,86 (dd, 1H, J = 8,0; 1,2 Hz); 7,76 (t, 2H, J = 9,5 Hz); 7,47 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,35 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,24 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,16 (br s, 2H); 7,02 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 6,59 (t, 1H, J = 7,0 Hz); 5,73 (s, 1H); 4,18 (s, 2H); 2,52 (s, 3H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{27}H_{23}N_5OS$ ($M+H^+$): 466,1702. Encontrado: 466,1715. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{23}N_5OS \cdot 0,5\ CH_2Cl_2$: C, 65,05; H, 4,76; N, 13,79; S, 6,31. Encontrado C, 64,94; H, 4,72; N, 13,47; S, 6,51.

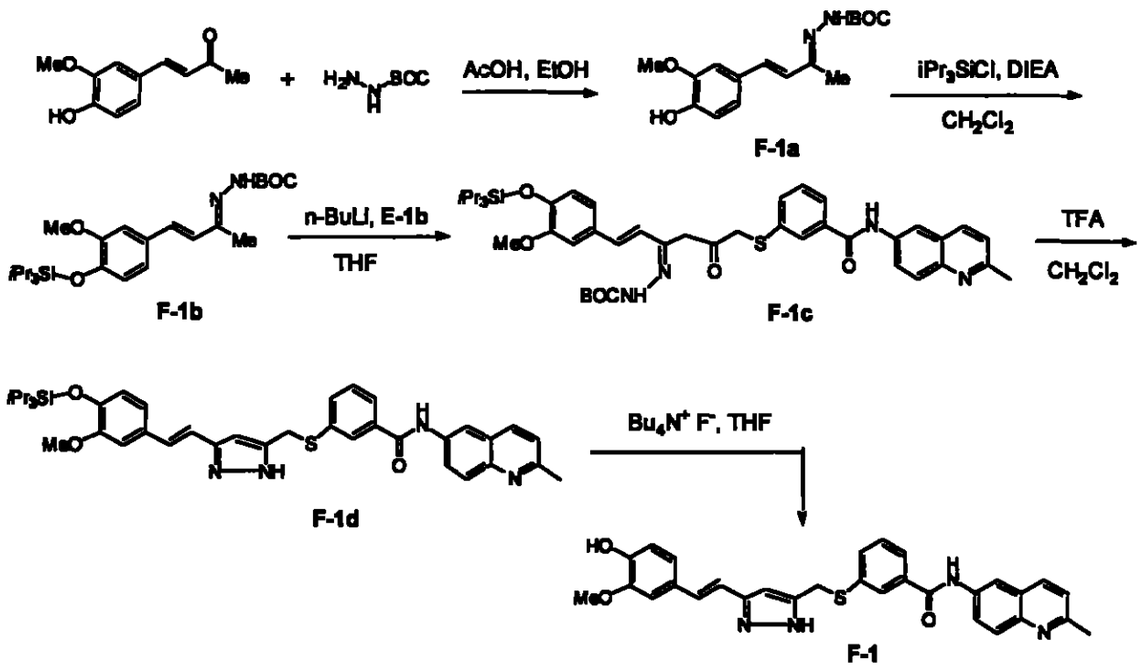
Ejemplo E-2 N-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-[2-(5-fenilamino-2H-pirazol-3-il)etil]benzamida.



E-2

El ejemplo E-2 fue preparado de manera similar a lo descrito para el E-1, con la excepción de que 3,4,5-trimetoxianilina fue utilizada en lugar de 6-amino-2-metilquinolina en el paso (b): mp 67-69 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (br s, 1H); 7,75 (br s, 1H); 7,64 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,42 (d, 1H, J = 7,2 Hz); 7,29 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 6,96-6,91 (m, 3H); 6,83 (t, 1H, J = 7,2 Hz); 5,89 (s, 1H); 4,05 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,75 (s, 6H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{26}H_{26}N_4O_4S$ ($M+H^+$): 491,1753 Encontrado: 491,1737. Calculado analíticamente para $C_{26}H_{26}N_4O_4S \cdot 0,4\ Et_2O$: C, 63,72; H, 5,81; N, 10,77; S, 6,16. Encontrado: C, 63,47; H, 5,88; N, 10,52; S, 6,34.

Ejemplo F-1 3-[{5-((E)-2-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)etenil)-2H-pirazol-3-il}-metilsulfanil]-N-(2-metilquinolin-6-il)benzamida



(a) A 5 mL de etanol le fue agregado (E)-4-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-but-3-en-2-ona (0,50 g; 2,60 mmol), 1 g de cedazos moleculares 4 Å, ácido acético (0,16 mL; 2,60 mmol), y ácido carboxílico de hidrazina *t*-éster butílico (0,34 g; 2,60 mmol). Después de ser agitada durante 18 horas, la mezcla fue filtrada y el filtrado fue concentrado produciendo el producto bruto en forma de un sólido bronceado, el cual fue cromatografiado sobre sílice con 2:1 hexano/acetato de etilo para producir N-[3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1-metil-(E)-2-propenilideno]ácido carboxílico de hidrazina *t*-éster butílico, **F-1a**, 0,68 g (86%) en forma de un sólido blanco. TLC Rf = 0,45 (40 % hexano/60 % acetato de etilo). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (br s, 1H); 7,11-7,08 (m, 2H); 6,98-6,52 (m, 2H); 6,89 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 5,82 (br s, 1H); 3,93 (s, 3H); 2,13 (s, 3H); 1,53 (s, 9H); LRFAB: Calculado para $C_{16}H_{22}N_2O_4$ ($M+H^+$): 307. Encontrado: 307.

(b) A una solución de N-[3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1-metil-(E)-2-propenilideno]ácido carboxílico de hidrazina *t* - éster butílico, **F-1a**, (0,50 g; 1,63) en 5 mL de diclorometano le fue agregado diisopropiletilamina (64 mL; 3,92 mmol) y clorotriisopropilsilano (0,77 mL; 3,59 mmol). Al cabo de 20 horas, la mezcla fue concentrada y el residuo fue dividido entre 30 mL de MTBE y bicarbonato sódico saturado (2 x 30 mL). La capa orgánica fue filtrada a través de 10 g de sílice y concentrada produciendo un aceite amarillo. La purificación fue efectuada utilizando un cromatotron con un rotor de 2 mm eluyendo con 80% de hexano/20% de acetato de etilo para producir 0,48 g (65%) de N-{3-[4-metoxi-3-(triisopropil-silaniloxi)-fenil]-1-metil-(E)-2-propenilideno]ácido carboxílico de hidrazina *t*-éster butílico, **F-1b**, en forma de un sólido blanco: TLC Rf = 0,82 (60% hexano/40% acetato de etilo); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (br s, 1H); 7,02 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 6,94 (d, 1H, J = 16,5 Hz); 6,87 (dd, 1H, J = 8,3 Hz; 1,5 Hz); 6,82 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 6,77 (d, 1H, J = 16,5 Hz); 3,81 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,50 (s, 9H); 1,29-1,23 (m, 3H); 1,09 (d, 18H, J = 7,0 Hz); LRFAB: Calculado para $C_{25}H_{42}N_2O_4Si$ ($M + H^+$): 463; Encontrado: 463.

(c) A una solución de -78 °C de N-{3-[4-metoxi-3-(triisopropilsilaniloxi)-fenil]-1-metil-(E)-2-propenilideno]ácido carboxílico de hidrazina *t*-éster butílico, **F-1b**, (0,33 g; 0,72 mmol) en 10 mL de THF anhidro le fue agregado *n*- BuLi (0,61 mL; 3,89 mmol; 2,5 M en hexano) durante 5 minutes. Al término de la adición, la mezcla fue calentada a 0 °C durante 1 hora y nuevamente fue enfriada a -78 °C. A la mezcla resultante le fue agregada una solución de 3-[(N-metoxi-N-metilcarbamoil)metilsulfanil]-N-(2-metilquinolin-6-il)benzamida, **E-1b**, (0,14 g; 0,36 mmol) en 5 mL en THF, y la mezcla resultante fue calentada a 0 °C. Después de 1 hora, la reacción fue enfriada a -78 °C y

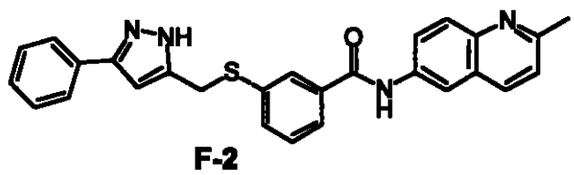
apagada al agregarle 1:1 de ácido acético:metanol (1 mL). Luego la mezcla de reacción fue dividida entre 30 mL de MTBE y 1 N aq. HCl (2 x 20 mL). La capa orgánica fue secada en presencia de sulfato sódico y concentrada para producir un aceite amarillo. La purificación por medio de la cromatografía de gel sílice, con 2:1 hexano/acetato de etilo como eluyente, produjo 0,12 g (43%) de N^2-[1-{4-metoxi-3-(triisopropilsilaniloxi)-fenil}-6-{3-(2-metil-quinolin-6-ilcarbamoil)fenilsulfanil}-5-oxo-(E)-hex-1-en-3-ilideno]-ácido carboxílico de hidrazina *t*-éster butílico, **F-1c**, en forma de una espuma amarilla pálida: TLC R_f = 0,50 (60% acetato de etilo/hexano); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (s, 1H); 8,12-8,10 (m, 2H); 8,03 (br s, 1H); 7,90 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,77 (d, 2H, J = 7,0 Hz); 7,46 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 7,31 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 6,91-6,78 (m, 5H); 3,92-3,60 (m, 4H); 2,73 (s, 3H); 1,54-1,43 (m, 3H); 1,20 (s, 9H); 1,07 (d, 18H, J = 9,5 Hz).

(d) A una solución de 0,10 g (0,14 mmol) de N^2-[1-{4-metoxi-3-(triisopropilsilaniloxi)-fenil}-6-{3-(2-metil-quinolin-6-ilcarbamoil)fenilsulfanil}-5-oxo-(E)-hex-1-en-3-ilideno]-ácido carboxílico de hidrazina *t*-éster butílico, **F-1c**, en 5 mL de diclorometano le fue agregada 5 mL de ácido trifluoroacético. Al término de 1 hora, la mezcla de reacción fue concentrada, le fue agregado 5 mL de tolueno y el solvente fue removido nuevamente para producir un aceite ámbar. El residuo fue purificado mediante la cromatografía de gel sílice con 1:1:1 hexano/diclorometano/acetato de etilo como eluyente produciendo 0,089 g (92%) de 3-[{5-{(E)-2-(3-metoxi-4-triisopropilsilaniloxifenil)etenil}-2H-pirazol-3-il}metilsulfanil]-N-(2-metilquinolin-6-il)benzamida, **F-1d**, en forma de un sólido bronceado: TLC Rf = 0,18 (50% acetato de etilo/hexano); ^{1}H NMR (300 MHz, Acetona-d_6) δ 10,21 (br s, 1H); 8,95 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 8,71 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 8,43-8,31 (m, 3H); 8,10 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,88-7,82 (m, 2H); 7,85 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 7,41-7,19 (m,

4H); 7,11 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 6,69 (s, 1H); 4,57 (s, 2H); 4,10 (s, 3H); 3,05 (s, 3H); 1,57-1,47 (m, 3H); 1,34 (d, 18H, J = 8,5 Hz); MS (ESI): Calculado para $C_{39}H_{46}N_3OSi$ (M + H^+): 678; Encontrado: 678.

(e) A una solución de 3-[{5-{(E)-2-(3-metoxi-4-triisopropilsilaniloxifenil)etenil}-2H-pirazol-3-il}metilsulfanil]-N-(2-metilquinolin-6-il)benzamida, **F-1d**, (0,057 g; 0,084 mmol) en 5 mL de THF le fue agregado fluoruro tetrabutilamónico (1M) en tetrahidrofurano (0,093 mL; 0,092 mmol). Después de 3 horas, la solución fue concentrada y el residuo fue dividido entre 20 mL de acetato de etilo y 20 mL de 1M de armotiguador de fosfato a 7,0 pH. La capa orgánica fue filtrada a través de 10 g de sílice con 50 mL de diclorometano y concentrado para crear un producto bruto en forma de un aceite ámbar. El residuo fue purificado aún más mediante la cromatografía radial sobre una placa de 1 mm con 3:1 hexano/acetato de etilo como eluyente. El producto purificado fue disuelto en 1 mL de diclorometano y hexano fue agregado en gotas para precipitar 0,34 g (77%) de 3-[{5-((E)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etenil)-2H-pirazol-3-il}-metilsulfanil]-N-(2-metilquinolin-6-il)benzamida, **F-1**, en forma de un sólido blanco: HPLC Rt = 13,12 min.; TLC Rf = 0,30 (50% acetato de etilo/hexano); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,67 (br s, 1H); 8,41 (br s, 1H); 8,03 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,89-7,87 (m, 2H); 8,79 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 7,71 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,33 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 7,25 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,01 (s, 1H); 6,78 (d, 1H, J =16,5 Hz); 6,83-6,78 (m, 2H); 6,67 (d, 1H, J = 8 Hz); 6,29 (s, 1H); 4,19 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); 2,53 (s, 3H). HRMS (FAB): Calculado para $C_{30}H_{26}N_4O_3S$ ($M+H^+$): 655,0780 Encontrado: 655,0804. Calculado analíticamente para $C_{30}H_{26}N_4O_3S$ •0,8 EtOAc: C, 67,23; H, 5,51; N, 9,45; S, 5,41. Encontrado: C, 67,08; H, 5,60; N, 9,73; S, 5,45.

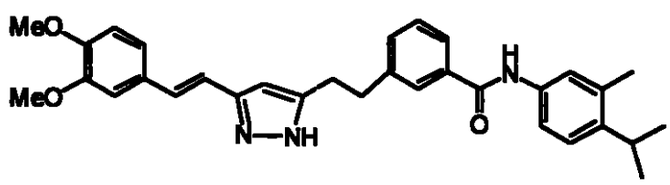
Ejemplo F-2: 3-[5-(2-(3,4-Dimetoxifenil)etenil)-2H-pirazol-3-il)metilsulfanil]-N-(2-metilquinolin-6-il)benzamida



F-2

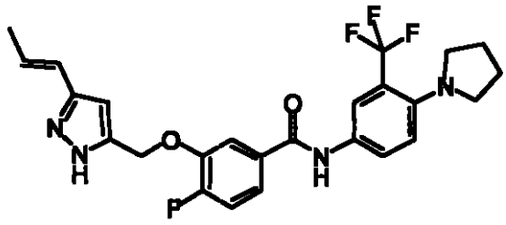
El ejemplo F-2 fue preparado de manera similar a lo descrito para el F-1, con la excepción de que acetofenona fue utilizada en lugar de 4-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-but-3-en-2-ona en el paso (a), y los pasos de protección / desprotección (b) y (e) no fueron necesarios: mp 99-101 °C; TLC Rf = 0,50 (75% diclorometano/25% acetato de etilo); HPLC Rt = 14,04 min.; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (br s, 1H); 8,21 (d, 1H, J = 2,0 Hz); 7,95 (br s, 1H); 7,80 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,75 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 7,70 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,61 (d, 2H, J = 7,5 Hz); 7,51 (dd, 1H, J = 9,3; 2,5 Hz); 7,43 (d, 1H , J = 8,0 Hz); 7,32-7,25 (m, 5H); 7,15 (d; 8,5 Hz); 6,57 (s, 1H); 4,26 (s, 2H); 2,61 (s, 3H). HRMS (FAB): Calculado para $C_{27}H_{22}N_4OS$ ($M + H^+$): 451,1593. Encontrado: 451,1580. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{22}N_4OS$•0,8 EtOAc: C, 70,42; H, 5,30; N, 11,33; S, 6,48. EtOAc Encontrado: C, 70,39; H, 5,34; N, 11,29; S, 6,48.

Ejemplo F-3. 3-(2-{5-[(E)-2-(3,4-Dimetoxifenil)etenil]-2H-pirazol-3-il}-etil)-N-(3-metil-4-isopropilfenil)-benzamida



El ejemplo F-3 fue preparado de manera similar a lo descrito para el F-1, con la excepción de que (E)-4-(3,4-dimetoxifenil)-but-3-en-2-ona fue utilizado en lugar de (E)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-but-3-en-2-ona en el paso (a), N-(4-isopropil-3-metil-fenil)-3-[2-(N-metoxi-N-metilcarbamoil)-etil]benzamida, G-1f, (del Ejemplo G-1, paso (f)) fue utilizado en lugar de 3-[(N-metoxi-N-metilcarbamoil)metilsulfanil]-N-(2-metilquinolin-6-il)benzamida, E-1b, en el paso (c) y los pasos de protección / desprotección (b) y (e) no fueron necesarios: HPLC Rt = 16,37 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 (br s, 1H); 7,69-7,66 (m, 2H); 7,44-7,17 (m, 5H); 7,01-6,81 (m, 5H); 6,25 (s, 1H); 3,89 (d, 6H, J = 1,5 Hz); 3,12-3,01 (m, 5H); 2,32 (s, 3H); 1,20 (d, 6H, J = 5,1 Hz); HRMS (FAB): Calculado para *m/z* $C_{32}H_{35}N_3O_3$ ($M+Cs^+$): 642,1733, Encontrado: 642,1712. Calculado analíticamente para $C_{32}H_{35}N_3O_3$: C, 75,42; H, 6,92; N, 8,24. Encontrado C, 75,45; H, 7,08; N, 8,16.

Ejemplo F-4: 4-Fluoro-3-[{5-((E)-1-propenil)-2H-pirazol-3-il}metoxi]-N-[4-(pirrolidin-1-il)-3-trifluorometilfenil]benzamida

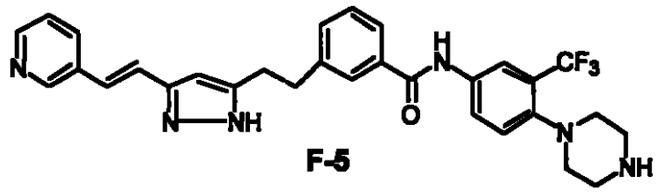


F-4

El ejemplo F-4 fue preparado de la misma manera a lo descrito en el F-1, con la excepción de que (E)-3-penten-2-ona fue utilizado en lugar de (E)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-but-3-en-2-ona en el paso (a), 4-fluoro-N-[4-(pirrolidin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-[2-(N-metoxi-N-metilcarbamoil)metoxi]benzamida, (preparado de manera similar a lo descrito en 4-fluoro-N-[4-(imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-3-

[(N-metoxi-N-metilcarbamoil)metoxi]benzamida, **J-1d**, en Ejemplo J-1) fue utilizado en lugar de 3-[(N-metoxi-N-metilcarbamoil)metilsulfanil]-N-(2-metilquinolin-6-il)benzamida, **E-1b**, en el paso (c) y los pasos de protección / desprotección (b) y (e) no fueron necesarios: HPLC Rt = 16,27 min. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (m, 4H); 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,42-7,37 (m, 1H); 7,35-7,28 (m, 2H); 7,15 (t, 1H, J = 8,4 Hz); 7,00 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,56 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,37 (s, 1H); 6,27-6,15 (m, 2H); 5,60 (s, 1H); 5,23 (s, 1H); 3,30-3,29 (m, 4H); 1,98-1,95 (m, 4H); 1,92 (d, 3H, J = 6,3 Hz); MS (ESI): *m/z* Calculado para $C_{25}H_{24}F_4N_4O_2$ ($M+H^+$): 489, Encontrado:489. Calculado analíticamente para $C_{25}H_{24}F_4N_4O_2$: C, 61,47; H, 4,95; N, 11,47. Encontrado C, 61,32; H, 5,06; N 11,33.

Ejemplo F-5: 3-(2-{5-[(E)-2-(3,4-Dimetoxifenil)etenil]-2H-pirazol-3-il}-etil)-N-(3-metil-4-isopropilfenil)-benzamida

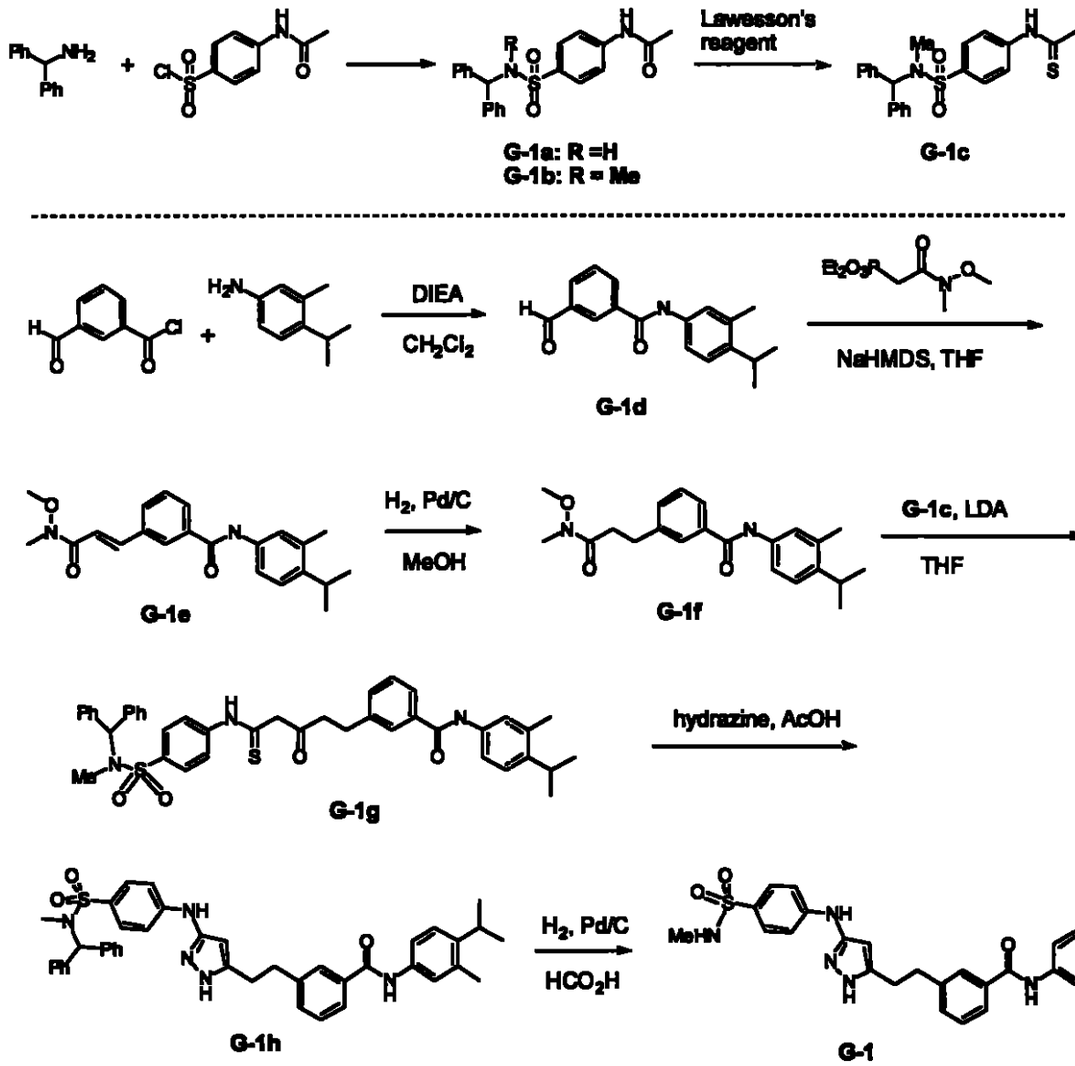


F-5

El ejemplo F-5 fue preparado de manera similar a lo descrito para el F-3, con la excepción de que (E)-4-(piridin-3-il)-3-buten-2-ona fue utilizado en lugar de (E)-4-(3,4-dimetoxifenil)-but-3-en-2-ona en el paso (a), y 4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-trifluorometilanilina, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 99/21845 (p. 58) para la preparación de 1-metil-4-(4-nitrofenil)piperazina, fue utilizado en lugar de 4-isopropil-3-metilanilina en el paso (d) del Ejemplo G-1, y el paso final de desprotección (e) fue efectuado de manera similar a lo descrito en el Ejemplo G-10: HPLC Rt = 13,53 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, DSMO-d_6) δ 8,69 (s, 1H); s 8,4 (d, 1H, J =

3,3 Hz); 8,14 (s, 1H); 8,07-7,82 (m, 2H); 7,86 (s, 1H); 7,81-7,79 (m, 1H); 7,54-7,43 (m, 3H); 7,39-7,37 (m, 1H); 7,25-7,04 (m, 2H); 3,10-2,98 (m, 4H); 2,83-2,78 (m, 8H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{30}H_{29}F_3N_6O$ ($M+H^+$): 547,2433 Encontrado: 547,2445. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{30}N_4O \cdot 0{,}5\ H_2O \cdot 0{,}2\ CH_2Cl_2$: C, 63,35; H 5,35; N, 14,68. Encontrado C, 63,26; H, 5,38; N 14,25.

Ejemplo G-1: N-(4-Isopropil-3-metil-fenil)-3-{2-[5-(4-(metilsulfamoil)-fenilamino)-2H-pirazol-3-il]-etil}-benzamida



(a) A una solución de 4-acetilamino-bencenocloruro de sulfonilo (2,00 g; 8,56 mmol) en 25 mL de DMF le fue agregado 4-dimetilaminopiridina (0,11 g; 0,86 mmol) y difenilaminometano (1,79 mL; 10,27 mmol). Después de 4 horas, la mezcla de reacción fue añadida a 125 mL de agua, y el precipitado fue recogido por medio de filtración, lavado con éter dietílico (2 x 20 mL), luego fue secado bajo vacío por 4 horas para producir 1,98 g (61%) de N-(difenilmetil)-4-(acetilamino)bencenosulfonamida, **G-1a**: HPLC Rt =12,90 min.; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,20 (br s, 1H); (8,82 (d, 1H, J = 2,0 Hz); 7,57 (s, 4H); 7,24-7,20 (m, 8H); 7,18-7,13 (m, 2H); 5,58-7,52 (m, 1H); 3,38 (s, 3H); LRFAB: Calculado para $C_{21}H_{20}N_2O_3S$ ($M+H^+$): 381 Encontrado: 381.

(b) A DMF (15 mL) le fue agregado N-(difenilmetil)-4-(acetilamino) bencenosulfonamida, **G-1a**, (1,50 g; 3,94 mmol), carbonato potásico (1,37 g;9,86 mmol), y yodometano (0,37 mL; 5,93 mmol). La mezcla de reacción fue agitada por 3 horas a 60 °C, enfriada a 25 °C, y dividida entre 50 mL de MTBE y 1N HCl (2 x 50 mL). La capa orgánica fue secada en presencia de sulfato sódico y concentrada para producir un aceite ámbar, el fue purificado por medio de la cromatografía de gel sílice (3:1 hexano:acetato de etilo) para producir 1,50 g (98%) de N-(difenilmetil)-N-metil-4-(acetilamino) - bencenosulfonamida, **G-1b**: TLC Rf = 0,62 40% hexano/acetato de etilo; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67-7,64 (m, 1H); 7,58-7,52 (m, 2H); 7,28-7,23 (m, 8H); 7,21-7,08 (m, 3H); 6,47 (s, 1H); 2,68 (s, 3H); 2,20 (s, 3H).

(c) A una solución de 2,00 g, (5,30 mmol) de N-(difenilmetil)-N-metil-4-(acetilamino)-bencenosulfonamida, **G-1b**, en tolueno (30 mL) le fue agregado 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditio-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro (1,07 g; 2,64 mmol). La solución fue calentada a

100 °C durante 2 horas y luego fue enfriada a 25 °C. La mezcla de reacción fue filtrada a través de un tapón de gel sílice utilizando 50 mL de MBTE y concentrada. El residuo fue purificado mediante la cromatografía de gel sílice (5:1 hexano/acetato de etilo) para producir 1,62 g (77%) de 4-[N-(difenilmetil)-N-metilsulfamoil]-tioacetanilida, **G-1c**, en forma de un aceite amarillo: HPLC Rt =18,67 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,72 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,28-7,25 (m, 8H); 7,09-7,07 (m, 2H); 6,46 (s, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,56 (s, 3H).

(d) A una solución de 5,00 g (33,26 mmol) ácido 3-formilbenzóico en diclorometano a 0 °C le fue agregado cloruro de oxalio (3,48 mL; 39,92 mmol) y DMF (0,01 mL). La reacción fue agitada durante 3 horas a 25 °C, y luego fue concentrada hasta secarse. El residuo (2,1 g; 12,45 mmol) fue disuelto en diclorometano (30 mL) y 4-isopropil-3-metilanilina•HCl (2,55 g; 13,70 g) agregado, seguido por diisopropiletilamina (4,48 mL). Después de ser agitada durante 2 horas, la solución fue lavada con bicarbonato sódico saturado (2 x 20 mL) y 1N HCl (2 x 20 mL) y la capa orgánica fue secada en presencia de sulfato sódico y concentrada hasta secarse. El residuo fue purificado sobre gel sílice (3:1 hexano:acetato de etilo) para producir 2,99 g (90%) de 3-formil-N-(4-isopropil-3-metilfenil)benzamida, **G-1d**, en forma de un sólido blancuzco: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,12 (s, 1H); 8,60-8,58 (m, 1H); 8,38-8,36 (m, 1H); 8,21-8,15 (m, 2H); 8,07-8,04 (m, 1H); 7,93 (br s, 1H); 7,71-7,67 (m, 1H); 7,44 (br s, 1H); 7,27-7,24 (s, 1H); 3,15-3,10 (m, 1H); 2,35 (s, 3H); 1,23 (d, 6H, J = 6,7 Hz).

(e) A una solución de 2-dietil (N-metoxi-N metil-carbamoilmetil) fosfonato (1,70 mL; 7,82 mmol) en 15 ml de THF a –78 °C le fue agregada amida bis(trimetilsilil)sódica (9,24 mL; 1M en THF) en gotas durante 2 min. Al término de la adición, la reacción fue

calentada a 0 °C durante 1hora. A esta solución le fue agregada una solución de 2,00 g (7,11 mmol) de 3-formil-N-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, **G-1d**, en 20 mL de THF. La solución fue agitada durante 1 hora y luego fue apagada con 1:1 MeOH/AcOH (1 mL). La mezcla fue dividida entre 50 mL de acetato de etilo y 1N HCl (2 x 20 mL), y la capa orgánica fue secada en presencia de sulfato sódico y concentrada. El residuo fue purificado sobre gel sílice (2:1 hexano:acetato de etilo) para producir 1,33 g (51%) de N-(4-isopropil-3-metilfenil)-3-[(E)-2-(N-metoxi-N-metilcarbamoil)etenil]-benzamida, **G-1e**, en forma de una espuma sólida blanca: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (br s, 1H); 7,83-7,79 (m, 2H); 7,73-7,68 (m, 2H); 7,52-7,45 (m, 3H); 7,28-7,24 (m, 1H); 7,12 (d, 1H, J = 15,9 Hz); 3,78 (s, 3H); 3,31 (s, 3H); 3,15-3,10 (m, 1H); 2,36 (s, 3H); 1,23 (d, 6H, J = 6,0 Hz).

(f) Una mezcla de 0,90 g (2,46 mmol) N-(4-isopropil-3-metilfenil)-3-[(E)-2-(N-metoxi-N-metilcarbamoil)etenil]-benzamida, **G-1e**, y 0,1 g de 10% de paladio en carbono en 20 ml de 1:1 MeOH:EtOAc fue agitada bajo 1 atm H_2 durante 18 horas. La reacción fue filtrada a través de un filtro de Teflón de 0,5 uM y concentrada para producir 0,90 g (100%) de N-(4-isopropil-3-metilfenil)-3-[2-(N-metoxi-N-metilcarbamoil)etil]-benzamida, **G-1f**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (s, 2H); 7,68 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 7,44-7,40 (m, 4H); 7,25-7,23 (m, 1H); 3,63 (s, 3H); 3,18 (s, 3H); 3,14-3,11 (m, 1H); 3,06-3,03 (m, 2H); 2,79 (t, 2H, J = 4,5 Hz); 2,36 (s, 3H); 1,22 (d, 6H, J = 4,2 Hz).

(g) A una solución de 0,45 g (1,34 mmol) de 4-[N-(difenilmetil)-N-metilsulfamoil] tioacetanilida, **G-1c**, y 0,16 mL (1,34 mmol) de N,N'-dimetilpropileneurea (DMPU) en 15 mL de THF a –78 °C le fue agregado 1,07 mL (2,68 mmol) de 2,5 M n-BuLi en hexano. Al término de 0,25 hora, la reacción fue calentada a 0 °C durante 0,5 hora, luego

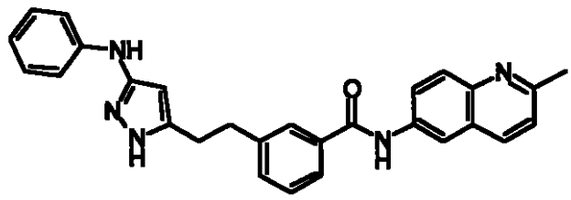
fue nuevamente enfriada a –78 °C. A la mezcla de reacción le fue agregada una solución 0,23 g (0,62 mmol) de N-(4-isopropil-3-metilfenil)-3-[2-(N-metoxi-N-metilcarbamoil)etil]-benzamida, **G-1f**, en 5 mL de THF. La reacción fue calentada a 0 °C durante 1 hora y luego apagada agregándole 0,5 mL en gotas de 1:1 MeOH/AcOH. La mezcla fue dividida entre 30 mL de acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado (2 X 10 mL). La capa orgánica fue secada en presencia de sulfato sódico y concentrada. El residuo fue purificado mediante la cromatografía de gel sílice (1:2 acetato de etilo:hexano) para producir 0,24 g (54%) de 3-[4-{4-(N-(difenilmetil)-N-metilsulfamoil)feniltiocarbamoil}-3-oxo-butil]-N-(4-isopropil-3-metilfenil)benzamida, **G-1g**, en forma de un aceite ámbar: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91-7,83 (m, 2H); 7,74-7,64 (m, 3H); 7,59-7,47 (m, 3H); 7,41-7,23 (m, 8H); 7,12-7,04 m, 6H); 6,43 (s, 1H); 7,25-7,23 (m, 1H); 3,63 (s, 3H); 3,18 (s, 3H); 3,18-3,13 (m, 1H); 3,11-3,01 (m, 2H); 2,83 (s, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,37-2,32 (m, 2H); 1,21 (d, 6H, 1,5 Hz).

(h) A una solución de 0,36 g (0,51 mmol) de 3-[4-{4-(N-(difenilmetil)-N-metil-sulfamoil)feniltiocarbamoil}-3-oxo-butil]-N-(4-isopropil-3-metilfenil)benzamida, **G-1g**, en 5 ml de etanol le fue agregado ácido acético (0,20 mL; 0,34 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,016 mL; 0,34 mmol). Después de 1 hora, la solución fue dividida entre acetato de etilo (30 mL) y 1N HCL (2 x 20 mL). La capa orgánica fue lavada con bicarbonato sódico saturado (2 X 20 mL), secada en presencia de sulfato sódico, y concentrada para producir un aceite amarillo. La purificación mediante la cromatografía de gel sílice (25% acetato de etilo:hexano) produjo 0,28 g (79%) de 3-{2-[5-{4-(N-(difenilmetil)-N-metilsulfamoil)fenilamino}-2H-pirazol-3-il]etil}-N-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, **G-1h**, en forma de un sólido amarillo: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ

8,09 (s, 1H); 7,67 (br s, 1H); 7,63 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,48-7,42 (m, 3H); 7,60-7,22 (m, 10H); 7,01-7,04 (m, 3H); 7,01 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 6,43 (s, 1H), 5,78 (s, 1h); 3,13-3,04 (m, 1H); 2,93-2,84 (m, 4H); 2,61 (s, 3H); 2,28 (s, 3H);1,19 (d, 6H, J = 6,6 Hz); MS (ESI): *m/z* Calculado para $C_{42}H_{43}N_5O_3S$ ($M-H^-$): 696 Encontrado 696.

(i) A una solución de 3-{2-[5-{4-(N-(difenilmetil)-N-metilsulfamoil)fenilamino}-2H-pirazol-3-il]etil}-N-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, **G-1h**, en 0,025 mL de ácido fórmico y 1,2 mL de ácido acético le fue agregado 0,08 g de 10% paladio en carbono. La mezcla fue agitada durante 96 horas a 80 °C, luego fue enfriada a temperatura ambiente y filtrada a través de un filtro de Teflón de 0,5 µM. El filtrado fue concentrado y el residuo fue purificado mediante la cromatografía de gel sílice (2:1 acetato de etilo:hexano) para producir N-(4-isopropil-3-metil-fenil)-3-{2-[5-(4-(N-metilsulfamoil)fenilamino)-2H-pirazol-3-il]etil}benzamida, **G-1**, (0,053 g, 87 %): HPLC Rt =14,65 min; ^{1}H NMR (Acetona-d_6) δ 7,91 (br s, 1H);7,59 (br s, 1H); 7,69 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 7,52-7,25 (m, 7H); 7,08 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 3,51-2,89 (m, 5H); 2,40 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 1,08 (d, 6H, J = 6,9 Hz); HRMS (FAB): Calculado para $C_{29}H_{33}N_5O_3S$ ($M+H^+$): 532,2382, Encontrado: 532,2891.

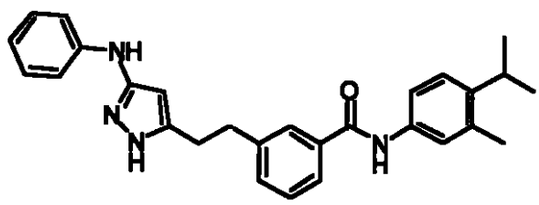
Ejemplo G-2: N-(2-Metilquinolin-6-il)-3-[2-(5-fenilamino-2H-pirazol-3-il)etil]benzamida.



G-2

El ejemplo G-2 fue efectuado de manera similar a lo descrito para el G-1, con la excepción de que 6-amino-2-metilquinolina fue utilizada en lugar de 4-isopropil-3-metilanilina en el paso (d), y tioacetanilida fue utilizada en lugar de 4-[N-(difenilmetil)-N-metilsulfamoil]tioacetanilida, G-1c, en el paso (g), y el paso final de desprotección (i) no fue necesario: mp 98-102 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (d, 1H, J = 2 Hz); 8,32 (br s, 1H); 7,95 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,92 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 7,22 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 6,74 (dd, 1H, J = 9,0; 2,0 Hz); 7,37 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,31-7,20 (m, 6H); 7,06 (d, 2H, J = 8,0 Hz); 6,85 (t. 1H, J = 7,5 Hz); 5,81 (s, 1H); 2,96 (t, 2H, J = 6,0 Hz); 2,91 (t, 2H, J = 6,0 Hz); 2,65 (s, 3H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{28}H_{25}N_5O$ ($M+H^+$): 448,2137 Encontrado:448,2129. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{25}N_5O$•0,3 EtOAc: C, 73,99; H, 5,83; N, 14,78. Encontrado C, 73,72; H, 5,88; N, 14,78.

Ejemplo G-3: N-(4-isopropil-3-metilfenil)-3-[2-(5-fenilamino-2H-pirazol-3-il)etil]benzamida

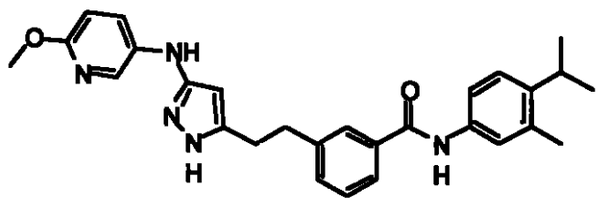


G-3

El ejemplo G-3 fue efectuado de manera similar a lo descrito para el G-1, con la excepción de que tioacetanilida fue utilizada en lugar de 4-[N-(difenilmetil)-N-metilsulfamoil]tioacetanilida, G-1c, en el paso (g), y el paso final de desprotección (i) no fue necesario: mp 150-151 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (s, 1H); 7,65 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,62 (s, 1H); 7,42-7,35 (m, 3H); 7,36 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,28-7,17 (m, 4H); 7,05 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 5,80 (s, 1H); 3,12-3,07 (m, 1H); 2,97 (t, 2H, J = 7,5 Hz); 2,90 (t,

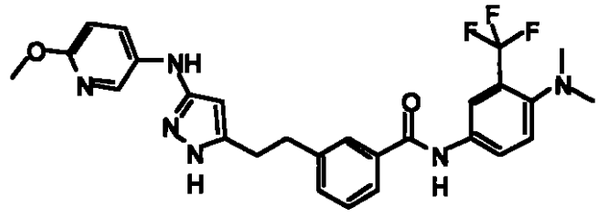
2H, J = 7,0 Hz); 2,30 (s, 3H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{28}H_{30}N_4O$ ($M+H^+$): 439,2498 Encontrado: 439,2488. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{30}N_4O \cdot 0{,}1CH_2Cl_2$ Encontrado: C, 75,49; H 6,81; N, 12,53. Encontrado C, 75,44; H, 6,81; N 12,53.

Ejemplo G-4: N-(4-Isopropil-3-metil-fenil)-3-{2-[5-(6-metoxipiridin-3-il)amino-2H-pirazol-3-il]-etil}-benzamida.



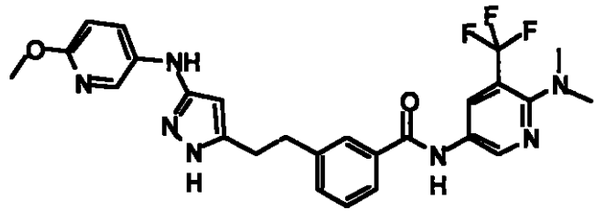
El ejemplo G-4 fue efectuado de manera similar a lo descrito para el G-1, con la excepción de que N-(6-metoxi-piridin-3-il)acetamida fue utilizada en lugar de N-(difenilmetil)-N-metil-4-(acetilamino)-bencenosulfonamida, G-1b, en el paso (c). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,84 (br s, 1H); 7,67-7,62 (m, 2H); 7,49 (dd, 1H, J = 8,9; 3,0 Hz); 7,42-7,40 (m, 3H); 7,30-7,61 (m, 2H); 7,19 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 5,66 (s, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,10 (q, 1H, J = 6,6 Hz); 2,97-2,90 (m, 4H); 2,17 (s, 3H); 1,23 (d, 6H, J =4,2 Hz); HRMS (FAB): Calculado para $C_{28}H_{31}N_5O_2$ ($M+H^+$): 470,2556, Encontrado: 470,2563. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{33}N_5O_2Cl_2$: C, 61,99; H, 6,13; N, 12,91. Encontrado C, 61,83; H, 6,39; N 12,83.

Ejemplo G-5: N-(4-Dimetilamino-3-trifluorometilfenil)-3-{2-[5-(6-metoxipiridin-3-il)amino-2H-pirazol-3-il]etil}-benzamida



El ejemplo G-5 fue efectuado de manera similar a lo descrito para el G-1, con la excepción de que 4-(dimetilamino)-3-trifluorometilanilina, preparado según el procedimiento descrito en WO 99/21845 (p. 58) para la preparación de 1-metil-4-(4-nitrofenil)piperazina, fue utilizado en lugar de 4-isopropil-3-metilanilina en el paso (d), y N-(6-metoxi-piridin-3-il)acetamida fue utilizado en vez de N-(difenilmetil)-N-metil-4-(acetilamino)-bencenosulfonamida, G-1b, en el paso (c): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (br s, 1H); 7,93 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 7,84 (dd, 1H, J = 4,5; 1,5 Hz); 7,88 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,64 (d, 1H, J = 5,7 Hz); 7,60 (s, 1H); 7,37 (dd, 1H, J = 8,7; 3,0 Hz); 7,66 (d, 1H, 4,5 Hz); 7,58 (s, 1H); 7,43 (dd, 1H, J = 5,40; 1,5 Hz); 7,33 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 7,29-7,26 (m, 2H); 6,63 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,62 (s, 1H); 3,86 (s, 3H); 2,94-2,86 (m, 4H); 2,69 (s, 6H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{27}H_{27}F_3N_6O_2$ ($M+H^+$): 525,2226, Encontrado: 525,2208. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{27}F_3N_6O_2 \cdot 0{,}5H_2O$: C, 60,78; H, 5,29; N, 15,75. Encontrado C, 61,15; H, 5,25; N 15,7

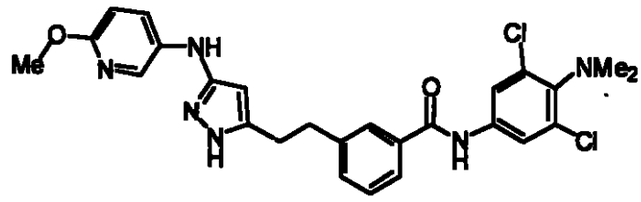
Ejemplo G-6: N-(6-Dimetilamino-5-trifluorometilpiridin-3-il)-3-{2-[5-(6-metoxipiridin-3-il)amino-2H-pirazol-3-il]etil}-benzamida



El ejemplo G-6 fue efectuado de manera similar a lo descrito para el G-1, con la excepción de que 5-amino-2-(dimetilamino)-3-trifluorometilpiridina, preparado según el procedimiento descrito en WO 99/21845 (p. 58) para la preparación de 1-metil-4-(4-nitrofenil)piperazina, fue utilizado en lugar de 4-isopropil-3-metilanilina en el paso (d), y

N-(6-metoxi-piridin-3-il)acetamida fue utilizado en vez de N-(difenilmetil)-N-metil-4-(acetilamino)-bencenosulfonamida, G-1b, en el paso (c): HPLC Rt = 14,04 min; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (br s, 1H); 8,47 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 8,18 (d, 1H, J = 2,0 Hz); 7,88 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,64 (d, 1H, J = 5,7 Hz); 7,60 (s, 1H); 7,37 (dd, 1H, J = 8,7; 3,0Hz); 7,29-7,21 (m, 2H); 6,58 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,78 (s, 1H); 3,83 (s, 3H); 2,94 (s, 6H); 2,86-2,76 (m, 4H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{26}H_{26}F_3N_7O_3$ ($M+H^+$): 526,2178, Encontrado: 526,2194. Calculado analíticamente para $C_{26}H_{26}F_3N_7O_3$•0,4 Et_2O: C, 59,71; H, 5,45; N, 17,66. Encontrado C, 59,58; H, 5.44; N 17,53.

Ejemplo G-7: N-(3,5-Dicloro-4-dimetilaminofenil)-3-{2-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)amino-2H-pirazol-3-il]etil}benzamida

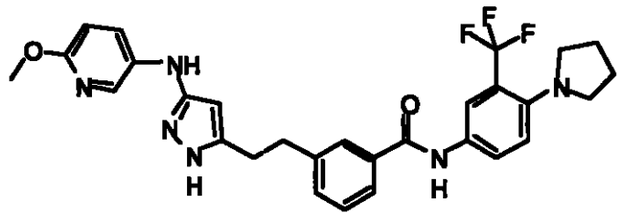


G-7

El ejemplo G-7 fue efectuado de manera similar a lo descrito para el G-1, con la excepción de que 3,5-dicloro-4-(pirrolidino)anilina, preparado según el procedimiento descrito en WO 99/21845 (p. 58) para la preparación de 1-metil-4-(4-nitrofenil)piperazina, fue utilizado en lugar de 4-isopropil-3-metilanilina en el paso (d), y N-(6-metoxi-piridin-3-il)acetamida fue utilizado en vez de N-(difenilmetil)-N-metil-4-(acetilamino)-bencenosulfonamida, G-1b, en el paso (c): HPLC Rt = 16,07 min; ^{1}H NMR (300 MHz, Acetona-d_6) δ 8,25 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,91 (br s, 2H); 7,87 (s, 1H); 7,82-7,78 (m, 2H); 7,45-7,38 (m, 3H); 6,61 (d, 1H, J = 9,3 H); 5,62 9s, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,31-

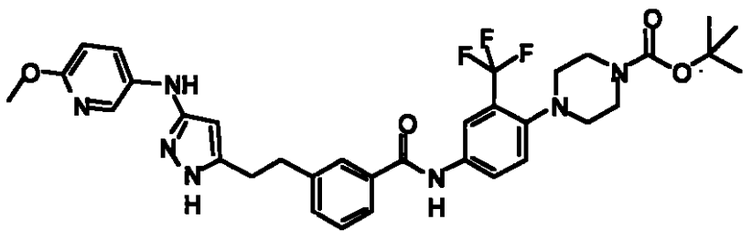
2,97 (m, 4H); 2,84 (m, 6H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{26}H_{26}N_6O_2$ ($M+H^+$): 525,1573, Encontrado: 525,1559. Calculado analíticamente para $C_{26}H_{26}N_6O_{23}$•0,3 Et_2O: C, 59,65; H, 5,34; N, 15,35. Encontrado C, 59,35; H, 5,25; N 17,35.

Ejemplo G-8: 3-{2-[5-(6-metoxipiridin-3-il)amino-2H-pirazol-3-il]-etil}-N-(4-pirrolidin-1-il-3-trifluorometilfenil)benzamida



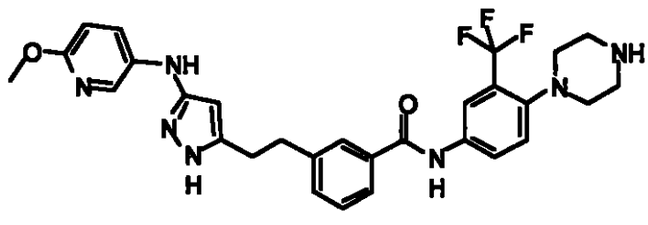
El ejemplo G-8 fue efectuado de manera similar a lo descrito para el G-1, con la excepción de que 4-(pirrolidin-1-il)-3-trifluorometilanilina, preparado según el procedimiento descrito en WO 99/21845 (p. 58) para la preparación de 1-metil-4-(4-nitrofenil)piperazina, fue utilizada en lugar de 4-isopropil-3-metilanilina en el paso (d), y N-(6-metoxi-piridin-3-il)acetamida fue utilizada en vez de N-(difenilmetil)-N-metil-4-(acetilamino)-bencenosulfonamida, G-1b, en el paso (c): HPLC Rt = 15,66 min; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (br s, 1H); 7,91 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 7,70 (d, 1H, J = 1,2 Hz); 7,64 (dd, 2H, J = 12,5; 4,5 Hz); 7,57 (s, 1H); 7,38 (dd, 1H, J = 5,3; 1,5 Hz); 7,27-7,20 (m, 1H); 6,90 (d. 1H, J = 5,4 Hz); 6,59 (d, 1H, J = 5,1 Hz); 5,60 (s, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,25 (t, 4H; 3,6 Hz); 2,88-2,76 (m, 4H); 1,94-1,90 (m, 4H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{29}H_{29}F_3N_6O_2$ ($M+H^+$): 551,2382, Encontrado: 551,2389. Calculado analíticamente para $C_{29}H_{29}F_3N_6O_2$•0,2CH_2Cl_2: C, 61,09; H, 5,18; N, 14,59. Encontrado C, 61,36; H, 5,18; N 14,59.

Ejemplo G-9: 3-{2-[5-(6-metoxipiridin-3-il)amino-2H-pirazol-3-il]-etil}-N-[4-(4-*t*-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]benzamida



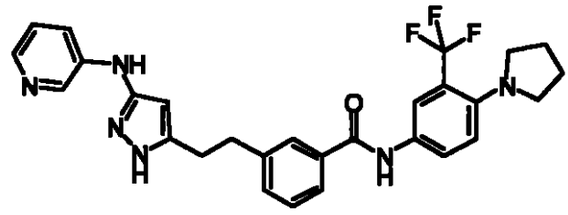
El ejemplo G-9 fue efectuado de manera similar a lo descrito para el G-1, con la excepción de que 4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-trifluorometilanilina, preparado según el procedimiento descrito en WO 99/21845 (p. 58) para la preparación de 1-metil-4-(4-nitrofenil)piperazina, fue utilizada en lugar de 4-isopropil-3-metilanilina en el paso (d), y N-(6-metoxi-piridin-3-il)acetamida fue utilizado en vez de N-(difenilmetil)-N-metil-4-(acetilamino)-bencenosulfonamida, G-1b, en el paso (c): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (br s, 1H); 7,95-7,87 (m, 3H); 7,70 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,59 (br s, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,47 (dd, 1H, J = 8,7; 3,0 Hz); 7,43-7,32 (m, 2H); 7,29-7,21 (m, 2H); 7,28-7,26 (m, 2H); 6,66 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,60 (s, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,56-3,51 (m, 4H); 3,26-3,24 (m, 4H); 3,00-2,93 (m, 4H); 2,83-2,82 (m, 4H); 1,49 (s, 9H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{34}H_{38}F_3N_7O_4$ ($M+Na^+$): 688,2835, Encontrado: 688,2856.
Calculado analíticamente para $C_{34}H_{38}F_3N_7O_4 \cdot 0,4H_2O$: C, 60,68; H, 5,81; N, 14,57. Encontrado C, 60,90; H, 5,88; N 14,57.

Ejemplo G-10: 3-{2-[5-(6-Metoxipiridin-3-il)amino)-2H-pirazol-3-il]etil}-N-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometilfenil)benzamida



A una solución de 0,075 g (0,113 mmol) de 3-{2-[5-(6-metoxipiridin-3-il)amino-2H-pirazol-3-il]-etil}-N-[4-(4-*t*-butoxicarbonil)piperazin-1-il-3-trifluorometilfenil]benzamida, G-9, en 5 mL de diclorometano le fue agregado 5 mL de ácido trifluoroacético. Al término de 2 horas, la mezcla de reacción fue concentrada. El residuo fue disuelto en 20 mL de cloroformo/isopropanol (10:1) y lavado con bicarbonato sódico saturado (2 x 10 mL). La capa orgánica fue filtrada a través de un tapón de sílice utilizando etanol para eluir el producto y luego fue concentrado para producir 3-{2-[5-(6-metoxipiridin-3-il)amino)-2H-pirazol-3-il]etil}-N-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometilfenil)benzamida, G-10, en forma de un sólido blancuzco (0,056 g, 88%): HPLC Rt = 12,95 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,38 (br s, 1H); 8,51 (br s, 1H); 7,95 (d, 1H, J = 2,1 Hz); 8,20-8,10 (m, 1H); 8,01 (d, 1H, J = 8,7); 7,87 (s, 1H); 7,75 (d, 1H, J = 6,6 Hz); 7,64 (dd, 1H, J = 6,5; 2,7 Hz); 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,35-7,28 (m, 2H); 6,56 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 5,60 (s, 1H); 3,85 (s, 3H); 2,99-2,80 (m, 12H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{29}H_{30}F_3N_7O_2$ ($M+H^+$): :566,2491, Encontrado: 566,2511.

Ejemplo G-11: 4-Fluoro-3-[{5-(piridin-3-il)amino-2H-pirazol-3-il}metoxi]-N-[((4-pirrolidin-1-il)-3-trifluorometilfenil)benzamida

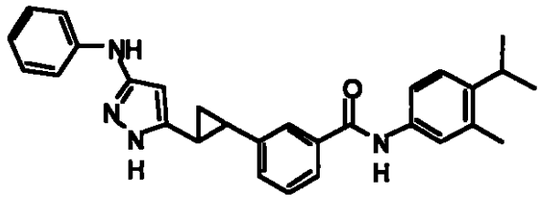


G-11

El ejemplo G-11 fue efectuado de manera similar a lo descrito para el G-1, con la excepción de que 4-(pirrolidin-1-il)-3-trifluorometilanilina, preparado según el

procedimiento descrito en WO 99/21845 (p. 58) para la preparación de 1-metil-4-(4-nitrofenil)piperazina, fue utilizada en lugar de 4-isopropil-3-metilanilina en el paso (d), y N-(piridin-3-il)acetamida fue utilizado en vez de N-(difenilmetil)-N-metil-4-(acetilamino)-bencenosulfonamida, G-1b, en el paso (c): HPLC Rt = 14,78 min; ^{1}H NMR (300 MHz, Acetona-d_6) δ 9,53 (br s, 1H); 8,55 (d, 1H, J = 2,1 H); 8,10 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,93-7,76 (m, 6H); 7,45-7,37 (m, 2H); 7,20 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 7,14-7,10 (m, 1H); 3,28-3,21 (m, 4H); 3,09-2,96 (m, 4H; 1,96-1,92 (m, 4H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{28}H_{27}F_3N_6O$ ($M+H^+$): 521,2277, Encontrado: 521,266. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{27}F_3N_6O \cdot 0{,}9H_2O$: C, 62,65; H, 5,41; N, 15,66. Encontrado C, 62,84; H, 5,33; N 15,66.

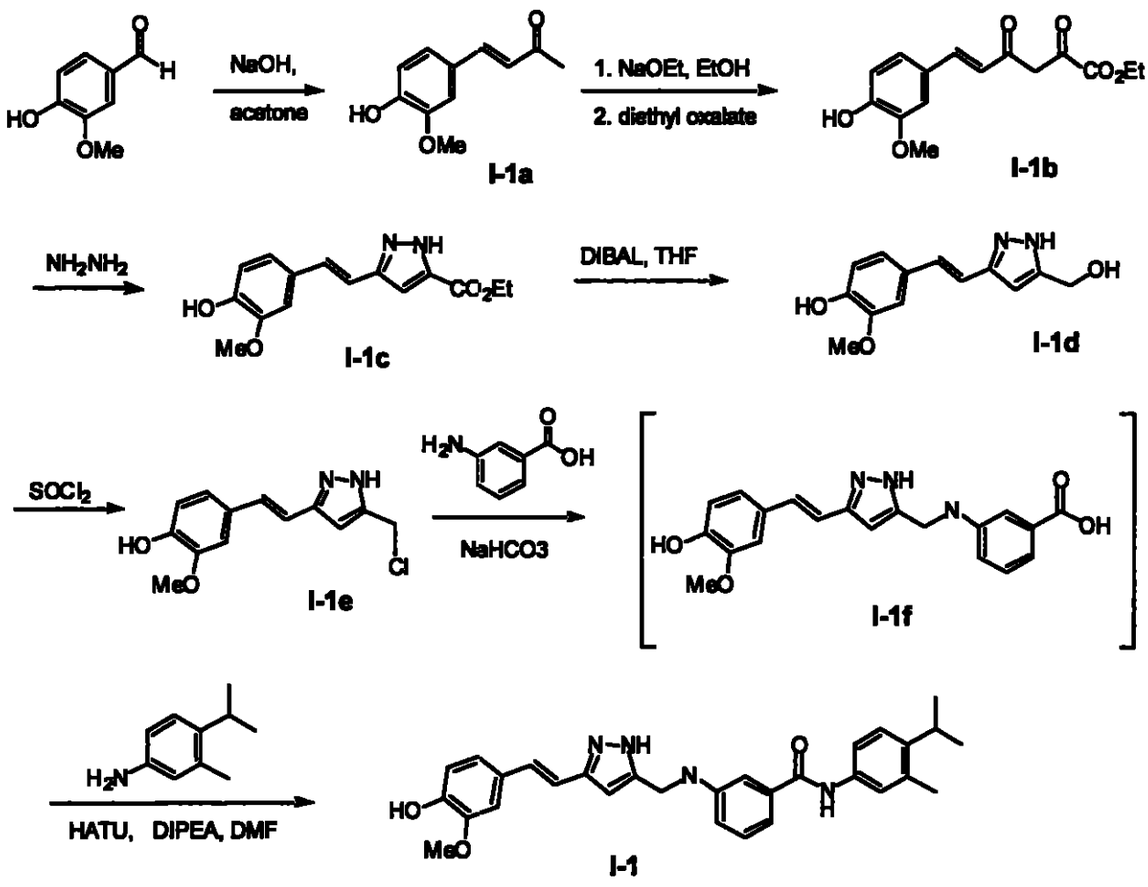
Ejemplo H-1: N-(4-Isopropil-3-metil-fenil)-3-[2-(5-fenilamino-2-H-pirazol-3-il)-ciclopropil]-benzamida



El ejemplo H-1 fue efectuado de manera similar a lo descrito para el E-1, con la excepción de que *N*-(4-isopropil-3-metilfenil)-3-[2-(N-metoxi-N-metilcarbamoil) ciclopropil]benzamida, preparado como descrito abajo, fue utilizado en lugar del paso (c): HPLC R_t = 16,47 min.;^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (br s, 1H); 7,59-7,50 (m, 1H); 7,44-7,40 (m, 2H); 7,31-7,25 (m, 3H); 7,22-7,17 (m, 3H); 7,02 (d, 2H, J = 7,8 Hz); 6,83 (t, 1H, J = 7,5Hz); 5,71 (s, 1H); 3,14-3,53 (m, 1H); 2,18-2,16 (m, 1H); 2,08-2,04 (m, 1H); 1,38-1,35 (m, 2H); 1,23 (d, 6H, J = 6,9 Hz); HRMS (FAB): Calculado para

$C_{29}H_{30}N_4O$ ($M+H^+$): 451,2498, Encontrado: 451,2510. Calculado para $C_{29}H_{30}N_4O \cdot 0,5H_20$: C, 75,79; H, 6,80; N, 12,19. Encontrado C, 75,83; H, 6,81; N 12,19. N-(4-Isopropil-3-metil-fenil)-3-[2-(N-metoxi-N-metil-carbamoil)-ciclopropil]-benzamida fue preparado de la manera siguiente: A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (0,46 g; 2,01 mmol) en 10 mL de DMSO le fue agregado hidruro sódico (0,08 g; 2,01 mmol, 60% de dispersión de aceite) a –10 °C. Después de 30 min, a la solución de reacción le fue agregada en gotas una solución de 0,35 g (0,96 mmol) de *N*-(4-isopropil-3-metilfenil)-3-[2-(N-metoxi-N-metilcarbamoil)etenil]-benzamida, **G-1e**, en 5 ml de DMSO. La reacción fue permitida que se caliente a 25 °C. Al cabo de 2 horas, la reacción fue apagada agregándole 1N HCl en gotas. La mezcla de reacción fue dividida entre 30 mL de diclorometano y 30 mL de $NaHCO_3$ saturado y la capa orgánica fue secada en presencia de sulfato sódico y evaporada para producir un aceite bruto amarillo. El aceite fue purificado mediante la cromatografía de gel sílice utilizando 75% de hexano/25% de acetato de etilo para producir 0,11g (29%) de *N*-(4-isopropil-3-metilfenil)-3-[2-(N-metoxi-N-metilcarbamoil)ciclopropil]benzamida en forma de un aceite transparente: ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (br s, 1H); 7,67-7,62 (m, 2H); 7,46-7,44 (m, 2h); 7,36-7,26 (m, 3H); 7,20 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 3,67 (s, 3H); 3,21 (S, 3H); 2,55-2,45 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 1,65-1,59 (m, 1H); 1,37-1,31 (m, 1H); 1,21 (d, 6H, J = 6,9 Hz); MS (ESI): Calculado para $C_{23}H_{28}N_2O_3$ (M-H): 379, Encontrado: 379.

Ejemplo I-1: 3-[({3-[(E)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etenil]-1H-pirazol-5-il}metil)amino]-N-(3-metil-4-isopropilfenil)benzamida



(a) Vainillina (9,12 g; 0,06 mol) fue disuelta en 36 mL de acetona y 12,5 mL de 50% de una solución acuosa de NaOH le fue agregada en gotas durante una agitación vigorosa. Al sólido resultante le fue agregado 25 mL de agua y la solución roja oscura fue llevada a reflujo durante 5 min. Esta mezcla de reacción fue mantenida a temperatura ambiente durante 24 horas y acidificada con ácido acético. La mezcla de reacción fue concentrada para proveer un sólido amarillo, el cual fue filtrado, lavado con agua y secado para producir 10,2 g (88%) de (E)-1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-1-buteno-3-ona, I-1a: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 (d, 1H, J = 16,3 Hz); 7,04-7,09 (m, 2H); 6,91 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 6,57 (d, 1H, J = 16,3 Hz); 6,02 (s, 1H); 3,92 (s, 3H); 2,35 (s, 3H).

(b) Metal de sodio (3,7 g; 0m16 mol) fue disuelto en 100 mL de etanol absoluto bajo una atmósfera inerte. Una solución de 16,2 g (953 mmol) de E-1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-1-buteno-3-ona, I-1a, de etanol luego fue agregada lentamente durante 30 min a la solución de etóxido sódico. Al término de la adición, la mezcla de reacción fue agitada durante 15 minutos seguido por la adición de oxalato de dietilo (7,7 g; 0,53 mol) y la solución roja oscura fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. HCl concentrado fue agregado a la mezcla de reacción hasta que ésta se volvió acídica. Un sólido amarillo oscuro fue separado, el cual fue agitado en un baño de hielo durante 1 hora. El sólido fue filtrado, lavado y secado para producir 8,4 g (55%) del deseado etil (*E*)-6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2,4-dioxo-5-hexenoato, I-1b: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 14,86 (br s, 1H); 7,54 (d, 1H, J = 15,9 Hz); 7,00 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 6,93 (s, 1H); 6,81 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 6,36-6,41 (m, 2H); 5,84 (s, 1H); 4,23 (q, 2H, J = 7,2 Hz); 3,81 (s, 3H); 1,25 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

(c) A una solución de 8,1 g (27,7 mmol) de etil 6-(3'-metoxi-4'-hidroxifenil)-2,4-dioxo-5-hexenoato, I-1b, en 125 mL de ácido acético le fue agregado 1 mL de hidrazina (30,5 mmol) y la reacción fue agitada a 65 °C durante 90 min. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y fue agregada lentamente a 500 mL de agua helada al cabo del cual se separó un sólido blanco. El sólido fue filtrado, lavado y secado para producir 7,25 g (91%) de etil (E)-3-[(*Z*)-(4-pidroxi-3-metoxifenil)etenil]-1H-pirazol-5-carboxilato, I-1c: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,61 (s, 1H); 9,34 (s, 1H); 7,23 (d, 1H, J = 16,6 Hz); 7,19 (s, 1 H); 6,92-7,01 (m, 2H); 6,84 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 4,32 (q, 2H, J = 7,2 Hz); (s, 1H); 3,88 (s, 3H); 1,36 (t, 3H, J = 7,2 Hz); APCIMS *m/z* 289 $[M + H]^+$.

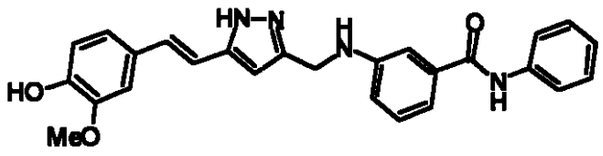
(d) A 40 ml de 1 M hidruro de diisobutilamonio en THF le fue agregado 2,5 g (9,8 mmol) en gotas de etil (E)-3-[2-(3-metoxi-4-hidroxifenil)etenil]-1H-pirazol-5-carboxilato, **I-1c**, en 25 mL de THF y la reacción fue agitada a temperatura ambiente. La reacción fue controlada mediante TLC y apagada con agua después de 6 horas y extraída con 3x150 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron concentradas y el residuo fue purificado utilizando la cromatografía de columna con gel sílice para producir 1,2 g (53%) de 4-{(*E*)-2-[5-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-3-il]etenil}-2-metoxifenol, **I-1d**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,58 (br s, 1H); 9,13 (s, 1H); 7,12 (s, 1 H); 6,98 (d, 1H, J = 16,6 Hz); 6,88-6,92 (m, 2H); 6,74 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 6,34 (s, 1H); 5,10 (brs, 1H); 4,42 (d, 2H, J = 5,6 Hz); 3,81 (s, 3H); APCIMS *m/z* 247 $[M + H]^+$.

(e) A 72 mg (0,3 mmol) de 4-{(*E*)-2-[5-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-3-il]etenil}-2-metoxifenol, **I-1d**, le fue agregado 1 mL de cloruro de tionilo. Al cabo de 10 min, la reacción fue apagada agregándole lentamente10 mL de agua helada y la mezcla fue extraída con 2x10 mL de acetato de etilo. Los extractos fueron combinados, concentrados, y filtrados a través de un tapón de gel sílice. Todos los lavados fueron recolectados, el solvente fue removido bajo *vacuo* para obtener 32 mg (76%) de 4-{(*E*)-2-[5-(clorometil)-1*H*-pirazol-3-il]etenil}-2-metoxifenol, **I-1e**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (brs, 1H); 9,20 (s, 1H); 7,11 (s, 1 H); 7,04 (d, 1H, J = 16,7 Hz); 6,74-6,90 (m, 2H); 6,75 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 6,45 (s, 1H); 4,69 (s, 2H); 3,81 (s, 3H); APCIMS *m/z* 265 $[M + H]^+$.

(f) A 132 mg (0,5 mmol) de 4-{(*E*)-2-[5-(clorometil)-1*H*-pirazol-3-il]etenil}-2-metoxifenol, **I-1e**, en 2 mL de DMF le fue agregado ácido 3- amino benzóico (75 mg, 0,55 mmol) y un exceso de $NaHCO_3$ y la mezcla de reacción fue agitada a

temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción bruta fue filtrada a través de un tapón de gel sílice para remover el $NaHCO_3$ y lavada con acetato de etilo. Los filtrados fueron recogidos y los solventes fueron removidos en *vacuo* para producir 60 mg de 3-[({3-[(E)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etenil]-1H-pirazol-5-il}metil)amino]ácido benzóico bruto, **I-1f**, el cual fue disuelto nuevamente en 2 mL de DMF. A la solución resultante le fueron agregados HATU (95 mg; 0,25 mmol) y diisopropiletilamina (0,04 mL; 0,23 mmol) seguido por 3-metil-4-isopropilanilina (90 mg, 0,6 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de los procesos acuosos convencionales, 16 mg de 3-[({3-[(E)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etenil]-1H-pirazol-5-il}metil)amino]-N-(3-metil-4-isopropilfenil)benzamida, **I-1**, fue aislado utilizando HPLC; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H); 7,51–7,54 (m, 2H); 7,03–7,20 (m, 7H); 6,98 (d, 1H, J = 15,5 Hz); 6,82–6,90 (m, 4H); 6,74 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 6,35 (s, 1H); 4,28 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,01-3,08 (m, 1H); 2,27 (s, 3H); 1,16 (d, 6H, J = 6,0 Hz); APCIMS *m/z* 497 $[M + H]^+$.

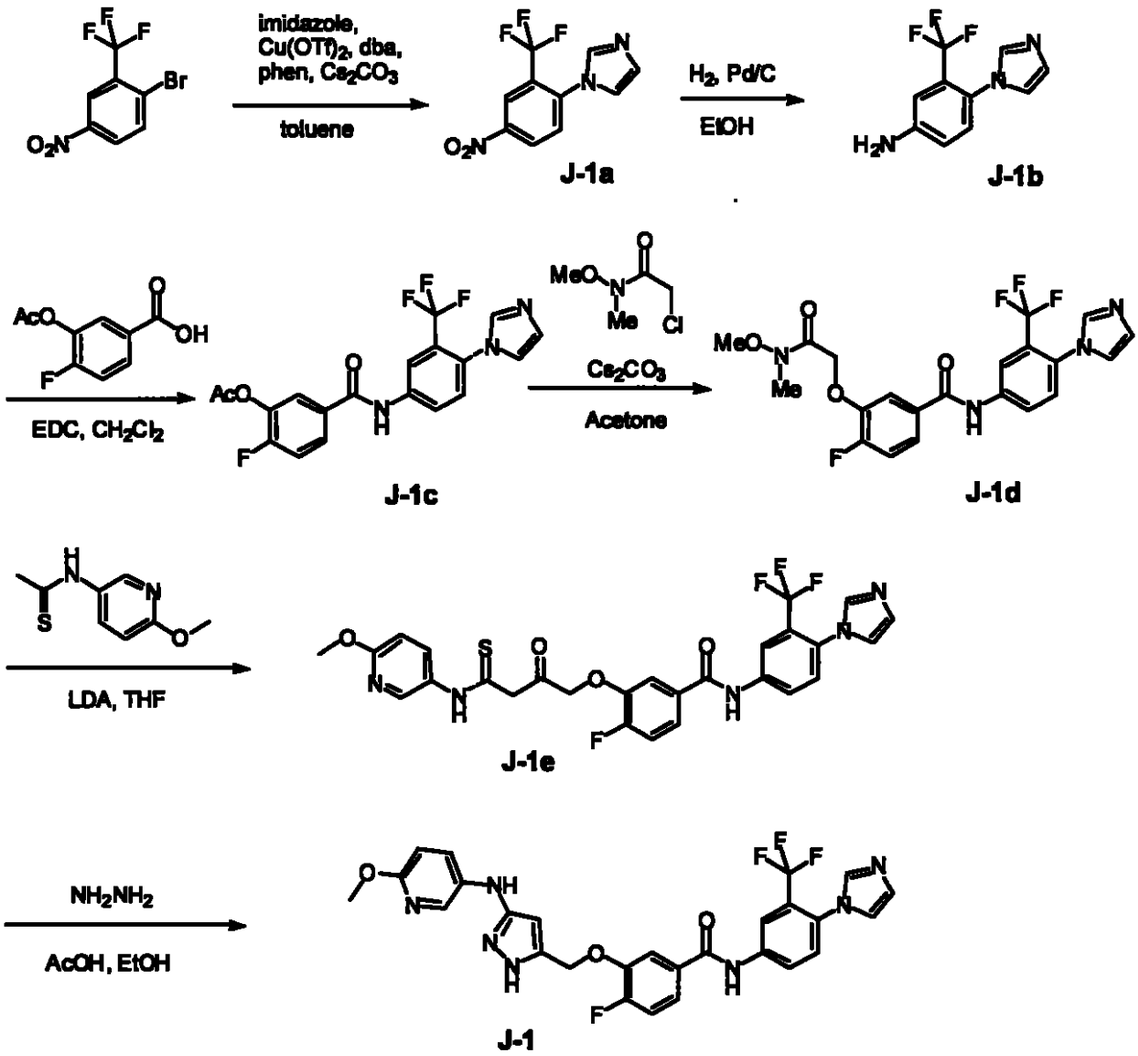
Ejemplo I-2: 3-[({5-[(*E*)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etenil]-1*H*-pirazol-3-il}metil)amino]-*N*-fenilbenzamida



El ejemplo I-2 fue preparado de manera similar a lo descrito para el I-1, con la excepción de que anilina fue utilizada en lugar de 3-metil-4-isopropilanilina en el paso (f): HPLC R_t = 6,38 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,55 (d, 2H, J = 9,0 Hz); 7,21–7,26 (m, 2H); 7,11–7,16 (m, 2H); 7,02–7,08 (m, 2H); 6,97–6,98 (m, 1H); 6,90 (d, 1H, J = 15,0

Hz); 6,78-6,86 (m, 2H); 6,74 (d, 1H, J = 15,0 Hz); 6,65-6,67 (m, 1H); 6,33 (s, 1H); 4,27 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); APCIMS *m/z* 441 $[M + H]^+$.

Ejemplo J-1: 4-Fluoro-N-[4-(imidazol-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-[5-(6-metoxipiridin-3-il)amino-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-benzamida



(a) A una solución de 2-bromo-5-nitrobenzotrifluoruro (1,50 g; 5,54 mmol) en tolueno (11 mL) bajo una purga de argón le fue agregado imidazol (0,57 g; 8,31 mmol), trans,trans-dibencilideno acetona (0,13g; 0,56 mmol), 1,10-fenantrolina (1,00 g; 5,54 mmol), carbonato de cesio (1,99 g; 6,10 mmol) y cobre (II)triflato•benceno (0,015 g;

0,028 mmol). La suspensión fue calentada a 90 °C durante 18 horas y luego enfriada a 25 °C. La mezcla fue filtrada a través de un tapón de gel sílice con 30 mL de acetato de etilo y el filtrado fue concentrado. El residuo fue purificado mediante la cromatografía de gel sílice (hexano/acetato de etilo) para producir 0,83 g (58,2%) de 1-(4-Nitro-2-trifluorometilfenil)-1H-imidazol, J-1a, en forma de un sólido ámbar: HPLC Rt = 10,45 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (d, 1H, J = 2,1 Hz); 8,58 (dd, 1H, J = 8,7; 2,7Hz); 7,70-7,67 (m, 2H); 7,26 (s, 1H); 7,21 (s, 1H); MS (ESI): Calculado para $C_{10}H_6F_3N_3O_2$ ($M+H^+$): 257, Encontrado: 257.

(b) A una solución de 0,60 g (2,33 mmol) de 1-(4-nitro-2-trifluorometilfenil)-1H-imidazol, J-1a, en 10 mL de metanol le fue agregado 0,10 g de 10% Pd/C. La mezcla fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 18 horas y luego filtrada a través de una membrana filtro de Teflón de 0.22 μM. El filtrado fue concentrado para producir 0,51 g (100%) de 1-(4-amino-2-trifluometilfenil)imidazol, J-1b, en forma de un sólido amarillo: HPLC Rt = 8,89 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (s, 1H); 7,13-7,02 (m, 4H); 6,86 (d, 1H, J = 8,4; 2,4 Hz). MS (ESI): Calculado para $C_{10}H_8F_3N_3$ ($M+H^+$): 228, Encontrado: 228.

(c) A una solución de ácido 3-acetoxi-4-fluorobenzóico (0,49 g; 2,48 mmol) en diclorometano (5 mL) le fue agregado cloruro de oxalilo (0,26 ml; 2,97 mmol) y DMF (0,1 mL). Después de 1 hora, la mezcla fue concentrada y luego fue disuelta nuevamente en 5 mL de diclorometano. A esta solución le fue agregado 0,56 g (2,47 mmol) de 1-(4-amino-2-trifluometilfenil)imidazol, J-1b, y diisopropiletilamina (0,39 mL; 2,48 mmol). Al cabo de 1 hora, la solución fue dividida entre 30 mL de acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 20 mL). La capa orgánica fue secada en presencia de sulfato

sódico y concentrada. El residuo fue purificado mediante la cromatografía de gel sílice (1:1 hexano:acetato de etilo) para producir 0,49 g (57%) de 3-acetoxi-4-fluoro-N-[4-(imidazol-1-il)-3-trifluorometilfenil]-benzamida, J-1c, en forma de un aceite transparente: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12-8,02 (m, 3H); 7,92-7,89 (m, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,37-7,12 (m, 5H); 2,36 (s, 1H); MS (ESI): Calculado para $C_{19}H_{13}F_4N_3O_3$ ($M+H^+$): 408, Encontrado: 408.

(d) A una solución de 0,33 g (0,83 mmol) 3-acetoxi-4-fluoro-N-[4-(imidazol-1-il)-3-trifluorometilfenil]-benzamida, J-1c, en 5 mL de acetona y 0,5 mL de metanol le fue agregado carbonato de cesio (0,54 g; 1,65 mmol) y 2-cloro-N-metoxi-N-metil-acetamida (0,15 g; 1,07 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante 6 horas a 45 °C. Después de ser enfriada a temperatura ambiente, la mezcla fue dividida entre acetato de etilo y salmuera saturada (2 x 20 mL). La capa orgánica fue filtrada a través de un tapón de gel sílice y concentrada. El residuo fue purificado mediante la trituración con éter de dietilo (2 x 20 mL) para producir 0,35 g (92%) de 4-fluoro-N-[4-(imidazol-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-[(N-metoxi-N-metilcarbamoil)metoxi]benzamida, J-1d, en forma de un sólido blanco: Rt = 11,95 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 8,11 (dd, 1h, J = 8,7 Hz); 7,64-7,54 (m, 3H); 7,42 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,22-7,15 (m, 2H); 6,97 (s, 1H); 502 (s, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,06 (s, 3H); MS (ESI): Calculado para $C_{21}H_{18}F_4N_4O_4$ ($M+H^+$): 467, Encontrado: 467.

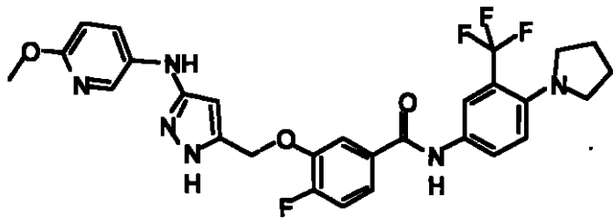
(e) A una solución a -78 °C de 0,13 g (0,71 mmol) N-(6-metoxi-piridin-3-il)-tioacetamida en 5 mL de THF seco le fue agregado 0,71 mL (1,42 mmol) en gotas de LDA (2,0 M en THF). La solución fue agitada durante 15 min a -78 °C, calentada a 0 °C por 1 hora, y luego enfriada a –78 °C. A la solución resultante le fue agregada durante un

periodo de 5 min una solución de 0,15 g (0,32 mmol) 4-fluoro-N-[4-(imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-3-[(N-metoxi-N-metilcarbamoil)metoxi]benzamida, J-1d, en 5 mL de THF. Después de ser agitada durante 1 hora a 0 °C, la reacción fue apagada con 1 mL de 1:1 metanol: ácido acético. La mezcla fue dividida entre acetato de etilo y carbonato sódico saturado (2 x 20 mL) y la capa orgánica fue secada en presencia de sulfato sódico y concentrada. El aceite amarillo residual fue purificado por medio de la cromatografía radial (placa de 2 mm eluyendo con 1:2:1 hexano:acetato de etilo:diclorometano) para producir 0,091 g (49%) de 4-fluoro-N-[4-(imidazol-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-[3-(6-metoxipiridin-3-il)tiocarbamoil-2-oxo-propoxi]-benzamida, J-1e, en forma de un sólido amarillo: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (br s, 1H); 8,19 (d, 2H, J = 2,7 Hz); 8,05 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,96 (dd, 2H, J = 10,2; 3,0 Hz); 7,41 (dd, 1H, J = 8,4; 2,7 Hz); 7,28 (s, 1H); 6,82-6,77 (m, 4H); 2,74 (s, 2H); MS (ESI): Calculado para $C_{27}H_{21}F_4N_5O_4S$ ($M+H^+$): 588, Encontrado: 588.

(e) A una solución de 0,061g (0,10 mmol) de 4-fluoro-N-[4-(imidazol-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-[3-(6-metoxipiridin-3-il) tiocarbamoil-2-oxo-propoxi]-benzamida, J-1e, en etanol (2 mL) le fue agregado monohidrato de hidrazina (0,080 mL; 0,16 mmol) y ácido acético (0,09 mL; 0,16 mmol). Al término de 2 horas, la solución fue concentrada y el residuo fue purificado mediante la cromatografía de gel sílice (1:2 hexano:acetato de etilo) para producir 0,031 g (54%) de 4-fluoro-N-(4-(imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenil)-3-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)amino-2H-pirazol-3-ilmetoxi]benzamida, J-1, en forma de un sólido blancuzco: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (s, 1H); 8,12-8,10 (m, 2H); 7,85 (t, 1H; 3,0 Hz); 7,69-7,57 (m, 2H); 7,41 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,22-7,13 (m, 2H); 6,97 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 6,52 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 5,88 (s, 1H); 5,19 (s, 2H);

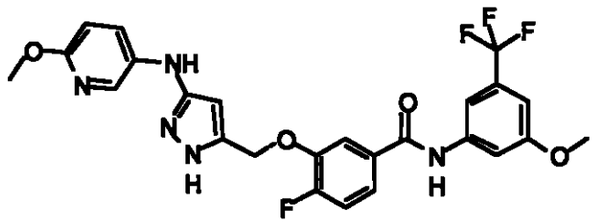
3,68 (s, 3H); LCESI: Calculado para $C_{27}H_{21}F_4N_7O_3$ ($M+H^+$): 568, Encontrado: 568. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{21}F_4N_7O_3 \cdot 1{,}2CH_2Cl_2$. Encontrado: C, 50,59; H 3,52; N, 14,65. Encontrado C, 50,69; H, 3,78; N 14,79.

Ejemplo J-2: 4-Fluoro-3-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)amino-2H-pirazol-3-il]metoxi-N-(4-pirrolidin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-benzamida



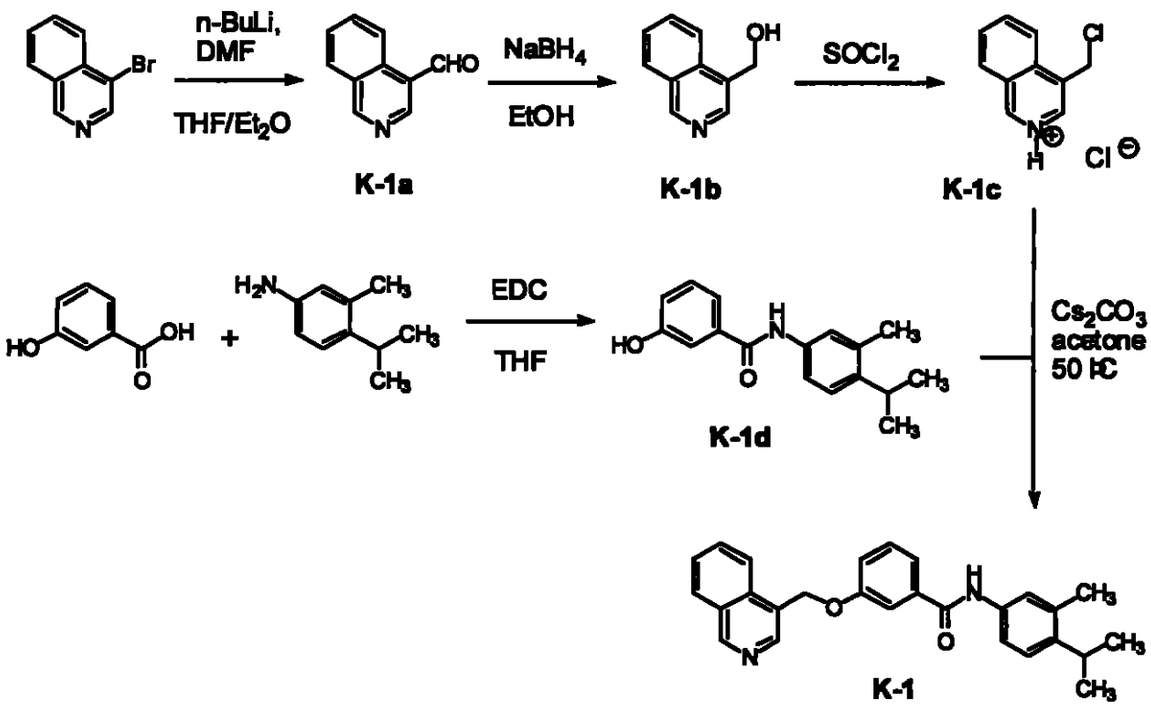
El ejemplo J-2 fue preparado de manera similar a lo descrito para el J-1, con la excepción de que 4-(pirrolidino)-3-trifluorometilanilina (ver ejemplo G-8) fue utilizado en lugar de 1-(4-amino-2-trifluometilfenil)imidazol, J-1b, en el paso (c): HPLC Rt = 15,55 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,85 (br s, 1H); 7,68-7,63 (m, 3H); 7,49 (dd, 1H, J = 8,7; 3,0 Hz); 7,18-7,11 (m, 1H); 6,95 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,67 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,93 (s, 1H); 5,87 (s, 1H); 5,17 (s, 2H); 3,88 (s, 3H), 3,31-3,27 (m, 4H); 2,05-1,96 (m, 4H); HRMS (MALDI):: Calculado analíticamente para $C_{28}H_{26}F_4N_6O_3$ ($M+Na^+$): 593,1900, Encontrado: 593,1873. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{26}F_4N_6O_3$: C, 58,95; H, 4,95; N, 14,73. Encontrado C, 58,87; H, 4,91; N 14,87.

Ejemplo J-3: 4-Fluoro-3-[5-(6-metoxipiridin-3-il)amino-2H-pirazol-3-il]metoxi-N-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-benzamida



El ejemplo J-3 fue preparado de manera similar a lo descrito para el J-1, con la excepción de que 5-metoxi-3-trifluorometilanilina (Aldrich) fue utilizado en lugar de 1-(4-amino-2-trifluometilfenil)imidazol, J-1b, en el paso (c): Rt = 14,50 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, 1H, J = 3,0 Hz); 7,88 (s, 1H); 7,68 (dd, 1H, J = 9,5; 2,1 Hz); 7,56-7,53 (m , 2H); 7,42-7,39 (m, 1H); 7,34 (s, 1H); 7,26-7,17 (m, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,70 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 5,95 (s, 1H); 5,76 (br s, 1H); 5,21 (s, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); HRMS (FAB): Calculado para $C_{25}H_{21}F_4N_5O_4$ ($M+Na^+$): 554,1427, Encontrado: 554,1423. Calculado analíticamente para $C_{25}H_{21}F_4N_5O_4 \cdot 0{,}2$ hexano: C, 57,35; H, 4,37; N, 12,76. Encontrado C, 57,00; H, 4,60; N 13,00.

Ejemplo K-1: *N*-(4-Isopropil-3-metil-fenil)-3-(Isoquinolin-4-il)metoxi-benzamida



(a) Una solución de 2,6 M de *n*-BuLi en hexanos (7,4 mL; 19,2 mmol; 2,0 eq) fue añadida a una solución de THF (40 mL) y éter (40 mL) y enfriada a -78 °C. Fue

agregado 4-Bromoisoquinolina (Aldrich, 2,0 g; 9,6 mmol; 1,0 eq) al anión en una porción y la solución anaranjada oscura se dejó reposar a -78 °C durante 30 minutos para rendir una suspensión marrón. La mezcla fue tratada con DMF (1,7 mL; 24,0 mmol; 2,5 eq) para producir una solución marrón. Al cabo de 15 min, la reacción fue apagada con etanol (40 mL). La solución amarilla pálida resultante fue tratada con una solución saturada de cloruro amónico (200 mL) y extraída con MTBE (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y concentrados bajo presión reducida para producir un sólido anaranjado (1,8 g). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía flash sobre gel sílice utilizando 50% de acetato de etilo/ciclohexano (R_f 0,5) para producir isoquinolin-4-carbaldehído, **K-1a**, en forma de un sólido amarillo (1,3 g; 84%): HPLC R_t = 8,8 min.; TLC R_f = 0,2 (5% acetato de etilo/35% ciclohexano/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,41 (s, 1H); 9,46 (s, 1H); 9,23 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 8,95 (s, 1H); 8,12 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,97 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 7,78 (t, 1H, J = 7,3 Hz); MS (ESI) *m/z* 158 $[M + H]^+$.

(b) A una solución de 1,4 g (8,9 mmol) de isoquinolin-4-carbaldehído, **K-1a**, en etanol (50 mL) a 0 °C le fue agregado borohidrato sódico (372 mg; 9,8 mmol; 1,1 eq). La mezcla fue agitada a 0 °C durante 1,5 horas y a temperatura ambiente durante 1,0 hora. La reacción fue apagada con 25% de acetato amónico (500 mL). El etanol fue removido bajo presión reducida y la mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo (3 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y concentrados bajo presión reducida para producir un aceite amarillo (1,5 g). El producto bruto fue purificado

mediante la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 5-10% de metanol/ diclorometano produciendo, después de la concentración de 50% acetato de etilo/ciclohexano, 4-(hidroximetil)isoquinolina, **K-1b**, en forma de un sólido bronceado (0,95 g; 68%): HPLC R_t = 6,7 min.; TLC R_f = 0,2 (50% acetato de etilo/ciclohexano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,24 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,14 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,82 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 7,70 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 5,36 (t, 1H, J = 5,4 Hz); 4,95 (d, 2H, J = 5,2 Hz); MS (FAB) *m/z* 160 $[M + H]^+$.

(c) Una solución de 4-(hidroximetil)isoquinolina, **K-1b**, (900 mg; 5,7 mmol; 1,0 eq) en etanol (10 mL) fue tratada con ácido clorhídrico concentrado (1,0 mL; 12,6 mmol; 2,1 eq). La mezcla fue agitada durante 30 min y luego el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo bronceado fue evaporado repetidamente del tolueno (3 x 10 mL) para producir un sólido bronceado (1,1 g; 100%). Luego la resultante clorhidrato de 4-(hidroximetil)isoquinolina sin purificar fue tratada con cloruro de tionilo (10 mL) y la mezcla resultante fue calentada a 70 °C. Después de 1,5 horas, el solvente fue removido bajo presión reducida para dar clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, **K-1c**, en forma de un sólido bronceado (1,1 g; 95%): HPLC R_t = 11,2 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,81 (s, 1H); 8,83 (s, 1H); 8,52 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 8,42 (d, 1H, J = 8,6 Hz); 8,23 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 8,01 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 5,41 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 149,6; 136,2; 135,9; 134,1; 131,9; 131,4; 130,6; 127,8; 124,2; MS (FAB) *m/z* 177/179 $[M^+]$. Calculado analíticamente para $C_{10}H_8ClN \cdot HCl$: C, 56,10; H, 4,24; Cl, 33,12; N, 6,54. Encontrado: C, 56,15; H, 4,32; Cl, 33,23; N, 6,37.

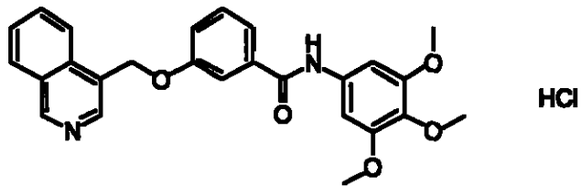
(d) Una suspensión de clorhidrato de 3-metil-4-isopropil anilina (6,7 g; 36,2 mmol; 1,0 eq) en THF (240 mL) fue tratada con trietilamina (5,0 mL; 36,2 mmol; 1,0 eq). La

mezcla gris luego fue tratada con ácido 3-hidroxibenzóico (Aldrich; 5,0 g; 36,2 mmol; 1,0 eq), seguido por clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (7,6 g; 39,8 mmol; 1,1 eq). La suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo fue extraído con agua (200 mL) y acetato de etilo (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con 5% $KHSO_4$ (2 x 200 mL), agua, (200 mL), salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y concentrados bajo presión reducida para producir un sólido marrón (8,0 g). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía flash sobre gel sílice utilizando 3-5% de metanol/diclorometano para producir 3-hidroxi-*N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, **K-1d**, en forma de un sólido blancuzco (1,1 g; 11%): HPLC R_t = 13,9 min.; TLC R_f = 0,4 (3% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,99 (s, 1H); 9,71 (s, 1H); 7,55-7,29 (m, 5H); 7,19 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,97-7,95 (m, 1H); 3,09-3,06 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 1,18 (d, 6H, J = 6,9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165,6; 157,7; 142,0; 136,9; 134,9; 129,7; 125,0; 122,4; 118,8; 118,7; 118,4; 114,8; 28,7; 23,5; 19,5; MS (ESI) *m/z* 268 [M - H]$^-$. Calculado analíticamente para $C_{17}H_{19}NO_2$: C, 75,81; H, 7,11; N, 5,20. Encontrado: C, 75,35; H, 7,23; N, 5,12.

(e) A una solución transparente de 3-hidroxi-*N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, **K-1d**, (0,538 g; 2,0 mmol; 1,0 eq) en acetona (40 mL) le fue agregado carbonato de cesio (5,2 g; 16,0 mmol; 8,0 eq). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos, tratada con clorhidrato de 4-clorometil-isoquinolina, **K-1e**, (0,469 g; 2,2 mmol; 1,1 eq) y calentada a 50 °C. Después de 18 horas, la reacción fue diluida con agua (200 mL) y extraída con acetato de etilo (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos

combinados fueron lavados con salmuera (300 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y concentrados bajo presión reducida para producir un aceite amarillo (1,7 g). El aceite fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel sílice eluyendo con 50% de acetato de etilo/ciclohexano (R_f 0,3) para producir, después de la concentración de MTBE, *N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-3-(Isoquinolin-4-il)metoxi-benzamida, **K-1**, (0,69 g; 83%) en forma de una espuma amarilla clara: HPLC R_t = 16,9 min.; TLC R_f = 0,6 (3% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (s, 1H); 9,37 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,22 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 8,17 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,90 (t, 1H J = 7,7 Hz); 7,77 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,69 (s, 1H); 7,60-7,34 (m, 5H); 7,21 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 5,66 (s, 2H); 3,09-3,07 (m, 1H); 2,30 (s, 3H); 1,18 (d, 6H, J = 6,8 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165,1; 158,6; 153,9; 143,5; 142,2; 136,8; 136,7; 135,0; 134,1; 131,5; 130,0; 128,6; 128,3; 128,0; 126,0; 125,0; 123,6; 122,5; 120,7; 118,8; 118,3; 114,3; 66,2; 28,7; 23,5; 19,4; MS (ESI) *m/z* 411 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{26}N_2O_2 \cdot 0{,}3\ H_2O$: C, 77,97; H, 6,45; N, 6,74. Encontrado: C, 77,76; H, 6,64; N, 6,48.

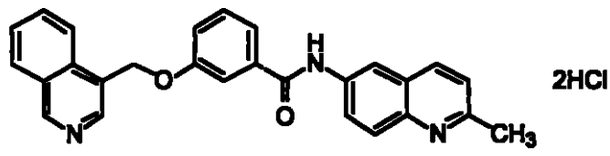
Ejemplo K-2: clorhidrato de 3-(Isoquinolin-4-il)metoxi-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-benzamida



El ejemplo K-2 fue preparado de manera similar a lo descrito para el K-1, con la excepción de que 3,4,5-trimetoxianilina (Aldrich) fue utilizado en lugar de 3-metil-4-

isopropilanilina en el paso (d). El producto fue aislado en forma de una sal clorhidrata de la manera siguiente. Una solución de 3-(isoquinolin-4-il)metoxi-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)benzamida (116 mg; 0,26 mmol) en etanol fue tratada con ácido clorhídrico concentrado (0,1 mL; 1,2 mmol). Después de varios minutos, el solvente fue removido bajo presión reducida para producir clorhidrato de 3-(isoquinolin-4-il)metoxi-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)benzamida en forma de un sólido blanco (126 mg, 100%): HPLC R_t = 13,4 min.; TLC R_f = 0,5 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,10 (s, 1H); 9,70 (s, 1H); 8,72 (s, 1H); 8,41 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 8,30 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 8,10 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 7,90 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 7,67 (s, 1H); 7,53 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,41 (t, 1H, J = 7,9 Hz); 7,29 (dd, 1H, J = 8,2; 1,6 Hz); 7,16 (s, 2H); 5,70 (s, 2H); 3,66 (s, 6H); 3,53 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165,1; 158,2; 152,9; 149,5; 136,7; 136,1; 135,8; 135,6; 134,2; 133,5; 131,0; 130,9; 130,3; 130,0; 127,6; 124,4; 121,0; 118,6; 114,5; 98,6; 65,4; 60,5; 56,1; MS (ESI) *m/z* 445 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{25}H_{22}N_4O_3 \cdot HCl \cdot 0{,}5\ H_2O$: C, 63,73; H, 5,35; N, 5,72. Encontrado: C, 63,52; H, 5,51; N, 5,50.

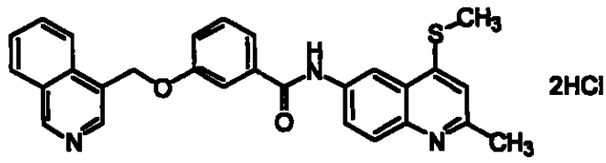
Ejemplo K-3: clorhidrato de 3-(Isoquinolin-4-il)metoxi-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida



El ejemplo K-3, el cual fue aislado en forma de una sal dihidroclórica como detallado en el ejemplo K-2, fue preparado de manera similar a lo descrito para el K-1, con la excepción de que 6-amino-2-metilquinolina (Maybridge) fue utilizado en lugar de 3-metil-4-isopropilanilina en el paso (d): HPLC R_t = 13,2 min.; TLC R_f = 0,5 (5%

metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 w/ D_2O) δ 9.78 (s, 1H), 9.0 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 8,84 (d, 2H, J = 1,9 Hz); 8,55 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 8,45-8,40 (m, 2H); 8,27-8,22 (m, 2H); 8,05 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,92 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,83 (t, 1H, J = 1,8 Hz); 7,72 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,60 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 7,48 (dd, 1H, J = 8,2; 1,8 Hz); 5,84 (s, 2H), 2.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6 w/ D_2O) δ 167.9, 159.8, 158.2, 151.2, 146,7; 140,7; 137,6; 137,4; 136,3; 135,4; 132,6; 132,2; 132,1; 132,0; 130,3; 129,2; 129,1; 125,9; 125,7; 122,9; 122,7; 120,8; 118,7; 116,1; 66,9; 22,0; MS (FAB) *m/z* 420 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{21}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 0{,}3\ H_2O$: C, 65,14; H, 4,78; N, 8,44. Encontrado: C, 65,18; H, 4,84; N, 8,38.

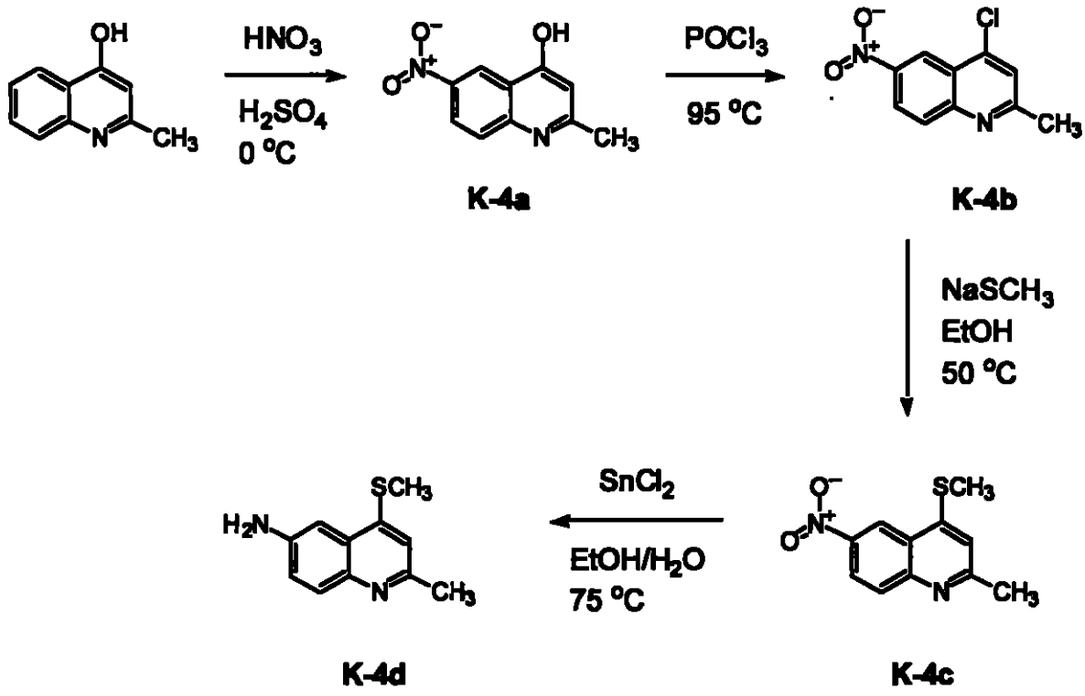
Ejemplo K-4: clorhidrato de 3-(Isoquinolin-4-il)metoxi-*N*-(2-metil-4-metilsulfanil-quinolin-6-il)-benzamida



El ejemplo K-4, el cual fue aislado en forma de una sal dihidroclórica como detallado en el ejemplo K-2, fue preparado de manera similar a lo descrito para el K-1, con la excepción de que 2-metil-4-metilsulfanil-quinolin-6-ilamina, K-4d (*vide infra*), fue utilizado en lugar de 3-metil-4-isopropilanilina en el paso (d): HPLC R_t = 14,4 min.; TLC R_f = 0,5 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H); 9,80 (s, 1H); 9,07 (s, 1H); 8,89 (s, 1H); 8,54 (t, 2H, J = 7,6 Hz); 8,46 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 8,33 (d, 1H, J = 9,2 Hz); 8,22 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 8,04 (t, 2H, J = 7,6 Hz); 7,95 (s, 1H); 7,79-7,78 (m, 2H); 7,63 (t, 1H, J = 7,9 Hz); 7,52 (d, 1H, J = 6,6 Hz); 5,88 (s, 2H); 2,94 (s,

3H); 2,92 (s, 3H); HRMS (FAB) Calculado para $C_{28}H_{23}N_3O_2S$ $[M + H]^+$ 466,1589, encontrado 466,1577.

El intermedio 2-metil-4-metilsulfanil-quinolin-6-ilamina, **K-4d**, fue preparado de la siguiente manera:



(a) Una solución de 2-metil-quinolin-4-ol (Aldrich, 9,2 g; 57,9 mmol. 1,0 eq) en ácido sulfúrico concentrado (60 mL) fue enfriada a 0 °C y tratada con ácido nítrico humeante (3,9 mL; 57,9 mmol; 1,0 eq). La solución de color naranja oscuro fue agitada a 0 °C durante 15 minutos y luego vertida en agua helada (1000 mL) para producir un precipitado amarillo. Después de ser agitada durante 18 horas, la mezcla fue filtrada y el precipitado amarillo fue lavado con agua helada para producir 2-metil-6-nitro-quinolin-4-ol, **K-4a**, en forma de un sólido amarillo (6,9 g; 58%): HPLC R_t = 6,8 min.; ^{1}H NMR

(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (s, 1H); 8,42 (dd, 1H, J = 9,2; 2,6 Hz); 7,70 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 6,15 (s, 1H); 2,42 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 203 $[M - H]^-$.

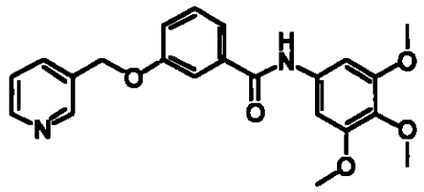
(b) Una solución de 2-metil-6-nitro-quinolin-4-ol, **K-4a**, (6,9 g; 33,8 mmol) en oxicloruro de fósforo (70 mL) fue calentada a 95 °C. Al término de 1 hora, la mezcla de reacción produjo no material de inicio a través del análisis de HPLC. La solución negra fue enfriada a temperatura ambiente y vertida en agua helada (500 mL). La capa acuosa fue neutralizada agregándole hidróxido amónico concentrado, y extraída con cloroformo (3 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con 5,0 N hidróxido amónico (500 mL), agua (500 mL), salmuera (500 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y concentrados bajo presión reducida. El producto bruto fue pasado por un tapón de gel sílice, eluyéndolo con 20% de acetato de etilo/cloroformo, para producir un sólido marrón (6,4 g). El producto fue cristalizado partiendo de etanol caliente para dar 4-cloro-2-metil-6-nitro-quinolin, **K-4b**, en forma de espinillas bronceadas (3,6 g; 48%): mp 142-144 °C; HPLC R_t = 13,5 min.; TLC R_f = 0,3 (20% acetato de etilo/ciclohexano); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92, (d, 1H, J = 2,5 Hz); 8,52 (dd, 1H, J = 9,2; 2,6 Hz); 8,20 (d, 1H, J = 9,2 Hz); 7,94 (s, 1H); 2,73 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 223 $[M + H]^+$.

(c) Una solución de 4-cloro-2-metil-6-nitro-quinolina, **K-4b**, (372 mg; 1,7 mmol; 1,0 eq) en etanol anhidro (70 mL) fue tratada con tiometóxido sódico (619 mg; 8,8 mmol; 5,2 eq), y la suspensión de color verde resultante fue calentada a 50 °C. Al cabo de 2,5 horas, el solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo fue dividido entre agua (100 mL) y cloroformo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (100 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y

concentrados bajo presión reducida para producir un sólido amarillo (430 mg). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 5% de acetato de etilo/cloroformo, seguido por la cristalización a partir de etanol caliente, produciendo 2-metil-4-metilsulfanil-6-nitro-quinolina, **K-4c**, en forma de espinillas amarillas (250 mg, 46%): HPLC R_t = 13,1 min.; TLC R_f = 0,5 (10% acetato de etilo/cloroformo); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 8,32 (dd, 1H, J = 9,2; 2,5 Hz); 7,97 (d, 1H, J = 9,2 Hz); 7,35 (s, 1H); 2,61 (s, 3H); 2,58 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 235 $[M + H]^+$.

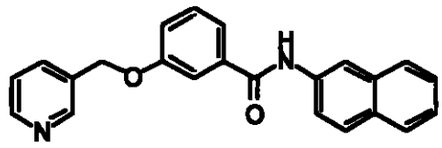
(d) Una mezcla de 2-metil-4-metilsulfanil-6-nitro-quinolina, **K-4c**, (200 mg; 0,85 mmol; 1,0 eq), y cloruro de estaño (II) dihidrato (965 mg; 4,27 mmol; 5,0 eq) en etanol anhidro (50 mL) fue calentada a 75 °C para producir una solución anaranjada. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida a aproximadamente 10 mL. La mezcla resultante fue vertida en agua helada (100 mL), y la capa acuosa fue regulada al pH 10 utilizando hidróxido amónico concentrado. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 100 mL), las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (100 mL), secadas en presencia de sulfato de magnesio, filtradas y concentradas bajo presión reducida para dar un sólido amarillo (250 mg). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 30% de acetato de etilo/diclorometano con 0,5% de metanol para producir 2-metil-4-metilsulfanil-quinolin-6-ilamina, **K-4d**, en forma de un sólido amarillo (70 mg, 40%): HPLC R_t = 9,0 min.; TLC R_f = 0,6 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,08 (dd, 1H, J = 8,9; 2,4 Hz); 7,02 (s, 1H); 6,90 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 5,58 (s, 2H); 2,58 (s, 3H); 2,51 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 205 $[M + H]^+$.

Ejemplo K-5: 3-(Piridin-3-il)metoxi-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)benzamida



El ejemplo **K-5**, el cual fue obtenido en forma de un sólido blanco en un rendimiento de 62%, fue preparado de manera similar a lo descrito para el **K-1**, con la excepción de que 3,4,5-trimetoxianilina fue utilizada en lugar de 3-metil-4-isopropilanilina en el paso (d), y clorhidrato de cloruro de 3- picolilo fue utilizado en lugar de clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, **K-1c**, en el paso (e): HPLC R_t = 18,1 min.; TLC R_f = 0,5 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (s, 1H); 8,60 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 8,22 (s, 1H); 7,91 (d, 1H, J = 7,4 Hz); 7,61 (s, 1H); 7,52-7,41 (m, 3H); 7,16 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 7,04 (s, 2H); 5,19 (s, 2H); 3,87 (s, 6H); 3,85 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 165,2; 158,5; 153,3; 147,9; 147,4; 136,6; 136,4; 134,9; 134,0; 133,0; 130,0; 124,0; 119,7; 118,8; 113,3; 98,0; 67,4; 61,0; 56,1; MS (FAB) *m/z* 395 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{22}H_{22}N_2O_5$: C, 66,99; H, 5,62; N, 7,10. Encontrado: C, 67,00; H, 5,65; N, 7,09.

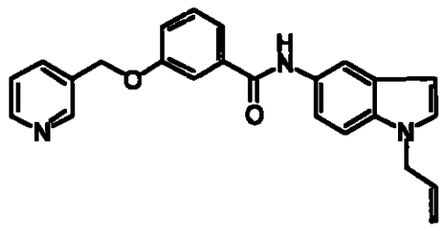
Ejemplo K-6: *N*-(Naftalen-2-il)-3-(piridin-3-il)metoxibenzamida



El ejemplo **K-6**, el cual fue obtenido en forma de un sólido blanco en un rendimiento de 19%, fue preparado de manera similar a lo descrito para el **K-1**, con la excepción de que 2-aminonaftaleno (Aldrich) fue utilizado en lugar de 3-metil-4-isopropilanilina en el

paso (d), y clorhidrato de cloruro de 3- picolilo fue utilizado en lugar de clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, **K-1c**, en el paso (e): HPLC R_t = 22,5 min.; TLC R_f = 0,4 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,41 (s, 1H); 8,72 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 8,58 (dd, 1H, J = 4,8; 1,6 Hz); 8,44 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 7,94-7,81 (m, 5H); 7,68-7,62 (m, 2H); 7,53-5,28 (m, 5H); 5,27 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ 165,6; 158,5; 149,6; 149,5; 137,0; 136,7; 136,1; 133,7; 132,8; 130,4; 130,0; 128,5; 127,8; 127,7; 126,7; 125,2; 124,0; 121,3; 120,7; 118,4; 117,0; 114,4; 67,6; MS (FAB) *m/z* 355 [M + H]$^+$. Calculado analíticamente para $C_{23}H_{18}N_2O_2$: C, 77,95; H, 5,12; N, 7,70. Encontrado: C, 77,41; H, 5,22; N, 7,79.

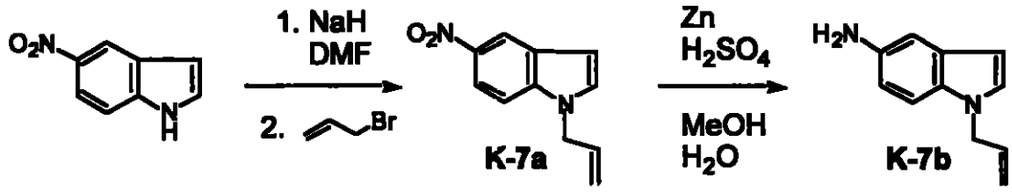
Ejemplo K-7: *N*-(1-Alil-1*H*-indol-5-il)-3-(piridin-3-il)metoxi-benzamida



El ejemplo **K-7**, el cual fue obtenido en forma de un sólido amarillo claro en un rendimiento de 25%, fue preparado de manera similar a lo descrito para el **K-1**, con la excepción de que 1-alil-1*H*-indol-5-ilamina, **K-7b** (*vide infra*), fue utilizada en lugar de 3-metil-4-isopropilanilina en el paso (d), y clorhidrato de cloruro de 3- picolilo fue utilizado en lugar de clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, **K-1c**, en el paso (e): HPLC R_t = 21,6 min.; TLC R_f = 0,7 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,14 (s, 1H); 8,77 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 8,62 (d, 1H, J = 5,1 Hz); 8,05 (s, 1H); 7,98 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,68-7,66 (m, 2H); 7,53-7,28 (m, 7H); 6,49 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 6,10-6,01 (m, 1H); 5,30 (s, 2H); 5,20 (d, 1H, J = 10,3 Hz); 5,05 (d, 1H, J = 17,3 Hz);

4,86 (d, 2H, J = 5,2 Hz); HRMS (FAB) Calculado para $C_{24}H_{21}N_3O_2$ $[M + H]^+$ 384,1712; encontrado 384,1708.

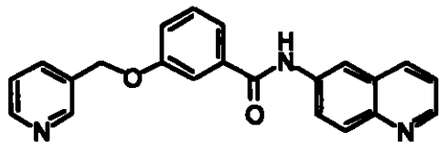
El intermedio 1-alil-1*H*-indol-5-ilamina, K-7b, fue preparado de la siguiente manera:



(a) Una solución de 5-nitro-1*H*-indol (Acros 2,0 g; 13,5 mmol; 1,0 eq) en DMF (125 mL) fue enfriada a 0 °C, tratada con hidruro sódico (60% en aceite mineral, 600 mg; 14,9 mmol; 1,1 eq) y agitada durante 2,0 horas. La solución resultante de color rojo fue tratada con bromuro de alilo (1,3 mL; 14,9 mmol; 1,1 eq) y agitada durante 1,0 hora a temperatura ambiente. La reacción fue diluida con agua (1,0 L) y extraída con MTBE (3 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (500 mL), salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y concentrados bajo presión reducida para producir un aceite marrón (2,7 g). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 5-30% de acetato de etilo/ciclohexano para producir 1-alil-5-nitro-1*H*-indol, K-7a, en forma de un aceite amarillo claro (2,5 g; 90%): TLC R_f = 0,3 (5% acetato de etilo/ciclohexano); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,60 (d, J = 2,2 Hz; 1H); 8,11 (dd, 1H, J = 9,2; 2,2 Hz); 7,34 (d, 1H, J = 9,2 Hz); 7,26-7,24 (m, 1H); 6,70 (d, 1H, J = 3,3 Hz); 6,06-5,94 (m, 1H); 5,26 (dd, 2H, J = 10,3; 0,7 Hz); 5,08 (dd, 1H, J = 17,3; 0,7 Hz); 4,79 (d, 2H, J = 5,5 Hz); MS (FAB) *m/z* 203 $[M + H]^+$.

(b) Una mezcla de agua (20 mL), metanol (20 mL), cinc (4,2 g; 64,2 mmol; 5,6 eq) y 1-alil-5-nitro-1*H*-indol, **K-7a**, (2,3 g; 11,4 mmol; 1,0 eq) fue tratada con ácido sulfúrico concentrado (6 mL; 333 mmol; 29 eq) a 0 °C. La mezcla fue calentada gradualmente a temperatura ambiente. Al término de 18 horas, la mezcla fue filtrada, y el pH de la solución marrón resultante fue regulado a 9 con una solución saturada de bicarbonato sódico. La suspensión resultante fue filtrada y extraída con cloroformo (3 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y concentrados bajo presión reducida para producir un aceite negro (0,94 g). El producto bruto fue purificado por medio de la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 40% de acetato de etilo/ciclohexano con 0,5% metanol para dar 1-alil-1*H*-indol-5-ilamina, **K-7b**, en forma de un aceite marrón oscuro (233 mg, 5%): TLC R_f = 0,3 (30% acetato de etilo/ciclohexano); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,07-7,03 (m, 2H); 6,77 (dd, 1H, J = 8,6; 2,0 Hz); 6,36 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 6,04-5,91 (m, 1H); 5,18 (dd, 1H, J = 10,3; 1,1 Hz); 5,05 (dd, 1H, J = 16,9; 1,1 Hz); 4,67 (d, 2H, J = 5,5 Hz); 3,8 (br s, 2H); MS (FAB) *m/z* 171 [M - H]$^-$.

Ejemplo K-8: 3-(Piridin-3-il)metoxi-*N*-quinolin-6-il-benzamida

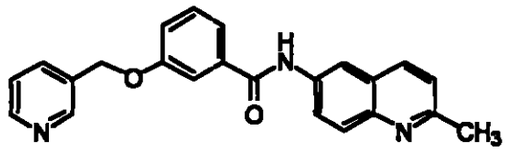


El ejemplo **K-8**, el cual fue obtenido en forma de un sólido blanco en un rendimiento de 20%, fue preparado de manera similar a lo descrito para el **K-1**, con la excepción de que 6-aminoquinolina (Fluka) fue utilizada en lugar de 3-metil-4-isopropilanilina en el paso (d), y clorhidrato de cloruro de 3- picolilo fue utilizado en lugar de clorhidrato de 4-

606 105

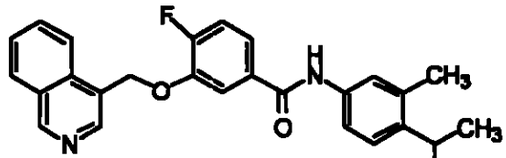
(clorometil) isoquinolina, **K-1c**, en el paso (e): HPLC R_t = 17,0 min.; TLC R_f = 0,6 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,60 (s, 1H); 8,86 (d, 1H, *J* = 3,3 Hz); 8,78 (s, 1H); 8,63-8,60 (m, 2H); 8,39 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 8,12-8,04 (m, 2H); 7,98 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,74-7,70 (m, 2H); 7,67-7,49 (m, 3H); 7,37-7,34 (m, 1H); 5,32 (s, 2H); HRMS (FAB) Calculado para $C_{22}H_{17}N_3O_2$ $[M + H]^+$ 356,1399; encontrado 384,1406.

Ejemplo K-9: *N*-(2-Metil-quinolin-6-il)-3-(piridin-3-il)metoxi-benzamida



El ejemplo **K-9**, el cual fue obtenido en forma de un sólido blanco en un rendimiento de 16%, fue preparado de manera similar a lo descrito para el **K-1**, con la excepción de que 6-amino-2-metilquinolina (Maybridge) fue utilizado en lugar de 3-metil-4-isopropilanilina en el paso (d), y clorhidrato de cloruro de 3- picolilo fue utilizado en lugar de clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, **K-1c**, en el paso (e): HPLC R_t = 19,9 min.; TLC R_f = 0,2 (3% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,54 (s, 1H); 8,77 (d, 1H, *J* = 0,7 Hz); 8,62 (dd, 1H, J = 4,8; 1,4 Hz); 8,5 2 (d, 1H, *J* = 1,9 Hz); 8,26 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 8,05-7,93 (m, 3H); 7,71-7,69 (m, 2H); 7,66-7,43 (m, 3H); 7,36-7,33 (m, 1H); 5,32 (s, 2H); 2,69 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ 165,4; 158,1; 157,4; 149,3; 14,2; 144,5; 136,3; 135,8; 132,4; 129,7; 128,5; 126,3; 124,1; 123,6; 122,4; 120,4; 118,1; 116,4; 114,1; 67,3; 24,7; HRMS (FAB) Calculado para $C_{23}H_{19}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 370,1556; encontrado 370,1549.

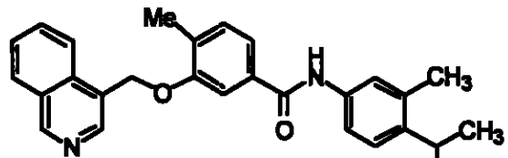
Ejemplo K-10: *N*-(4-Isopropil-3-metil-fenil)-4-fluoro-3-(Isoquinolin-4-il)metoxi-benzamida



K-10

El ejemplo K-10 fue preparado de manera similar a lo descrito para el K-1, con la excepción de que ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzóico fue utilizado en lugar de ácido 3-hidroxibenzóico en el paso (d): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (s, 1H); 8,63 (s, 1H); 8,11(d, 1H, J = 8,23 Hz);8,05 (d, 1H, J = 8,11 Hz); 7,79 (m, 2H); 7,68 (m, 2H); 7,40 (m, 3H); 7,22 (m, 2H); 5,60 (s, 2H); 3,12 (br, 1H); 2,35 (s, 3H); 1,22 (d, 6H, J = 6,9 Hz). MS (FAB) *m/z* 429 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{25}FN_2O_2 \cdot 0{,}8H_2O$: C, 73,22; H, 6,05; N, 6,33. Encontrado: C, 73,21; H, 5,73; N, 6,19.

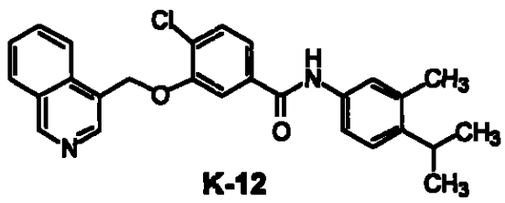
Ejemplo K-11: *N*-(4-Isopropil-3-metil-fenil)-4-metil-3-(Isoquinolin-4-il)metoxi-benzamida



K-11

El ejemplo K-11 fue preparado de manera similar a lo descrito para el K-1, con la excepción de que ácido 4-metil-3-hidroxibenzóico fue utilizado en lugar de ácido 3-hidroxibenzóico en el paso (d): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 8,07 (s, 1H,);8 ,04 (s, 1H); 7,80-7,64 (m, 4H); 7,46-7,30 (m, 4H); 7,23 (m, 1H); 5,54 (s, 2H); 3,19-3,06 (m, 1H); 2,36 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 1,23 (d, 6H, J = 6,84 Hz). MS (ESI) *m/z* 425 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{28}N_2O_2$: C, 79,22; H, 6,65; N, 6,60. Encontrado: C, 79,27; H, 6,74; N, 6,60.

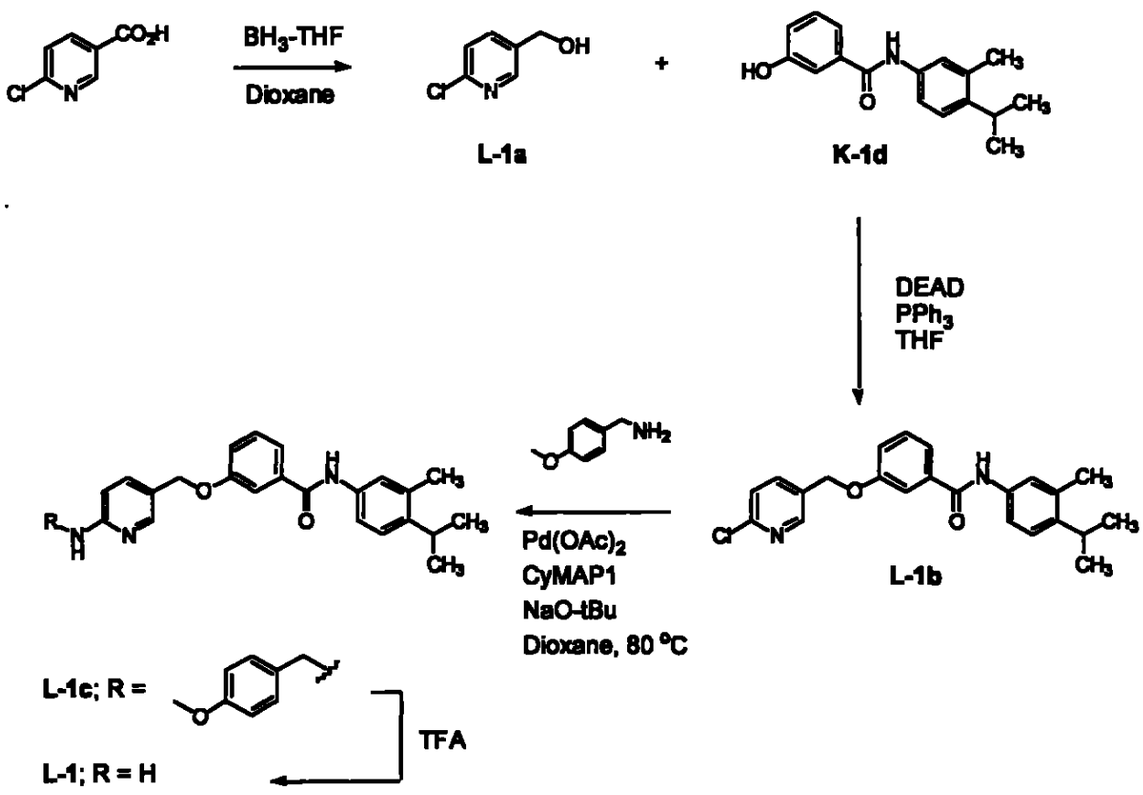
Ejemplo K-12: *N*-(4-Isopropil-3-metil-fenil)-4-cloro-3-(Isoquinolin-4-il)metoxi-benzamida



K-12

El ejemplo **K-10** fue preparado de manera similar a lo descrito para el **K-1**, con la excepción de que ácido 4-cloro-3- hidroxibenzóico fue utilizado en lugar de ácido 3-hidroxibenzóico en el paso (d): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (br, s,1H); 8,70 (br, s, 1H); 8,14-8,04 (m, 2H); 7,82-7,65 (m, 4H); 7,50-7,32 (m, 4H); 7,23 (m, 1H); 5,61 (s, 2H); 3,13 (m, 1H); 2,36 (s, 3H); 1,23(d, 6H, J = 6,89 Hz). EIMS *m/z* 444 [M^+]. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{25}ClN_2O_2$: C, 72,88; H, 5,66; N, 6,30. Encontrado: C, 72,86; H, 5,71; N, 6,24.

Ejemplo L-1: 3-(6-Aminopiridin-3-il)metoxi-*N*-(4-Isopropil-3-metil-fenil)benzamida



(a) Una solución de ácido 6-cloronicotínico (Aldrich, 10,0 g; 63,7 mmol; 1,0 eq) en dioxano (300 mL) fue tratada con 1,0 M de solución de borano en THF (320 mL, 329 mmol; 5,0 eq) a temperatura ambiente. La solución anaranjada resultante fue agitada durante 1 hora y luego calentada a 75 °C. Después de 2,5 horas, la reacción fue apagada con etanol (100 mL), y el solvente fue removido bajo presión reducida. El producto bruto fue agitado en 1,2 M HCl (350 mL) y el pH fue regulado subsecuentemente a 9 con NaOH sólido. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 200 mL) y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (200 mL), salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y concentrados bajo presión reducida para producir un aceite amarillo (23,4 g). El producto bruto fue purificado por

medio de la cromatografía flash sobre gel sílice utilizando 30-60% de acetato de etilo/ciclohexano para producir (6-cloropiridin-3-il)metanol, **L-1a**, en forma de un sólido blanco cristalino (5,0 g; 54%): HPLC R_t = 2,9 min.; TLC R_f = 0,5 (5% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, 1H, J = 1,9 Hz); 7,79 (dd, 1H, J = 8,2; 2,4 Hz); 7,48 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 5,42 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 4,53 (d, 2H, J = 5,7 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 148,9; 148,4; 138,5; 137,6; 124,2; 60,2; MS (ESI) *m/z* 144 $[M + H]^+$.

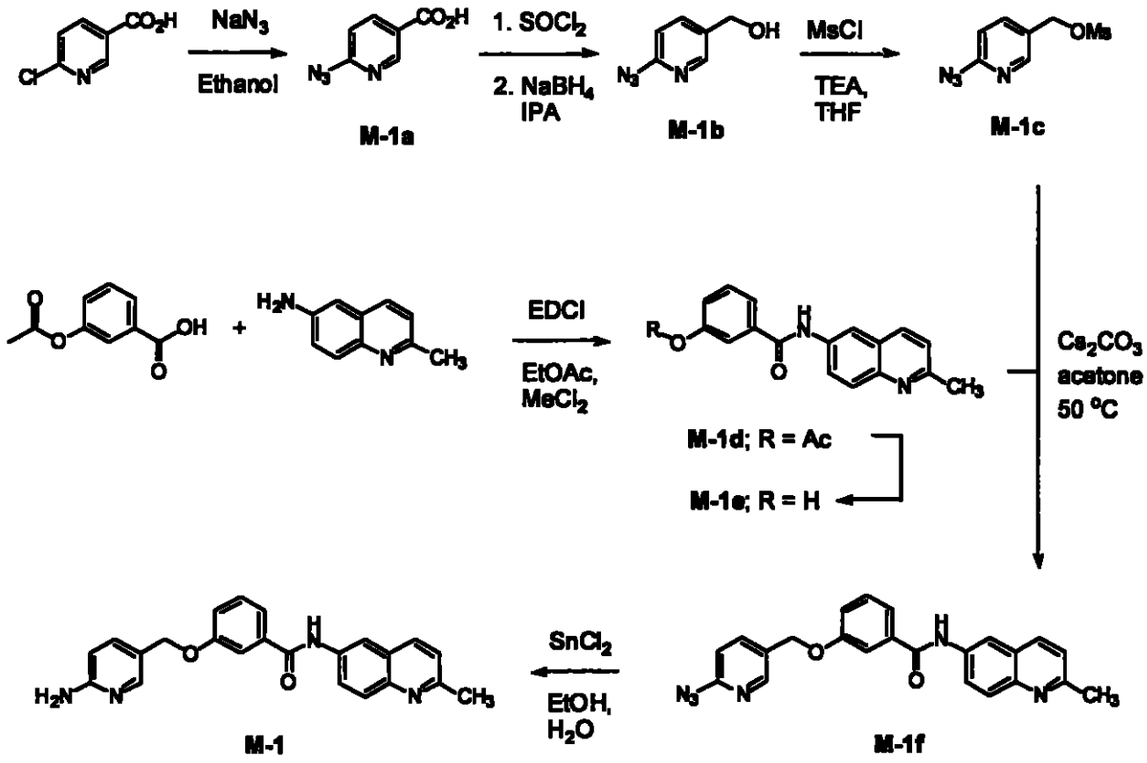
(b) Una solución de (6-cloropiridin-3-il)-metanol, **L-1a**, (186 mg; 1,3 mmol; 1,0 eq), 3-hidroxi-*N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, **K-1d**, (350 mg; 1,3 mmol; 1,0 eq) y trifenilfosfina (1,0 g; 3,9 mmol; 3,0 eq) en THF (15 mL) fue protegida de la luz y tratada con azodicarboxilato de dietilo (0,62 mL; 3,9 mmol; 3,0 eq). Después de 18 horas, la solución amarilla clara resultante fue vertida en 50% de salmuera (200 mL) y extraída con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados a través de un tapón de gel sílice y concentrados bajo presión reducida para producir un aceite amarillo (2,6 g). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 5-10% de acetato de etilo/45% de ciclohexano/diclorometano para dar 3-(6-cloropiridin-3-il)metoxi-*N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, **L-1b**, en forma de un sólido blanco (380 mg, 74%): HPLC R_t = 16,2 min.; TLC R_f = 0,4 (30% acetato de etilo/ciclohexano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,07 (s, 1H); 8,56 (d, 1H, J = 2,3 Hz); 7,99 (dd, 1H, J = 8,2; 2,4 Hz); 7,60-7,44 (m, 6H); 7,27-7,19 (m, 2H); 5,25 (s, 2H); 3,31-3,03 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 1,18 (d, 6H, J = 6,9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165,1; 158,2; 150,2; 149,6; 142,2; 139,8; 136,8; 136,7; 135,0; 132,4;

130,0; 125,0; 124,6; 122,5; 120,7; 118,8; 118,2; 114,2; 66,6; 28,7; 23,5; 19,5; MS (ESI) *m/z* 393 [M - H]$^-$.

(c) Una solución de 3-(6-cloropiridin-3-il)metoxi-*N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, **L-1b**, (300 mg; 0,76 mmol; 1,0 eq), 4-metoxibenzilamina (Aldrich, 0,12 mL; 0,91 mmol; 1,2 eq); acetato de paladio (Strem; 6,8 mg; 0,03 mmol; 4 mol%), y CyMAP1 (*J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-23; 11,8 mg; 0,03 mmol; 4 mol%) en dioxano (10 mL) fue tratada con sodio-*terc*-butóxido (169 mg; 1,82 mmol; 1,4 eq). La solución anaranjada resultante fue calentada a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción fue vertida en 50% de salmuera (100 mL) y extraída con acetato de etilo (3 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados a través de un tapón de gel sílice, y concentrados bajo presión reducida para producir un aceite amarillo (330 mg). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 45% de acetato de etilo/ciclohexano para producir, partiendo de MTBE, *N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-3-[6-{(4-metoxibenzil)amino}piridin-3-ilmetoxi]-benzamida, **L-1c**, en forma de un sólido blanco (189 mg, 50%): HPLC R_t = 14,7 min.; TLC R_f = 0,4 (4% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,43 (s, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,27-7,18 (m, 3H); 7,02-6,82 (m, 6H); 6,70-6,62 (m, 4H); 6,41 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 4,79 (s, 2H); 4,32 (d, 2H, J = 5,5 Hz); 3,69 (s, 3H); 2,97-2,90 (m, 1H); 2,13 (s, 3H); 1,05 (d, 6H, J = 6,7 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 169,9; 158,4; 158,3; 157,0; 147,4; 144,8; 140,4; 138,0; 137,2; 135,7; 132,7; 129,0; 128,8; 125,8; 125,3; 120,8; 119,2; 116,7; 115,5; 113,9; 108,2; 55,4; 50,7; 44,0; 28,7; 23,3; 19,2; MS (ESI) *m/z* 494 [M - H]$^-$.

(d) Una solución de *N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-3-[6-{(4-metoxibenzil)amino}piridin-3-ilmetoxi]-benzamida, **L-1c**, (120 mg; 0,24 mmol) en ácido trifluoroacético (6 mL) fue agitada a temperatura ambiente. Al término de 18 horas, la solución resultante de color rojo cereza fue concentrada bajo presión reducida y extraída con 50% de bicarbonato sódico (25 mL) y acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con 5% de bicarbonato sódico (50 mL), salmuera (50 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, y concentrados bajo presión reducida para producir un aceite transparente (132 mg). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 5% de metanol/cloroformo con 0,1% de hidróxido amónico para producir, 3-(6-amino-piridin-3-il)metoxi-*N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, **L-1**, en forma de un sólido blanco (75 mg; 82%): mp 78-81 °C; HPLC R_t = 12,1 min.; TLC R_f = 0,4 (8% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (s, 1H); 7,54 (d, 1H, J = 2,0 Hz); 7,13 (dd, 1H, J = 8,4; 2,4 Hz); 6,90-6,71 (m, 2H); 6,58 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 6,54-6,47 (m, 4H); 6,23 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 5,70 (s, 2H); 4,66 (s, 2H); 2,94-2,78 (m, 1H); 2,02 (s, 3H); 0,94 (d, 6H, J = 6,8 Hz); MS (ESI) *m/z* 494 $[M - H]^-$. Calculado analíticamente para $C_{23}H_{25}N_3O_2 \cdot 0,4$ hexano: C, 74,42; H, 7,52; N, 10,25. Encontrado: C, 74,09; H, 7,49; N, 10,00.

Ejemplo M-1: 3-(6-Aminopiridin-3-il)metoxi-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida



(a) Una mezcla de ácido 6-cloronicotínico (Aldrich; 5,0 g; 31,6 mmol; 1,0 eq), agua (10 mL) y etanol (35 mL) fue extraída con azida sódica (2,15 g; 33,8 mmol; 1,1 eq). La solución anaranjada resultante fue calentada a 75 °C. Al término de 18 horas, el solvente fue removido bajo presión reducida y la suspensión blanca resultante fue evaporada repetidamente con tolueno para producir la mezcla del bruto ácido 6- azido-nicotínico /NaCl, **M-1a**, en forma de un sólido blanco (6,9 g; 98%): TLC R_f 0,2 (6% de metanol/diclorometano con 0,1% de ácido acético); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,41 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,97 (s, 1H).

(b) Una mezcla de ácido 6-azidonicotínico /NaCl, **M-1a**, (6,9 g; 31,1 mmol), y cloruro de tionilo (100 mL) fue calentada a 75 °C. Después de 2 horas, la sal bruta de cloruro de ácido clorhídrico fue obtenida al remover el cloruro de tionilo bajo presión. La

suspensión resultante fue evaporada del tolueno y luego fue agregada a una suspensión de isopropanol (100 mL) y borohidruro sódico a -10 °C. La suspensión amarilla resultante fue calentada a temperatura ambiente durante varias horas y agitada a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua (500 mL) y extraída con acetato de etilo (3 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y concentrados bajo presión reducida para producir un sólido amarillo (2,3 g). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 1-3% de metanol/diclorometano para proveer (6-azidopiridin-3-il)-metanol, **M-1b**, en forma de un sólido blanco (850 mg, 18%): TLC R_f = 0,4 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (s, 1H); 8,19 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 7,84 (dd, 1H, J = 9,4; 1,0 Hz); 5,67 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 4,66 (d, 2H, J = 5,6 Hz).

(c) Una solución de (6-azidopiridin-3-il)-metanol, **M-1b**, (350 mg, 2,3 mmol; 1,0 eq) en THF (25 mL) fue enfriada a -78 °C y tratada con cloruro de mesilo (265 µL, 3,4 mmol, 1,5 eq). Después de 60 minutos a –78 °C, la solución transparente fue tratada con trietilamina (0,70 mL; 5,1 mmol; 2,2 eq), y la mezcla de reacción fue calentada a –20 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción turbia que resultó fue controlada por TLC (3% de metanol/diclorometano), lo cual proveyó solamente el producto (R_f 0,4) y no material de inicio (R_f 0.2). Para obtener una muestra analítica, una alícuota de la mezcla de reacción fue diluida en 25% de acetato amónico y extraída con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con agua, salmuera, secado en presencia de sulfato de magnesio, filtrado y concentrado bajo presión reducida para proveer (6-azidopiridin-3-il)metil metanosulfonato, **M-1c**, en forma de un sólido bronceado: TLC R_f = 0,6 (5% de

metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,5 (s, 1H); 8,30 (d, 1H, J = 9,4 Hz); 7,94 (d, 1H, J = 9,6 Hz); 5,46 (s, 2H); 3,35 (s, 3H).

(d) Una solución de ácido 3- acetoxibenzóico (Aldrich; 1,8 g; 9,9 mmol; 1,0 eq) y 6-amino-2-metilquinolina (Avocado; 1,6 g; 9,9 mmol; 1,0 eq) en acetato de etilo (50 mL) fue tratada con una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,3 g; 11,8 mmol; 1,2 eq) en diclorometano (50 mL). Al cabo de 18 horas, la suspensión bronceada resultante fue vertida en 5% de bicarbonato sódico (200 mL) y extraída con 10% de alcohol isopropílico /cloroformo (3 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados a través de un tapón de gel sílice y concentrados bajo presión reducida para producir un sólido amarillo (2,8 g). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 1-2% de metanol/diclorometano para proveer un producto impuro en forma de un sólido amarillo (2,6 g). El producto impuro fue lavado con MTBE y los sólidos fueron recolectados para producir 3-acetoxi-N-(2-metil-quinolin-6-il)benzamida, **M-1d**, en forma de un sólido amarillo claro (2,3 g; 84%): HPLC R_t = 11,2 min.; TLC R_f = 0,3 (3% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H); 8,29 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 8,04 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,83-7,72 (m, 3H); 7,59 (t, 1H, J = 1,8 Hz); 7,45 (t, 1H, J = 7,9 Hz); 7,24 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 2,48 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 321 $[M+H]^+$.

(e) Una solución de 3-acetoxi-N-(2-metil-quinolin-6-il)benzamida, **M-1d**, (2,2 g; 6,9 mmol; 1,0 eq) en metanol (65 mL) y THF (60 mL) fue extraída con una solución de carbonato potásico (4,8 g; 34,5 mmol; 5,0 eq) en agua (45 mL). Después de 3,0 horas, la

mezcla de reacción turbia fue concentrada bajo presión reducida y extraída con agua (100 mL) y acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio y concentrados bajo presión reducida para producir un sólido amarillo claro (2,0 g). El producto bruto fue lavado con diclorometano y los sólidos fueron recolectados para producir 3-hidroxi-N-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida, **M-1e**, en forma de un sólido amarillo claro (1,6 g; 83%): HPLC R_t = 9,5 min.; TLC R_f = 0,3 (5% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,43 (s, 1H); 9,78 (s, 1H); 8,47 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 8,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 8,00-7,87 (m, 2H); 7,44-7,32 (m, 4H); 7,01-6,98 (m, 1H); 2,64 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 166,2; 157,7; 157,6; 144,8; 136,8; 136,6; 136,1; 129,8; 128,8; 126,7; 124,4; 122,8; 119,0; 118,6; 116,6; 114,9; 25,0; MS (ESI) *m/z* 279 $[M + H]^+$.

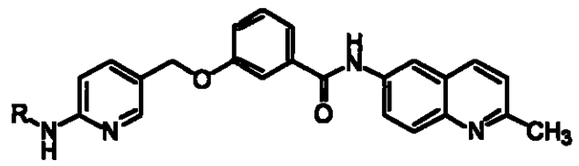
(f) Una mezcla de 3-hidroxi-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida, **M-1e**, (0,64 g; 2,3 mmol; 1,0 eq) y carbonato de cesio (3,0 g; 9,2 mmol; 4,0 eq) en acetona (45 mL) fue tratada con (6-azidopiridin-3-il)metil metanosulfonato sin purificar, **M-1c**, (524 mg, 2,3 mmol; 1,0 eq). Después de 18 horas a 50 °C, la suspensión rosada resultante fue vertida en 5% de bicarbonato sódico (400 mL) y extraída con 5% de alcohol isopropílico /cloroformo (3 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (300 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio y concentrados bajo presión reducida para producir un sólido amarillo claro (0,99 g). El producto bruto fue lavado con éter dietílico y los sólidos fueron recolectados para producir 3-(6-azidopiridin-3-il)metoxi-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida, **M-1f**, en forma de un sólido amarillo claro (0,87 g; 92%): HPLC R_t = 11,7 min.; TLC R_f = 0,5 (5% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,51 (s, 1H); 9,53 (s, 1H);

8,46 (d, 1H, J = 2,0 Hz); 8,30 (d, 1H, J = 9,2 Hz); 8,21 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 8,02-7,98 (m, 2H); 7,91 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 7,72 (s, 1H); 7,66 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,54 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 7,40 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,36 (dd, 1H, J = 8,2; 2,0 Hz); 5,40 (s, 2H); 2,51 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 411 $[M + H]^+$.

(g) Una solución de 3-(6-azidopiridin-3-il)metoxi-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida, **M-1f**, (58 mg, 0,14 mmol; 1,0 eq) en etanol anhidro (20 mL) fue tratada con cloruro de estaño (II) dihidrato (158 mg; 0,70 mmol; 5,0 eq) y calentada a 70 °C. Al cabo de 18 horas, la solución amarilla clara fue concentrada bajo presión reducida y tratada con una solución de bicarbonato sódico saturado (100 mL). La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y concentrados bajo presión reducida para producir una espuma blanca (60 mg). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 5% de metanol/cloroformo para rendir 3-(6-aminopiridin-3-il)metoxi-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida, **M-1**, en forma de un sólido blanco (23 mg, 42%): mp 189-192 °C; HPLC R_t = 11,4 min.; TLC R_f = 0,3 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,48 (s, 1H); 8,49 (d, 1H, J = 2,0 Hz); 8,22 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 8,05 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 8,00 (dd, 1H, J = 9,1; 2,2 Hz); 7,92 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 7,64-7,41 (m, 4H); 7,41 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,26 (dd, 1H, J = 8,2; 1,9 Hz); 6,49 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 6,05 (s, 2H); 5,01 (s, 2H); 2,66 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 385 $[M + H]^+$.

Calculado analíticamente para $C_{23}H_{20}N_4O_2 \cdot 0,5\ H_2O$: C, 70,21; H, 5,38; N, 14,24. Encontrado: C, 70,42; H, 5,34; N, 13,85.

Ejemplo N-1: 3-(6-Acetilaminopiridin-3-il)metoxi-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida

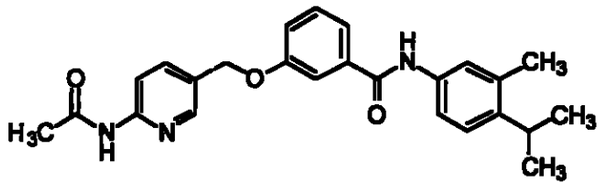


M-1; R = H

N-1; R = Ac ← Ac_2O

Una suspensión turbia de 3-(6-amino-piridin-3-il)metoxi-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida, **M-1**, (40 mg; 0,10 mmol) en anhídrido acético (5 mL), THF (5 mL) y diclorometano (3 mL) fue agitada a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la solución amarilla resultante fue concentrada bajo presión reducida y tolueno fue añadido para producir un sólido amarillo (56 mg). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 3-10% de metanol/diclorometano para producir 3-[6-(acetilaminopiridin-3-il)metoxi-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida, **N-1**, en forma de un sólido blanco (40 mg, 91%): HPLC R_t = 11,5 min.; TLC R_f = 0,5 (8% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,63 (s, 1H); 10,56 (s, 1H); 8,54 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 8,29 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 8,18 (d, 1H, J = 8,6 Hz); 8,07-7,95 (m, 3H); 7,71-7,67 (m, 2H); 7,56 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 7,47 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,35 (d, 1H, J = 7,2 Hz); 5,25 (s, 2H); 2,71 (s, 3H); 2,71 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 427 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{25}H_{22}N_4O_3 \cdot 0{,}1\ H_2O$: C, 70,11; H, 5,23; N, 13,08. Encontrado: C, 69,71; H, 5,33; N, 12,82.

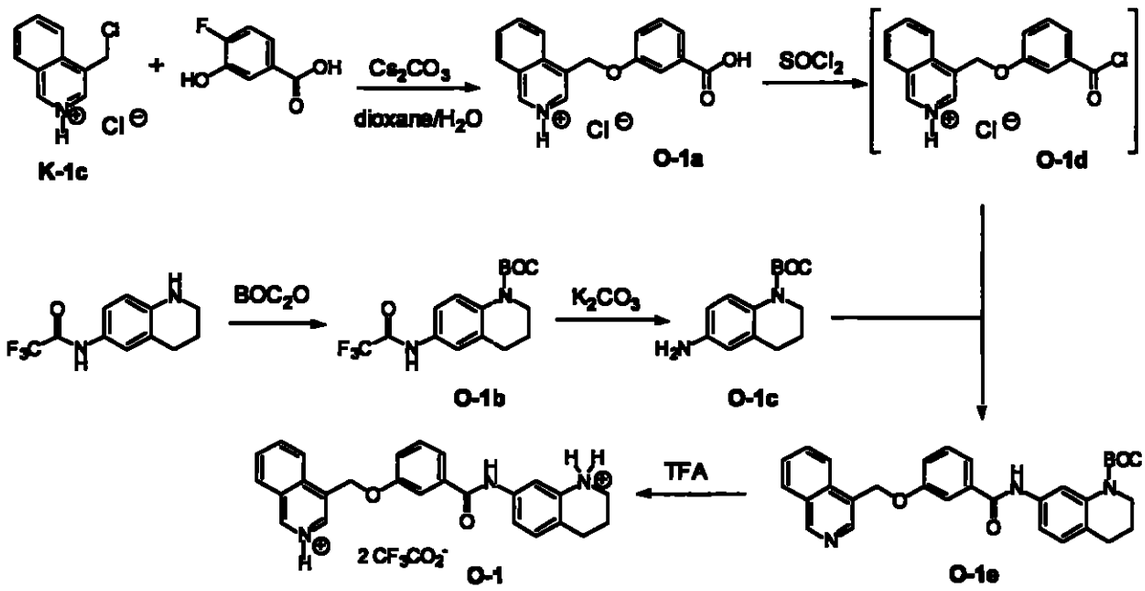
Ejemplo N-2: 3-(6-Acetilaminopiridin-3-il)metoxi-*N*-(4-Isopropil-3-metil-fenil)-benzamida



Una solución transparente de 3-(6-amino-piridin-3-il)metoxi-*N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, L-1, (30 mg; 0,08 mmol) en anhídrido acético (1,0 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución transparente resultante fue concentrada bajo presión reducida y tolueno fue añadido para producir un aceite transparente. El producto bruto fue extraído con 5% de bicarbonato sódico (25 mL) y acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos combinados de acetato de etilo fueron secados utilizando salmuera (25 mL) y sulfato de magnesio para producir un aceite transparente (30 mg), el cual fue identificado como 3-(6-diacetilamino-piridin-3-il)metoxi-*N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida mediante MS (ESI) (*m/z* 460). Después de la purificación a través de la cromatografía radial sobre gel sílice, el compuesto diacetilado (24 mg, 0,05 mmol; 1,0 eq) fue disuelto en metanol (0,5mL) y tratado con carbonato de calcio (10 mg; 0,1 mmol; 2,1 eq) y agua (0,5 mL). La suspensión blanca resultante fue calentada a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua (25 mL) y extraída con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (50 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio y concentrados bajo presión reducida para producir un aceite transparente (40 mg). El producto bruto fue purificado a través de la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 2-5% de metanol/diclorometano para dar 3-(6-

acetilaminopiridin-3-il)metoxi-*N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, N-2, en forma de un sólido blanco (20 mg, 61%): mp 98-101 °C; HPLC R_t = 12,4 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,51 (s, 1H); 9,54 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,06 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 7,72 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,11-6,97 (m, 3H); 6,82-6,71 (m, 4H); 5,04 (s, 2H); 3,08-3,01 (m, 1H); 2,22 (s, 3H); 2,13 (s, 3H); 1,13 (d, 6H, J = 6,7 Hz); MS (ESI) *m/z* 418 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{25}H_{27}N_3O_3 \cdot 0{,}4$ hexano $\cdot 0{,}5\ H_2O$: C, 71,39; H, 7,35; N, 9,12. Encontrado: C, 71,11; H, 7,48; N, 8,70.

Ejemplo O-1: 4-Fluoro-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-3-(isoquinolin-4-il-metoxi)-benzamida sal de ácido bistrifluoroacético



(a) A una mezcla agitada de ácido 4-fluoro-3-hidroxi-benzóico (0,73 g; 4,7 mmol) y Cs_2CO_3 (4,58 g; 14,1 mmol) en dioxano/H_2O (1:1; 20 ml) le fue agregado 1,0 g (4,7 mmol) de 4-clorometil-isoquinolina•HCl, K-1c. Después de ser calentada a 65 °C durante 24 horas, el solvente fue removido, le fue agregada agua, el pH fue regulado a 6,

621 622

y la solución fue extraída con acetato de etilo (30 ml x 3). Los extractos combinados fueron lavados con 1N HCl. Un precipitado se formó y fue filtrado y secado para producir 0,41 g (29%) de clorhidrato de ácido 4-fluoro-3-(isoquinolin-4-il)metoxi-benzóico, **O-1a**, en forma sólida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,84 (s, 1H); 8,79 (s, 1H); 8,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 8,44 (d, J- 8,36 Hz, 1H); 8,21 (m, 1H); 8,02 (m, 2H); 7,65 (m, 1H); 7,40 (dd, J = 11,00; 8,46 Hz; 1H); 5,865 (s, 2H).

(b) A una solución enfriada de 0,45 g (1,85 mmol) de 6-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Forbes, et al., *J. Med. Chem.*, 38, 2524 (1995)) en THF (20 ml) le fue agregado di-t-butil-dicarbonato (0,89 g; 4,08 mmol). Después de estar en reflujo durante 24 horas, el solvente fue removido y el residuo fue purificado sobre gel sílice utilizando un gradiente de 0% a 2% de acetato de etilo en diclorometano como eluyente para obtener 0,42 g (66%) de 1-(*terc*-butoxicarbonil)-6-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, **O-1b**, en forma sólida: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (br s, 1H); 7,71 (d, J = 8,9 Hz; 1H); 7,43 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,19 (dd, J = 8,9; 2,6 Hz, 1H); 3,70 (m, 2H); 2,77 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 1,90 (t, J = 6,4 Hz, 2H); 1,52 (s, 9H).

(c) A una solución agitada de 0,41 g (1,19 mmol) de 1-(*terc*-butoxicarbonil)-6-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, **O-1b**, en metanol (20 ml) le fue agregado K_2CO_3 (0,25 g; 1,79 mmol). Después de estar en reflujo durante 24 horas, el metanol fue removido, seguido por la adición de agua y acetato de etilo. Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con salmuera, secados en presencia de $MgSO_4$, y concentrados para rendir 0,228 g (77%) de 6-amino-1-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-

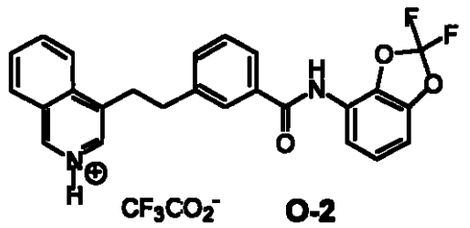
tetrahidroquinolina, **O-1c**, en forma de un aceite: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,47 (dd, J = 8,7; 2,7 Hz, 1H); 6,39 (m, 1H); 3,64 (m, 2H); 3,40 (brs, 1H); 2,65 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 1,86 (t, J = 6,2 Hz, 2H); 1,50, (s, 9H).

(d) Una solución de 0,35 g (1,17 mmol) de clorhidrato de ácido 4-fluoro-3-(isoquinolin-4-il)metoxi-benzóico, **O-1a**, en $SOCl_2$ (5 ml) fue agitada y calentada a 60 °C durante 3 horas. El cloruro de tionilo fue removido bajo presión reducida para producir cloruro de ácido bruto **O-1d**, el cual fue disuelto en diclorometano (15 ml) bajo argón. La solución fue enfriada a 0 °C y a continuación le fue agregado 0,260 g (1,07 mmol) de 6-amino-1-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, **O-1c**, y diisopropiletilamina (0,3 g; 2,34 mmol). Después de ser agitada durante 24 horas, diclorometano (15 ml) fue agregado y la solución fue lavada con $NaHCO_3$ saturado y secada en presencia de sulfato sódico y concentrada. El residuo fue purificado en gel sílice utilizando un gradiente de 0% a 5% de acetato de etilo en diclorometano como eluyente para obtener 0,190 g (30%) de 4-fluoro-N-{1-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il}-3-(isoquinolin-4-il-metoxi)-benzamida, **O-1e**.

(e) Una solución de **O-1e** (0,185 g; 0,35 mmol) en 4N HCl en dioxano (5 ml) fue agitada durante 6 horas a 0 °C. El solvente fue removido bajo presión reducida para producir 0,123 g (82%) de clorhidrato de 4-Fluoro-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-3-(isoquinolin-4-il-metoxi)-benzamida en forma sólida. El producto fue purificado aún más en el HPLC semi-preparativo C18-fase inversa eluyendo con 5 a 95% de acetonitrilo/agua conteniendo 0,1% de ácido trifluoroacético para producir 4-fluoro-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-3-(isoquinolin-4-il-metoxi)-benzamida sal de ácido bistrifluoroacético, **O-1**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,59 (s, 1H); 9,81 (s, 1H);

8,83 (s, 1H); 8,52 (d, 1H, J = 8,37 Hz);8,45 (d, 1H, J = 8,59 Hz); 8,24-8,17 (m, 2H); 8,01 (dd, 1H, J = 7,35 Hz, J = 7,6 Hz); 7,79-7,70 (m, 3H); 7,43 (dd, 1H, J = 10,87 Hz, J = 10,7 Hz); 7,25 (d, 1H, J = 8,46 Hz); 5,93 (s, 2H); 3,73-3,64 (m, 1H); 3,52-3,45 (m, 1H); 3,37-3,35 (m, 1H); 2,87 – 2,83 (m, 2H); 2,02 – 1,94 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 428 $[M]^+$. Calculado analíticamente para $C_{26}H_{22}FN_3O_2 \cdot 2\,CF_3CO_2H \cdot 0{,}8\,H_2O$: C, 53,78; H, 3,85; N, 6,27. Encontrado: C, 53,58; H, 4,00; N, 6,20.

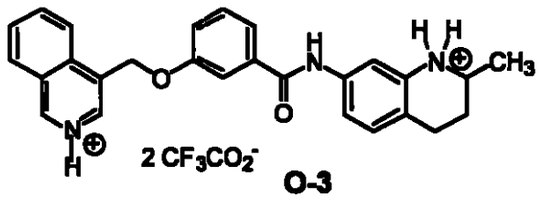
Ejemplo O-2: N-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-(2-isoquinolin-4-il-etil)-benzamida sal de ácido trifluoro-acético



O-2

El ejemplo **O-2** fue preparado de manera similar a lo descrito para el **O-1**, con la excepción de que 4-amino-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol fue utilizado en lugar de 6-amino-1-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, **O-1c**, y 3-{2-(isoquinolin-4-il)etil}ácido benzóico, **S-1e** (del ejemplo S-1 abajo), fue utilizado en lugar de 4-fluoro-3-(isoquinolin-4-il)metoxi-ácido benzóico, **O-1a**, en el paso (d), y el paso final de desprotección no fue necesario: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,70 (s, 1H); 9,88 (s, 1H); 8,63-8,51 (m, 3H); 8,26 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, J = 8,5 Hz); 8,05 (m, 2H); 7,87 (m, 1H); 7,62-7,43 (m, 2H); 7,31-7,25 (m, 3H); 3,62-3,51 (m, 2H); 3,17-3,09 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 433 $[M]^+$. Calculado analíticamente para $C_{25}H_{18}F_2N_2O_3 \cdot C_2F_3OOH$: C, 59,35; H, 3,50; N, 5,31. Encontrado: C, 59,35; H, 3,60; N, 5,12.

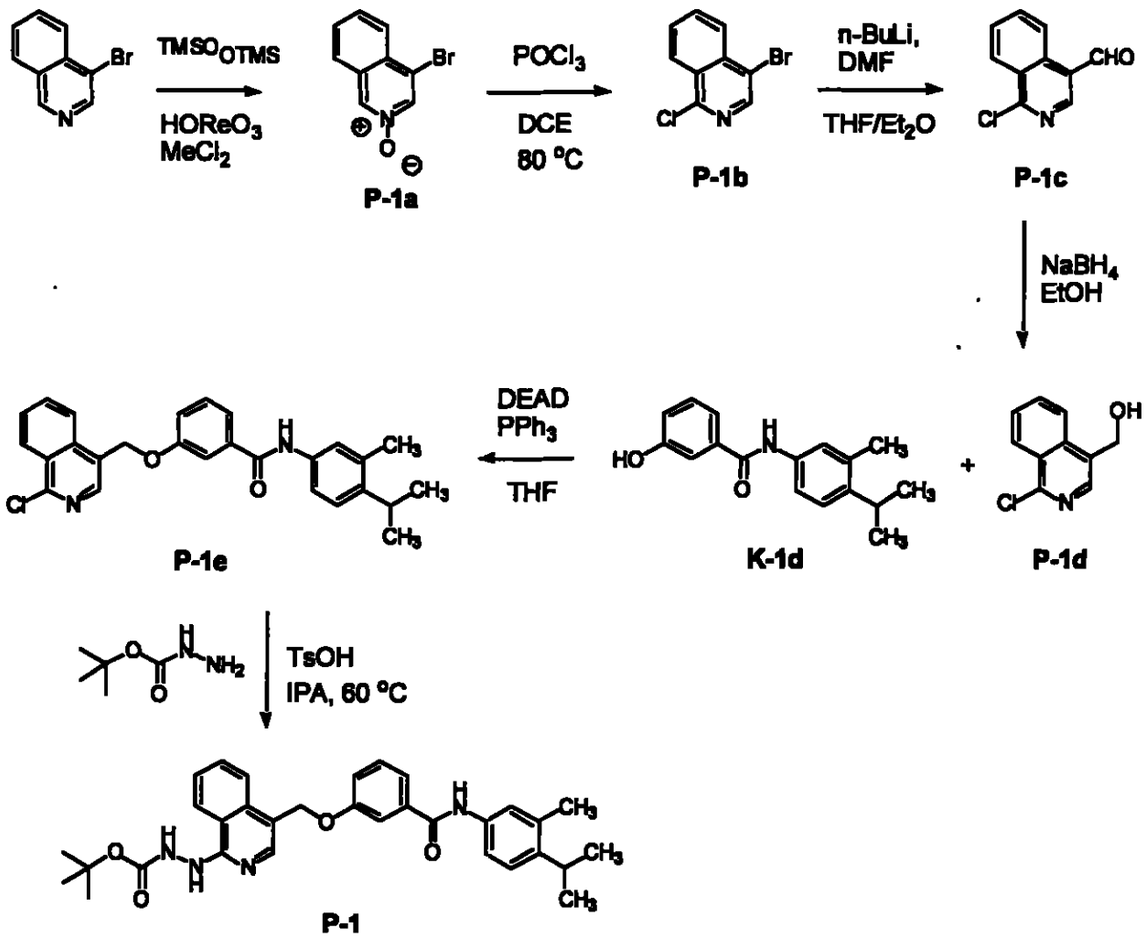
Ejemplo O-3: 4-Fluoro-N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-3-(isoquinolin-4-il-metoxi)-benzamida sal de ácido bistrifluoroacético



O-3

El ejemplo O-3 fue preparado de manera similar a lo descrito para el O-1, con la excepción de que 6-amino-1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina fue utilizado en lugar de 6-amino-1-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina en el paso (d): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,15 (s, 1H); 9,54 (s, 1H); 8,73 (s, 1H); 8,35-8,26 (m, 2H); 8,04-7,98 (m, 2H); 7,86 (dd, 1H, J = 7,12 Hz, J = 7,08 Hz); 7,67-7,62 (m, 1H); 7,52-7,49 (m, 2H); 7,41 (dd, 1H, J = 10,96 Hz, J = 10,99 Hz); 6,90 (d, 1H, J = 8,37 Hz); 5,78 (s, 2H); 3,46 (m, 1H); 2,87 – 2,68 (m, 2H); 2,01 – 1,97 (m, 1H); 1,69-1,63 (m, 1H); 1,27 (d, 3H, J = 6,41 Hz). MS (ESI) *m/z* 442 $[M]^+$. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{24}FN_3O_2 \cdot 2\,CF_3CO_2H$: C, 55,61; H, 3,91; N, 6,28. Encontrado: C, 55,51; H, 3,88; N, 6,22.

Ejemplo P-1: N'-{4-[3-(4-Isopropil-3-metil-fenilcarbamoil)-fenoxi



(a) Una solución de 4-bromoisoquinolina (Aldrich, 7,7 g; 37,0 mmol; 1,0 eq) y ácido perrénico (70% en H_2O, 33 µL, 0,2 mmol; 0,5 mol%) en diclorometano (20 mL) fue tratada con bis(trimetilsilil)peróxido (Gelest, 9,9 g; 55,5 mmol; 1,5 eq). Al término de 18 horas, la suspensión amarilla resultante fue enfriada a 0 °C y diluida con ciclohexano (30 mL). Los sólidos fueron recolectados y lavados con ciclohexano frío para producir 4-bromoisoquinolina *N*-oxido, P-1a, en forma de un sólido amarillo (7,1 g; 86%): HPLC R_t = 7,7 min.; TLC R_f = 0,5 (5% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H); 8,58 (d, 1H, J = 1,7 Hz); 7,97-7,87 (m, 2H); 7,74-7,67 (m, 2H); ^{13}C

NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 138,6; 135,5; 130,6; 130,2; 129,6; 127,4; 126,0; 125,7; 120.1; MS (ESI) *m/z* 224/226 $[M + H]^+$.

(b) Una suspensión amarilla de 4-bromoisoquinolina *N*-oxido, **P-1a**, (6,9 g; 30,8 mmol. 1,0 eq) en 1,2-dicloroetano (60 mL) fue tratada con oxicloruro de fósforo (Aldrich, 9,0 mL; 96,4 mmol; 1,8 eq) y calentada a 80 °C. Al cabo de 1,5 horas, la suspensión verde resultante fue vertida cuidadosamente en una solución fría de 50% de bicarbonato sódico saturado (500 mL) y la capa acuosa fue extraída con éter dietílico (3 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (200 mL), salmuera (200 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, y concentrados bajo presión reducida para producir un sólido bronceado (6,8 g). El producto bruto fue disuelto en una cantidad mínima de diclorometano y purificado mediante la cromatografía flash sobre gel sílice utilizando 5% de éter/ciclohexano para producir 4-bromo-1-cloro-isoquinolina, **P-1b**, en forma de un sólido blanco (5,7 g; 77%): HPLC R_t = 15,4 min.; TLC R_f = 0,4 (5% éter/ciclohexano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H); 8,42 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 8,26 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 8,15 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 8,02 (t, 1H, J = 7,6 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 150,4; 143,0; 135,8; 133,8; 130,8; 127,3; 126,8; 126,5; 119,0; MS (ESI) *m/z* 242/244 $[M + H]^+$.

(c) 1-Cloro-isoquinolin-4-carbaldehído, **P-1c**, el cual fue obtenido en forma de un sólido blanco en un rendimiento de 95%, fue preparado de manera similar a lo descrito para isoquinolin-4-carbaldehído, **K-1a**, en el ejemplo K-1, con la excepción de que 4-bromo-1-cloro-isoquinolina, **P-1b**, fue utilizado en lugar de 4-bromoisoquinolina: HPLC R_t = 11,9 min.; TLC R_f = 0,6 (20% acetato de etilo/ciclohexano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H); 9,15 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 8,93 (s, 1H); 8,46 (d, 1H, J = 8,5

Hz); 8,12 (t, 1H, J = 7,1 Hz); 8,00 (t, 1H, J = 7,8 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 193,6; 156,5; 151,4; 134,8; 133,9; 130,4; 126,9; 126,0; 124,9; 124,6; MS (ESI) *m/z* 192 $[M + H]^+$.

(d) (1-Cloro-isoquinolin-4-il)-metanol, **P-1d**, el cual fue obtenido en forma de un sólido blanco en un rendimiento de 96%, fue preparado de manera similar a lo descrito para isoquinolin-4-il-metanol, **K-1b**, con la excepción de que 1-cloro-isoquinolin-4-carbaldehído, **P-1c**, fue utilizado en lugar de isoquinolin-4-carbaldehído, **K-1a**: HPLC R_t = 9,0 min.; TLC R_f = 0,2 (2% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 8,50 (s, 1H); 8,42 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 8,15 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 8,05 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 5,71 (br s, 1H); 5,15 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 150,1; 140,0; 136,0; 131,9; 131,8; 129,3; 126,3; 125,8; 124,6; 59,0; MS (ESI) *m/z* 194 $[M + H]^+$.

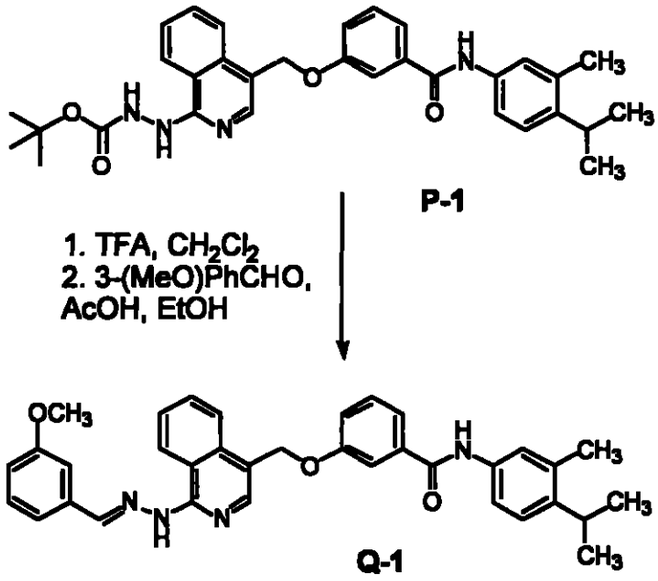
(e) 3-(1-Cloro-isoquinolin-4-ilmetoxi)-*N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, **P-1e**, el cual fue obtenido en forma de un sólido blanco en un rendimiento de 64%, fue preparado de manera similar a lo descrito para 3-(6-cloropiridin-3-il)metoxi-*N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, **L-1b**, con la excepción de que (1-cloro-isoquinolin-4-il)-metanol, **P-1d**, fue utilizado en lugar de (6-cloropiridin-3-il)-metanol, **L-1a**: HPLC R_t = 18,0 min.; TLC R_f = 0,5 (5% de acetato de etilo/45% de diclorometano/ciclohexano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (s, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,38 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 8,25 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 8,01 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 7,90 (t, 1H, J = 8,2 Hz); 7,68 (s, 1H); 7,61-7,46 (m, 4H); 7,35 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 5,65 (s, 2H); 3,12-3,05 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 1,17 (d, 6H, J = 6,9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165,1; 158,4; 151,5; 142,2; 141,9; 136,8; 136,7; 136,3; 135,0; 132,6; 130,0; 129,8; 127,1; 126,6; 126,1; 125,0;

124,7; 122,5; 120,8; 118,9; 118,3; 114,3; 65,6; 28,7; 27,2; 23,5; 19.4; MS (ESI) *m/z* 443 $[M - H]^-$.

(f) Una mezcla de 3-(1-cloro-isoquinolin-4-ilmetoxi)-*N*-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, P-1e, (50 mg, 0,11 mmol; 1,0 eq), *terc*-butil carbazato (75 mg, 0,56 mmol; 5,0 eq) y *para*-monohidrato de ácido toluenosulfónico (31 mg, 0,16 mmol; 1,5 eq) en alcohol isopropílico (1,5 mL) fue calentada a 60 °C. Después de 4,5 horas, la suspensión blanca resultante fue vertida en 5% de bicarbonato sódico (25 mL) y extraída con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados consecutivamente con agua (25 mL), citrato sódico (0,5 M; pH 4,5; 25 mL), agua (25 mL) y salmuera (25 mL). Los extractos orgánicos fueron secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y concentrados bajo presión reducida para producir un aceite transparente (90 mg). El producto bruto fue purificado por medio de la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 2-3% de metanol/diclorometano para producir, del metil *terc*-éter butílico, *N'*-{4-[3-(4-isopropil-3-metil-fenilcarbamoil)-fenoximetil]-isoquinolin-1-il}-ácido carboxílico de hidrazina *terc*-éster butílico, P-1, en forma de un sólido blanco (55 mg, 93%): mp 125-129 °C; HPLC R_t = 16,5 min.; TLC R_f = 0,5 (4% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,04 (s, 1H); 9,35 (s, 1H); 8,78 (s, 1H); 8,33 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 8,10 (s, 1H); 7,96 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,76 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 7,64-7,27 (m, 7H); 7,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 5,41 (s, 2H); 3,09-3,05 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 1,40 (s, 9H); 1,17 (d, 6H, J = 6,8 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165,8; 159,4; 157,2; 155,6; 143,8; 141,5; 137,1; 136,3; 136,1; 135,6; 131,2; 130,2; 127,1; 125,7; 124,2; 122,4; 122,3; 119,7; 119,0; 118,6; 118,5; 117,8; 113,9; 81,9; 67,3; 29,3; 28,6; 27,3; 23,6; 19,8; MS (ESI) *m/z* 541 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para

$C_{32}H_{36}N_4O_4$ • 0,25 hexano: C, 71,57; H, 7,08; N, 9,97. Encontrado: C, 71,38; H, 7.18; N, 9,66.

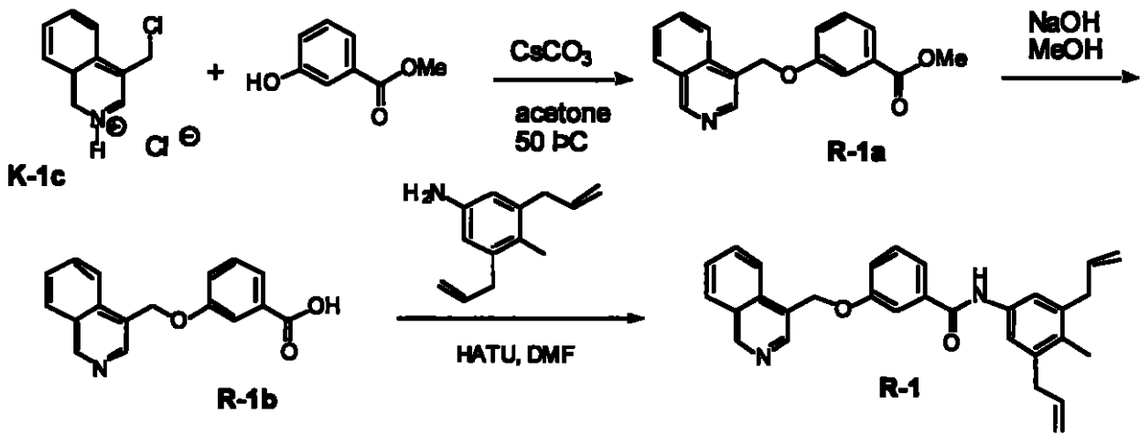
Ejemplo Q-1: *N*-(4-Isopropil-3-metil-fenil)-3-{1-[*N*'-(3-metoxi-bencilideno)-hidrazino]-isoquinolin-4-ilmetoxi}-benzamida



Una solución de *N*'-{4-[3-(4-isopropil-3-metil-fenilcarbamoil)-fenoximetil]-isoquinolin-1-il}-ácido carboxílico de hidrazina *terc*-éster butílico, P-1, (94 mg, 0,21 mmol; 1,0 eq) en diclorometano (2.0 mL) fue tratada con ácido trifluoroacético (0,5 mL). Al término de 1,5 horas, la solución amarilla resultante fue vertida cuidadosamente en 5% de bicarbonato sódico (50 mL) y extraída con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (25 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, y concentrados bajo presión reducida para producir un sólido amarillo (97 mg). El producto bruto fue disuelto en alcohol etílico (4 mL) y tratado con ácido acético (3 gotas), y 3-metoxibenzaldehído (Aldrich, 40 µL, 0,32 mmol; 1,5 eq).

Después de 18 horas, la suspensión amarilla resultante fue vertida en 5% de bicarbonato sódico (25 mL). La capa acuosa fue diluida con salmuera (15 mL) y extraída con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (50 mL), secados en presencia de sulfato de magnesio, y concentrados bajo presión reducida para producir un residuo amarillo (128 mg). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel sílice utilizando 1-2% de metanol/ diclorometano para producir *N*-(4-isopropil-3-metilfenil)-3-{1-[*N*'-(3-metoxibencilideno)hidrazino]isoquinolin-4-il}metoxi-benzamida, **Q-1**, en forma de un sólido amarillo (25 mg, 21%): mp 125-129 °C; HPLC R_t = 18,3 min.; TLC R_f = 0,5 (4% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,94 (s, 1H); 8,43 (br s, 2H); 7,65-7,22 (m, 13H); 7,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 6,99 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 5,24 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,10-3,05 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 1,17 (d, 6H, J = 6,8 Hz); MS (ESI) *m/z* 559 [M + H]$^+$. Calculado analíticamente para $C_{35}H_{34}N_4O_3 \cdot 0{,}5$ hexano: C, 75,84; H, 6,87; N, 9,31. Encontrado: C, 75,81; H, 6,89; N, 9,09.

Ejemplo R-1: N-(3,5-Dialil-4-metil-fenil)-3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)-benzamida



(a) A una solución de 1,0 g (4,7 mmol) de clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, **K-1c**, en DMF (10 mL) y acetona (25 mL) le fue agregado metil 3-hidroxibenzoato (800 mg, 5,3 mmol) y carbonato de cesio (3,8 g; 11,7 mmol). Después de llevar a reflujo por 20 h la solución fue enfriada, concentrada y diluida con diclorometano. La solución fue lavada con bicarbonato sódico y salmuera. Después de ser secado en presencia de sulfato sódico, el producto fue precipitado a partir éter dietílico /hexanos produciendo 1,15 gramos (rendimiento de 84%) de metil 3-(isoquinolin-4-il)metoxi-benzoato, **R-1a**, en forma de un sólido blanco: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,35 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,88 (ddd, J = 7,0; 7,0; 1,3 Hz, 1H); 7,75 (ddd, J = 7,5; 7,5; 1,0 Hz, 1H); 7,65 (m, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,49 (dd, J = 8,1 Hz, 1H); 7,41 (m, 1H); 5,64 (s, 2H); 3,86 (s, 3H).

(b) A metil 3-(isoquinolin-4-il)metoxi-benzoato, **R-1a**, (2,24 g; 7,64 mmol) en 95% de EtOH (50 mL) le fue agregado 1 N NaOH (8 ml). Después de ser agitada durante 2 horas a 70 °C, la solución fue enfriada y concentrada en aproximadamente 10 mL. La solución fue acidificada mientras se enfriaba en hielo con 1N HCl. El precipitado blanco resultante fue filtrado para producir 1,3 g de clorhidrato de ácido 3-(isoquinolin-4-il)metoxi-benzóico, **R-1b**, en forma de un sólido blanco. La extracción de los licores madre con diclorometano resultó 3 veces en 480 mg adicionales del producto. (rendimiento total de 74%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,77 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 8,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,18 (dd, J = 8,4; 8,4 Hz, 1H); 7,99 (dd, J = 7,5; 7,5 Hz, 1H); 7,69 (m, 1H); 7,61 (m, 1H); 7,48 (dd, J = 8,1; 8,1 Hz, 1H); 7,41 (m, 1H); 5,76 (s, 2H).

(c) A una solución de 72 mg (0,38 mmol) 3,5-dialil-4-metilanilina, preparada de la manera detallada en los pasos (d) a (f) abajo, en DMF (6 mL) le fue agregado 120 mg (0,380 mmol) de clorhidrato de ácido 3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)-benzóico, **R-1b**, 160 μL (0,92 mmol) de diisopropiletilamina y PyBop (240 mg, 0,46 mmol). Después de ser agitada durante 2,5 horas, fue agregado DMAP (3 mg). Al término de 5 horas, todo menos 3 mL del solvente fue removido y la solución restante fue diluida con diclorometano (40 ml) y lavada con agua y salmuera. Después de ser secada en presencia de sulfato sódico, la solución fue concentrada y cromatografiada con gel sílice eluyéndola con 20 a 40% de acetato de etilo/diclorometano produciendo 130 mg (rendimiento de 75%) de N-(3,5-dialil-4-metil-fenil)-3-(isoquinolin-4-il)metoxi-benzamida, **R-1**, en forma de una espuma blanca. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (s, 1H); 8,63 (s, 1H); 8,06 (m, 2H); 7,79 (m, 1H); 7,62-7,82 (m, 3H); 7,44 (m, 2H); 7,35 (s, 2H); 7,23 (m, 1H); 5,97 (m, 2H); 5,53 (s, 2H); 5,03 (m, 4H); 3,41 (d, 4H, J = 6,2 Hz); 2,18 (s, 3H). MS (FAB) *m/z* 449 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{30}H_{28}N_2O_2 \cdot 0{,}35\ H_2O$: C, 79,22; H, 6,36; N, 6,16. Encontrado: C, 79,14; H, 6,24; N, 6,43.

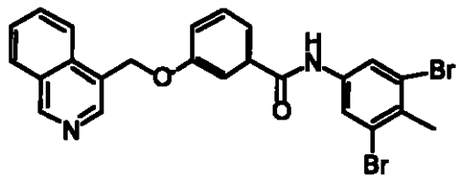
(d) A 3,5-dibromoanilina (2,0 g; 6,5 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL) le fue agregada diisopropiletilamina (2,27 mL; 13 mmol). La solución fue enfriada a 0 °C seguido por la adición de anhídrido trifluoroacético (1,37 mL; 9,8 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) durante 3 minutos. Al término de la adición, el baño enfriador fue removido y DMAP (aproximadamente 3 mgs) fueron agregados. Al cabo de 1 hora, la solución fue diluida con CH_2Cl_2 (40 mL) y lavada con agua y salmuera y secada en presencia de sulfato sódico. La solución fue concentrada y cromatografiada a través de un tapón corto de gel sílice eluyendo con 30% de acetato de etilo/hexanos el cual resultó en 2,68 g,

(rendimiento cuantitativo), de N-(3,5-dibromo-4-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida en forma de un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (s, 3 H, incluyendo NH), 2,56 (s, 3H).

(e) A tolueno (25 mL) seco y desgasado le fue agregado N-(3,5-dibromo-4-metil-fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (1,0 g; 2,78 mmol) , aliltributilin (2,6 mL; 8,4 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (200 mgs; 0,160 mmol). Después de estar en reflujo durante 14 horas, la mayor parte del solvente fue removido y la solución fue diluida con éter dietílico. Aproximadamente 100 mL de agua fue agregada seguido por DBU (1,4 mL; 0,92 mmol) lo cual resultó en un precipitado gomoso. Esta solución heterogénea fue filtrada mediante un tapón corto de gel sílice eluido con éter dietílico. Al término de la concentración, el residuo fue cromatografiado dos veces con 10 a 20% de acetato de etilo/hexanos resultando en 315 mg (40% de rendimiento) de N-(3,5-dialil-4-metil-fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (br s, 1H); 7,25 (s, 2H); 5,94 (m, 2H); 5,09 (dd, J = 10,2; 1,5 Hz; 2H); 4,98 (dd, J = 15,4; 1,8 Hz); 3,40 (d, J = 6,2 Hz); 2,18 (s, 3H).

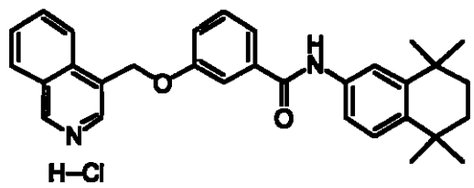
(f) A N-(3,5-dialil-4-metil-fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (255 mg, 0,90 mmol) en 95% de etanol (10mL) le fue agregado 1N $NaOH_{(aq)}$ (2mL). Después de ser calentada a 80 °C durante 16 horas, la solución fue enfriada a temperatura ambiente. Al cabo de la concentración, el residuo fue diluido con acetato de etilo (30 mL) y lavado con agua y salmuera y secado en presencia de sulfato sódico. La remoción del solvente produjo 160 mg (rendimiento de 95%) de 3,5-dialil-4-metilanilina en forma de un aceite anaranjado. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,42 (s, 2H); 5,91 (m, 2H); 5,04 (dd, J = 10,6; 1,7 Hz; 2H); 4,98 (dd, J = 17,2; 1,8 Hz); 3,31 (d, J = 6,3 Hz); 2,08 (s, 3H).

Ejemplo R-2: N-(3,5-Dibromo-4-metil-fenil)-3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)-benzamida



El ejemplo R-2 fue preparado de manera similar a lo descrito para el R-1, con la excepción de que 3,5-dibromo-4-metilanilina fue utilizado en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina en el paso (c): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1H); 9,36 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,20 (m, 1H); 8,14 (s, 2H); 7,89 (m, 1H); 7,76 (m, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,58 (m, 1H); 7,51 (m, 1H); 7,38 (m, 1H); 5,65 (s, 2H); 2,48 (s, 3H). Calculado analíticamente para $C_{24}H_{18}N_2O_2Br_2 \cdot 0{,}4\ H_2O$: C, 54,04; H, 3,55; N, 5,25. Encontrado: C, 53,96; H, 3,50; N, 5,08.

Ejemplo R-3: 3-(Isoquinolin-4-ilmetoxi)-N-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-benzamida

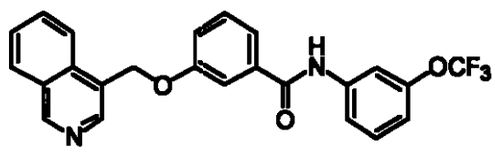


El ejemplo R-3 fue preparado de manera similar a lo descrito para el R-1, con la excepción de que 2-amino-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno fue utilizado en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina en el paso (c): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (s, 1H); 9,77 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,49 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 8,39 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 8,18 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, J = 7,7 Hz); 7,99 (dd, 1H, J = 7,4 Hz, J = 7,4 Hz); 7,76 (s, 1H); 7,70 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 7,63 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,58 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, J = 2,2 Hz); 7,51 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 7,7 Hz); 7,38 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, J = 1,9 Hz); 7,28, (d,

1H, 8,6 Hz); 5,79 (s, 2H); 1,64 (s, 4H); 1,25 (s, 6H); 1,24 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 465 [M + H]$^+$. Calculado analíticamente para $C_{31}H_{32}N_2O_2 \cdot 1{,}0\ HCl \cdot 0{,}8\ H_2O$: C, 72,23; H, 6,77; N, 5,43. Encontrado: C, 72,07; H, 6,63; N, 5,43.

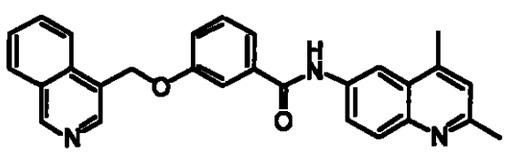
El intermedio 2-amino-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno fue preparado mediante la reducción de 2-nitro-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno (Kagechika, H. et al., *J. Med. Chem.*, 31, 2182-2192 (1998)) de manera similar a lo descrito en el paso (b) del ejemplo J-1.

Ejemplo R-4: 3-(Isoquinolin-4-ilmetoxi)-N-(3-trifluorometoxi-fenil)-benzamida



El ejemplo R-4 fue preparado de manera similar a lo descrito para el R-1, con la excepción de que 3-(trifluorometoxi)anilina fue utilizada en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina en el paso (c): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 7,99 (m, 2H); 7,73 (m, 2H); 7,65 (m, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,54 (m, 1H); 7,47 (m, 1H); 7,27-7,40 (m, 2H); 7,18 (m, 1H); 6,99 (m, 1H); 5,41 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 439 [M + H]$^+$. Calculado analíticamente para $C_{24}H_{17}F_3N_2O_3$: C, 65,75; H, 3,91; N, 6,39. Encontrado: C, 65,58; H, 4,02; N, 6,37.

Ejemplo R-5: N-(2,4-Dimetilquinolin-6-il)-3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)-benzamida

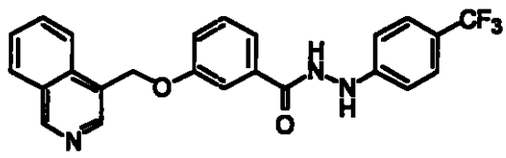


El ejemplo R-5 fue preparado de manera similar a lo descrito para el R-1, con la excepción de que 6-amino-2,4-dimetilquinolina fue utilizado en lugar de 3,5-dialil-4-

bromoanilina en el paso (c): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,50 (s, 1H); 9,36 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 8,56 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 8,20 (m, 2H); 8,06 (m, 1H); 7,9 (m, 2H); 7,76 (m, 2H); 7,66 (m, 1H); 7,53 (dd, 1H, J = 7,8; 7,8 Hz); 7,39 (m, 1H); 7,27 (s, 1H); 5,67 (s, 2H); 2,61 (s, 3H); 2,58 (s, 3H). MS (FAB) *m/z* 435 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{22}N_4O_2 \cdot 0{,}1\ H_2O$: C, 74,33; H, 5,13; N, 12,84. Encontrado: C, 79,13; H, 4,97; N, 12,74.

El intermedio 6-amino-2,4-dimetilquinolina fue preparado por medio de la reducción de 6-nitro-2,4-dimetilquinolina (Price, C. et al., *J. Org. Chem.*, 12, 203 (1947)) de manera similar a lo descrito en el paso (b) del ejemplo J-1.

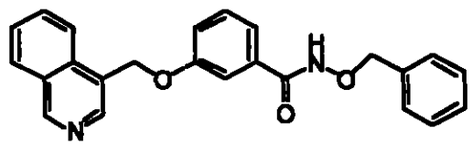
Ejemplo R-6: 3-(Isoquinolin-4-ilmetoxi)-ácido benzóico N'-(4-trifluorometil-fenil)-hidrazida



R-6

El ejemplo R-6 fue preparado de manera similar a lo descrito para el R-1, con la excepción de que 4-trifluorometilfenilhidrazina fue utilizada en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina en el paso (c): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (s, 1H); 8,62 (s, 1H); 8,05 (m, 3H); 7,79(dd, 1H, J = 8,36 Hz, J = 8,27 Hz); 7,67 (dd, 1H, J = 7,98 Hz, J = 8,14 Hz); 7,59 (m, 1H); 7,51-7,42 (m, 4H); 7,27 (m, 1H); 6,98 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 6,47 (br, 1H); 5,51 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 438 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{24}H_{18}F_3N_3O_2$: C, 65,90; H, 4,15; N, 9,61. Encontrado: C, 65,75; H, 4,20; N, 9,51.

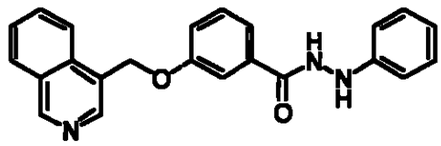
Ejemplo R-7: N-Benciloxi-3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)-benzamida



R-7

El ejemplo R-2 fue preparado de manera similar a lo descrito para el R-1, con la excepción de que O-bencilhidroxilamina fue utilizada en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina en el paso (c): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,05 (m, 2H); 7,78 (dd, 1H, J = 8,23 Hz, J = 8,44 Hz); 7,67 (dd, 1H, J = 7,89 Hz, J = 8,16 Hz); 7,47-7,43 (m, 3H); 7,42-7,32 (m, 3H); 7,24-7,16 (m, 3H); 5,47 (s, 2H); 5,05 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 385 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{24}H_{20}N_2O_3$: C, 74,98; H, 5,24; N, 7,29. Encontrado: C, 74,85; H, 5,31; N, 7,18.

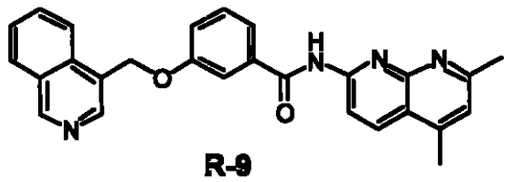
Ejemplo R-8: 3-(Isoquinolin-4-ilmetoxi)-ácido benzóico N'-fenil-hidrazida



R-8

El ejemplo R-2 fue preparado de manera similar a lo descrito para el R-1, con la excepción de que fenilhidrazina fue utilizada en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina en el paso (c): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (s, 1H); 8,62 (s, 1H); 8,06 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,94 (m, 1H); 7,78 (m, 1H); 7,67 (m, 1H); 7,59 (m, 1H); 7,44 (m, 2H); 7,25 (m, 3H); 6,93 (m, 3H); 6,38 (m, 1H); 5,50 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 370 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{23}H_{19}N_3O_2 \cdot 0{,}35\ H_2O$: C, 73,52; H, 5,29; N, 11,18. Encontrado: C, 73,72; H, 5,36; N, 10,90.

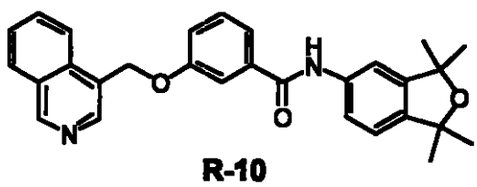
Ejemplo R-9: N-(5,7-dimetil[1,8]naftidrin-2-il)-3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)-benzamida



R-9

El ejemplo R-9 fue preparado de manera similar a lo descrito para el R-1, con la excepción de que 2-amino-5,7-dimetil[1,8]naftidrina fue utilizado en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina en el paso (c): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (s, 1H); 8,96 (s, 1H); 8,64 (s, 2H); 8,40 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 8,08 (m, 2H); 7,81 (m, 1H); 7,73 (m, 1H); 7,69 (m, 1H); 7,62 (m, 1H); 7,48 (dd, 1H, J = 7,8; 7,8 Hz); 7,29 (m, 1H); 7,15 (d, J = 0,7 Hz); 5,55 (s, 2H); 2,72 (s, 3H); 2,69 (d, 3H, J = 0,7 Hz). MS (FAB) *m/z* 435 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{22}N_4O_2 \cdot 0{,}1\ H_2O$: C, 74,33; H, 5,13; N, 12,84. Encontrado: C, 79,13; H, 4,97; N, 12,74

Ejemplo R-10: 3-(Isoquinolin-4-ilmetoxi)-N-(1,1,3,3-tetrametil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-benzamida

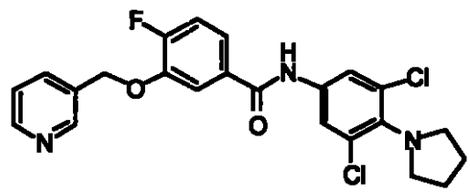


R-10

El ejemplo R-10 fue preparado de manera similar a lo descrito para el R-1, con la excepción de que 5-amino-1,1,3,3-tetrametil-1,3-dihidroisobenzofurano fue utilizado en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina en el paso (c): δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$ 9,29 (s, 1H); 8,63 (s, 1H); 8,06 (m, 2H); 7,90 (m, 1H); 7,79 (dd, 1H, J = 8,38 Hz, J = 7,72 Hz); 7,68 (dd, 1H, J = 8,05 Hz, J = 8,08 Hz); 7,62 (m, 1H); 7,55 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 7,45 (m, 2H); 7,40 (m, 1H); 7,22 (m, 1H); 7,08 (d, 1H, J = 8,12 Hz); 5,52 (s, 2H); 1,54 (s, 6H);

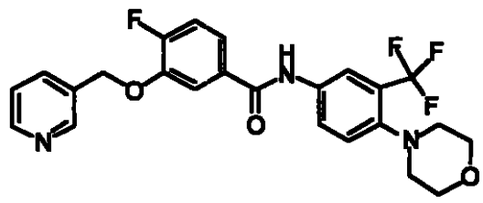
1,51 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 453 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{29}H_{28}N_2O_3x$ 0,4 H_2O: C, 75,76; H, 6,31; N, 6,09. Encontrado: C, 75,72; H, 6,31; N, 5,94.

Ejemplo R-11: N-(3,5-Dicloro-4-pirrolidin-1-il-fenil)-4-fluoro-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzamida



El ejemplo R-11 fue preparado de manera similar a lo descrito para el R-1, con la excepción de que etil 4-fluoro-3-hidroxibenzoato, preparado mediante la esterificación Fischer convencional de ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzóico, fue utilizado en lugar de metil 3-hidroxibenzoato y clorhidrato de cloruro de 3- picolilo fue utilizado en lugar de clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, K-1c, en el paso (a), y 1-(4-amino-2,6-diclorofenil)pirrolidina fue utilizado en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina en el paso (c): mp 163-167 °C; HPLC R_t = 17,7 min.; TLC R_f = 0,3 (40% acetato de etilo/ciclohexano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H); 8,72 (s, 1H); 8,60 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 7,94-7,84 (m, 4H); 7,66-7,62 (m, 1H); 7,49-7,42 (m, 2H); 5,33 (s, 2H); 3,24-3,20 (m, 4H); 1,98-1,96 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 460 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{23}H_{20}Cl_2FN_3O_2$: C, 60,01; H, 4,38; N, 9,13. Encontrado: C, 60,08; H, 4,49; N, 9,02.

Ejemplo R-12: 4-Fluoro-N-(4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-fenil)-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzamida

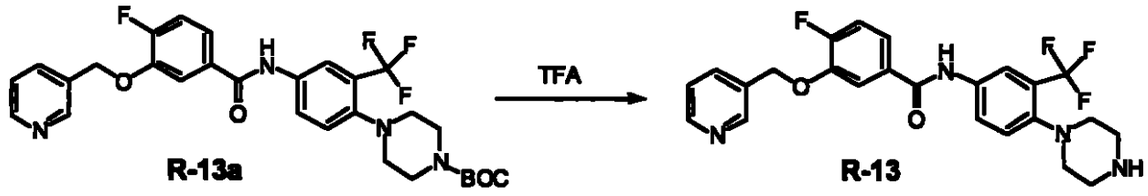


El Ejemplo R-12 fue preparado de manera similar a la detallada para el R-1, con la excepción de que el 4-fluoro-3-hidroxibenzoato de etilo, el cual fue preparado mediante la esterificación de Fischer convencional de ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzóico, fue utilizado en lugar de

3-hidroxibenzoato de metilo, y en el paso (a), el clorhidrato de cloruro de 3-picolilo fue utilizado en lugar de clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, K-1c, y finalmente en el paso (c),

1-(4-amino-2-trifluorometilfenil)morfolina fue utilizado en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina: mp 160-161 °C; HPLC R_t = 14,4 min.; TLC R_f = 0,2 (50% acetato de etilo/ciclohexano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,46 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,06 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,71 (t, 4H, J = 4,4 Hz), 2,85 (t, 4H, J = 4,4 Hz); MS (ESI) *m/z* 476 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{24}H_{21}F_4N_3O_3$: C, 60,63; H, 4,45; N, 8,84. Encontrado: C, 60,84; H, 4,57; N, 8,81.

Ejemplo R-13: 4-Fluoro-N-[4-(piperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-(piridin-3-il)metoxibenzamida



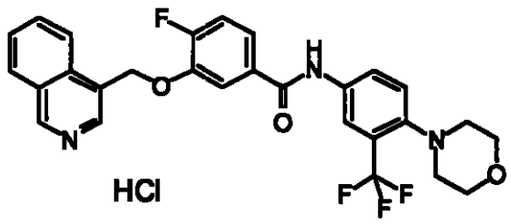
(a) El 4-Fluoro-N-[4-{4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il}-3-trifluorometilfenil]-3-(piridin-3-il)metoxibenzamida, **R-13a**, fue preparado de manera similar a la detallada para el Ejemplo R-1, con la excepción de que el 4-fluoro-3-hidroxibenzoato de etilo, el cual fue preparado mediante la esterificación de Fischer convencional de ácido 4-fluoro-

3-hidroxibenzóico, fue utilizado en lugar de 3-hidroxibenzoato de metilo, y en el paso (a), el clorhidrato de cloruro de 3-picolilo fue utilizado en lugar de clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, K-1c, y en el paso (c), 1-(4-amino-2-trifluorometilfenil)-4-(t-butoxicarbonil)piperazina fue utilizado en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina.

(b) Una solución de 4-fluoro-N-[4-{4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il}-3-trifluorometilfenil]-3-(piridin-3-il)metoxibenzamida, **R-13a**, (65 mg, 0,11 mmol) en cloruro de metileno (4 mL) fue tratada con ácido trifluoroacético (1 mL). Al cabo de 18 horas, la solución se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue tratado con un 5% de bicarbonato sódico (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (50 mL), salmuera (50 mL), secados ante la presencia de sulfato magnésico, filtrados, y concentrados bajo presión reducida para producir un sólido de color marrón claro (48 mg). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel de sílice utilizando un 5-15% de metanol/cloroformo con un 0,1% de hidróxido amónico para obtener, en forma de un sólido blanco, 4-fluoro-N-[4-(piperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-(piridin-3-il)-metoxibenzamida, **R-13**, (34 mg, 63%): mp 123-131 °C; HPLC R_t = 13,2 min.; TLC R_f = 0,3 (6% metanol/cloroformo con 0,1% de NH_4OH); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,43 (s, 1H), 8,72 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,60 (dd, 1H, J = 4,8, 1,5 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,05-8,02 (m, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,54 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,49-7,41 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 2,82-2,79 (m, 4H), 2,78-2,75 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 475 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{24}H_{22}F_4N_4O_2$: C, 60,76; H, 4,67; N, 11,81. Encontrado: C, 60,66; H, 4,98; N, 11,38.

642

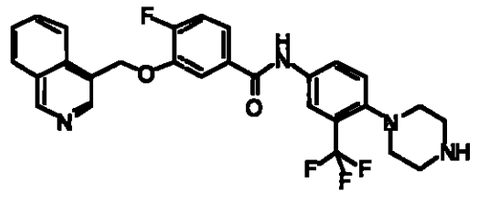
Ejemplo R-14: 4-Fluoro-N-(4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-fenil)-3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)-benzamida



El Ejemplo R-14 fue preparado de manera similar a la detallada para el R-1, con la excepción de que el 4-fluoro-3-hidroxibenzoato de etilo, el cual fue preparado mediante la esterificación de Fischer convencional del ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzóico, fue utilizado en el paso (a), en lugar de 3-hidroxibenzoato de metilo, y en el paso (c), 1-(4-amino-2-trifluorometilfenil)morfolina fue utilizado en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina: mp 175-180 °C; HPLC R_t = 15,3 min.; TLC R_f = 0,3 (1% metanol/cloruro de metileno); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,44 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,23-8,17 (m, 3H), 8,12 (dd, 1H, J = 8,8, 2,3 Hz), 8,00 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,46 (dd, 1H, J = 11,0, 8,4 Hz), 5,91 (s, 2H), 3,71 (t, 4H, J = 4,2 Hz), 2,84 (t, 4H, J = 4,2 Hz); MS (ESI) *m/z* 526 $[M + H]^+$.

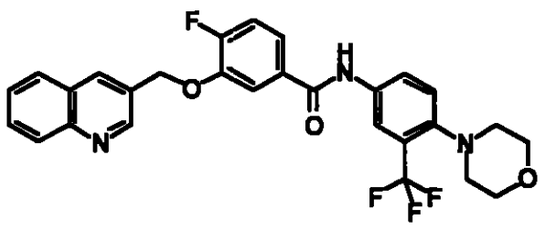
Calculado analíticamente para $C_{28}H_{23}F_4N_3O_3 \cdot 1{,}3$ HCl: C, 58,70; H, 4,28; N, 7,33; Cl, 8,05. Encontrado: C, 59,05; H, 4,59; N, 7,28; Cl, 8,01.

Ejemplo R-15: 4-Fluoro-N-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)-benzamida



El Ejemplo R-15 fue preparado de manera similar a la detallada para el R-13, con la excepción de que en el paso (a), el clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, K-1c, fue utilizado en lugar de clorhidrato de cloruro de 3-picolilo: mp 103-107 °C; HPLC R_t = 14,7 min.; TLC R_f = 0,3 (5% metanol/cloroformo con un 0,1% de NH_4OH); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,45 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,23-8,17 (m, 2H), 8,14-8,13 (m, 1H), 8,06-8,02 (m, 2H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,79-7,74 (M, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 11,0, 8,6 Hz), 5,72 (s, 2H), 2,80 (br. s, 4H), 2,77 (br. s, 4H); MS (ESI) *m/z* 525 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{24}F_4N_4O_2 \cdot 0{,}1$ hexanos (MW 533,1 g/mol): C, 64,43; H, 4,80; N, 10,51. Encontrado: C, 64,68; H, 5,07; N, 10,16.

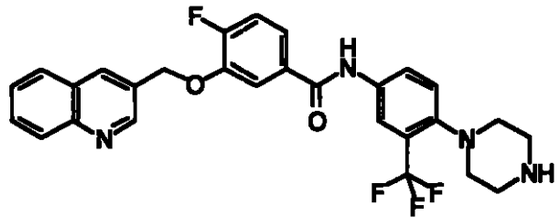
Ejemplo R-16: 4-Fluoro-*N*-(4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-fenil)-3-(quinolin-3-ilmetoxi)-benzamida



El Ejemplo R-16 fue preparado de manera similar a la detallada para el R-1, con la excepción de que el 4-fluoro-3-hidroxibenzoato de etilo, el cual fue preparado mediante la esterificación de Fischer convencional de ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzóico, fue

utilizado en lugar de 3-hidroxibenzoato de metilo, y en el paso (a), el clorhidrato de 3-clorometilquinolina fue utilizado en lugar de clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, K-1c, y en el paso (c), 1-(4-amino-2-trifluorometilfenil)morfolina fue utilizado en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina: mp 81-84 °C; HPLC R_t = 15,4 min.; TLC R_f = 0,5 (1% metanol/cloruro de metileno); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,46 (s, 1H), 9,04 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,49 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,08-8,04 (m, 3H), 7,93 (dd, 1H, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,46 (dd, 1H, J = 11,0, 8,5 Hz), 5,52 (s, 2H), 3,70 (t, 4H, J = 4,3 Hz), 2,84 (t, 4H, J = 4,3 Hz); MS (ESI) *m/z* 526 [M + H]$^+$. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{23}F_4N_3O_3$: C, 64,00; H, 4,41; N, 8,00. Encontrado: C, 64,15; H, 4,53; N, 7,97.

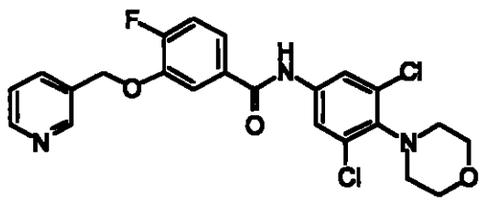
Ejemplo R-17: 4-Fluoro-*N*-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-3-(quinolin-3-ilmetoxi)-benzamida



El Ejemplo R-17 fue preparado de manera similar a la detallada para el R-13, con la excepción de que, en el paso (a), el clorhidrato de 3-(clorometil)quinolina fue utilizado en lugar de clorhidrato de cloruro de 3-picolilo: mp 76-78 °C; HPLC R_t = 14,7 min.; TLC R_f = 0,3 (3% metanol/cloroformo con 0,1% de NH_4OH); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,44 (s, 1H), 9,04 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,48 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,08-8,02 (m, 3H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 2H), 7,54 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,46 (dd, 1H, J = 11,0, 8,5 Hz), 5,52 (s, 2H), 2,81 (br. s, 4H), 2,78 (br. s, 4H); MS

(ESI) *m/z* 525 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{24}F_4N_4O_2$: C, 64,12; H, 4,61; N, 10,68. Encontrado: C, 64,53; H, 4,99; N, 10,25.

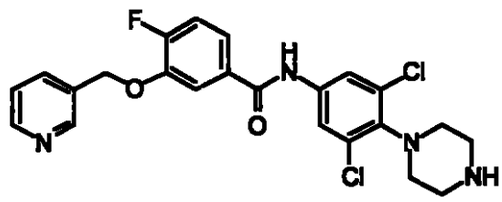
Ejemplo R-18: *N*-(3,5-Dicloro-4-morfolin-4-il-fenil)-4-fluoro-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzamida



El Ejemplo R-18 fue preparado de manera similar a la detallada para el R-1, con la excepción de que el 4-fluoro-3-hidroxibenzoato de etilo, el cual fue preparado mediante la esterificación de Fischer convencional de ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzóico, fue utilizado en lugar de

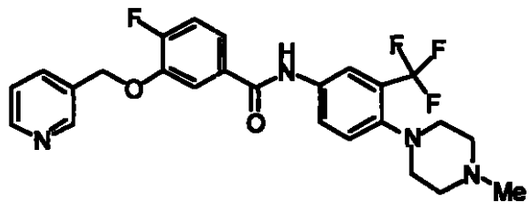
3-hidroxibenzoato de metilo, y en el paso (a), el clorhidrato de cloruro de 3-picolilo fue utilizado en lugar de clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, K-1c, y en el paso (c), 1-(4-amino-2,6-diclorofenil)morfolina fue utilizado en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina: mp 209-211 °C; HPLC R_t = 15,0 min.; TLC R_f = 0,3 (40% acetato de etilo/ciclohexano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,93-7,82 (m, 4H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,70 (br. s, 4H), 3,12 (br. s, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 164,4, 154,0 (d, J_{CF} = 250 Hz), 149,4, 149,2, 146,0 (d, J_{CF} = 11 Hz), 139,5, 137,4, 136,0, 134,2, 131,8, 130,9 (d, J_{CF} = 3 Hz), 123,8, 121,6 (d, J_{CF} = 8 Hz), 120,4, 116,1 (d, J_{CF} = 19 Hz), 115,0 (d, J_{CF} = 2 Hz), 68,3, 67,0, 49,4; MS (ESI) *m/z* 476 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{23}H_{20}Cl_2FN_3O_3$: C, 58,00; H, 4,23; Cl, 8,82; N, 14,89. Encontrado: C, 57,89; H, 4,24; Cl, 14,88; N, 8,69.

Ejemplo R-19: *N*-(3,5-Dicloro-4-piperazin-1-il-fenil)-4-fluoro-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzamida



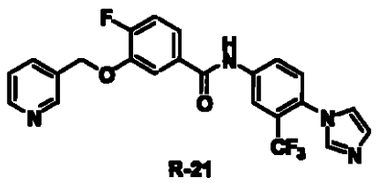
El Ejemplo R-19 fue preparado de manera similar a la detallada para el R-13, con la excepción de que en el paso (a), 1-(4-amino-2,6-diclorofenil)-4-(t-butoxicarbonil)piperazina fue utilizado en lugar de 1-(4-amino-2-trifluorometilfenil)-4-(t-butoxicarbonil)piperazina mp 81-85 °C; HPLC R_t = 11,7 min.; TLC R_f = 0,4 (5% metanol/cloroformo con 0,1% de NH_4OH); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H), 8,71 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,58 (dd, 1H, J = 4,7, 1,3 Hz), 7,93-7,82 (m, 4H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,05-3,02 (m, 4H), 2,88-2,79 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 164,7, 152,2 (d, J_{CF} = 250 Hz), 149,8, 149,5, 146,2 (d, J_{CF} = 11 Hz), 140,7, 137,3, 136,2, 134,4, 132,1, 131,2 (d, J_{CF} = 3 Hz), 124,0, 121,8 (d, J_{CF} = 8 Hz), 120,7, 116,4 (d, J_{CF} = 19 Hz), 115,3, 68,6, 50,8, 46,6; MS (ESI) *m/z* 475 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{23}H_{21}Cl_2FN_4O_2$: C, 58,12; H, 4,45; Cl, 14,92; N, 11,79. Encontrado: C, 57,99; H, 4,60; Cl, 14,59; N, 11,38.

Ejemplo R-20: 4-Fluoro-N-[4-(piperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-(piridin-3-il)metoxibenzamida



El Ejemplo R-20 fue preparado de manera similar a la detallada para el R-1, con la excepción de que el 4-fluoro-3-hidroxibenzoato de etilo, el cual fue preparado mediante la esterificación de Fischer convencional de ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzóico, fue utilizado en lugar de 3-hidroxibenzoato de metilo, y en el paso (a), el clorhidrato de cloruro de 3-picolilo fue utilizado en lugar de clorhidrato de 4-(clorometil)isoquinolina, K-1c, y en el paso (c), 1-(4-amino-2-trifluorometilfenil)-4-metilpiperazina fue utilizado en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina: mp 61-66 °C; HPLC R_t = 13,0 min.; TLC R_f = 0,5 (5% metanol/cloroformo con 0,1% de NH_4OH); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,46 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,05 (dd, 1H, J = 8,6, 1,6 Hz), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,49-7,41 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 2,92 (s, 4H), 2,88 (br. s, 4H), 2,42 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 489 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{25}H_{24}F_4N_4O_2$ x 1,3 H_2O: C, 58,66; H, 5,24; N, 10,95. Encontrado: C, 58,17; H, 4,80; N, 10,52.

Ejemplo R-21: 4-fluoro-N-(4-imidazol-1-il-3-trifluorometil-fenil)-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzamida

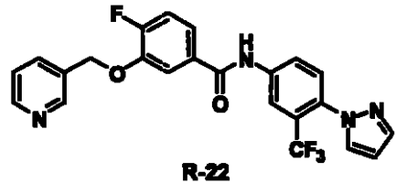


R-21

El ejemplo R-21 se preparó de forma similar a la descrita para R-1, excepto que se utilizó imidazol-1-il-trifluorometil-fenilamina, J-1b, en lugar de la 3,5-dialil-4-bromoanilina y el

ácido 4-fluoro-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzóico que fue preparado según se describe en R-11 fue utilizado en lugar del ácido 3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)-benzóico, **R-1b:** HPLC R_t 12.8 min.: TLC R_f 0.3 (5% metanol-cloroformo con 0.1% hidróxido amónico); ^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz) δ 10.73 (s,1H), 8.73 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, J= 2.2 Hz), 8.21 (dd, 1H, J=8.6, 2.1 Hz), 7.94-7.83 (m, 3H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.60 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 7.51-7.40 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 5.35 (s, 2H); MS (ESI) m/z 457 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{23}H_{16}F_4N_4O_2$; C, 60.53; H, 3.53; N, 12.28. Encontrado C, 60.37; H, 3.62; N, 12.21.

Ejemplo R-22: 4-Fluoruro-N-(4-pirazol-1-il-3-trifluorometil-fenil)-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzamida

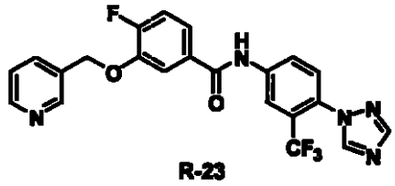


R-22

El ejemplo R-22 se preparó de forma similar a la descrita para **R-1**, excepto que se utilizó pirazol-1-il-trifluorometil-fenilamina en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina y el ácido 4-fluoro-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzóico, que se preparó según se describe en **R-11**, fue usado en lugar del ácido 3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)-benzóico, **R-1b:** HPLC R_t 13.9 min.; TLC R_f 0.2 (2% metanol-cloroformo con 0.1% hidróxido amónico); ^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz) δ 10.72 (s,1H), 8.72 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.60 (dd, 1H, J= 4.6, 1.2 Hz), 8.38 (d, 1H, J=2.3 Hz), 8.21 (dd, 1H, J= 8.7, 2.3 Hz), 8.02 (d, 1H, J= 2.2 Hz), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.68 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 7.51-7.44 (m, 2H), 6.52-6.51 (m, 1H), 5.35 (s, 2H); MS (ESI) m/z 457 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{23}H_{16}F_4N_4O_2$; C, 60.53; H, 3.53; N, 12.28. Encontrado C, 60.39; H, 3.64; N, 12.19.

649

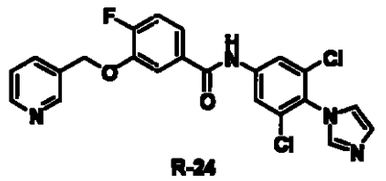
Ejemplo R-23: 4-Fluoruro-3-(piridin-3-ilmetoxi)-N-(4-[1,2,4]triazol-1-il-3-trifluorometil-fenil)-benzamida



R-23

El ejemplo R-23 se preparó de forma similar a la descrita para **R-1**, excepto que se utilizó [1,2,4]triazol-1-il-trifluorometil-fenilamina en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina y el ácido 4-fluoro-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzóico, preparado según se describe en **R-11**, en lugar del ácido 3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)-benzóico, **R-1b**: HPLC R_t 12.4 min.; TLC R_f 0.3 (5% metanol-cloroformo con 0.1% hidróxido amónico); ^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz) δ 10.79 (s,1H), 8.89 (s, 1H), 8.73 (d, 1H, J= 1.7 Hz), 8.60 (dd, 1H, J=4.8, 1.8 Hz), 8.44 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 8.28-8.24 (m, 2Hz), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 2H), 5.35 (s, 2H); MS (ESI) m/z 458 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{22}H_{15}F_4N_5O_2$; C, 56.65; H, 3.46; N, 15.02. Encontrado C, 56.53; H, 3.44; N, 14.96.

Ejemplo R-24: N-(3,5-dicloro-4-imidazol-1-il-fenil)-4-fluoro-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzamida

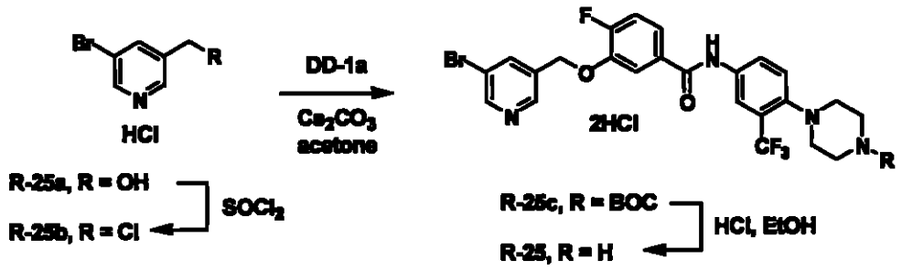


R-24

El ejemplo R-24 se preparó de forma similar a la descrita para **R-1**, excepto que se utilizó 3,5-dicloro-4-imidazol-1-il-fenilamina en lugar de 3,5-dialil-4-bromoanilina y el ácido 4-fluoro-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzóico, que se preparó según se describe en **R-11**, en lugar del ácido 3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)-benzóico, **R-1b**: HPLC R_t 13.0 min.; TLC R_f

0.7 (5% metanol-diclorometano); ^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz) δ 10.65 (s,1H), 8.89 (s, 1H), 8.72 (d, 1H, J= 1.9 Hz), 8.60 (dd, 1H, J=4.8, 1.6 Hz), 8.11 (s, 2H), 7.95-7.91 (m, 1H), 7.88 (dd, 1H, J= 8.2, 2.0 Hz), 7.81 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H); 7.33 (s,1H), 7.13 (s, 1H), 5.34 (s,2H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ 165.2, 154.6 (d,Jcf= 251.1 Hz), 149.9, 149.6, 146.4 (d, Jcf = 11.1 Hz), 141.2, 138.4, 136.3, 133.1, 132.2, 130.9 (d, J_{cf} = 3.5 Hz), 129.2, 128.3, 124.1, 122.0 (d, J_{cf} = 7.6 Hz), 121.3, 119.9, 116.6 (d, J_{cf} = 18.7 Hz), 115.6 (d, J_{cf}= 1.7 Hz), 68.8; MS (ESI) m/z 458 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{22}H_{15}Cl_2FN_4O_2$; C, 57.78; H, 3.31; N, 12.25; Cl. 15.51. Encontrado C, 57.38; H, 3.52; N, 11.90; Cl, 16.40.

Ejemplo R-25: 3-(5-Bromo-piridin-3-ilmetoxi)-4-fluoruro-N-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-benzamida



(a) Se preparó el hidrocloruro de (5-Bromo-piridin-3-il)-metanol, **R-25a**, de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2866-2875; HPLC R_t 3.9 min.; TLC R_f 0.2 (base libre; 40% acetato de etilo-ciclohexano); ^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz) δ 8.70 (d,1H, J = 2.2 Hz), 8.58-8.57 (m, 1H), 8.11 (t, 1H, J= 2.0 Hz), 4.57 (s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ 144.1, 141.9, 140.2, 120.8, 59.9; MS (ESI) m/z 188/190 $(M+H)^+$.

(b) A una solución de hidrocloruro de (5-bromo-piridin-3-il)-metanol, **R-25a**, (1.9 g, 8.5 mmol, 1.0 eq) se le añadió cloruro de tionilo (e mL, 85 mmol, 10 eq). La solución ámbar

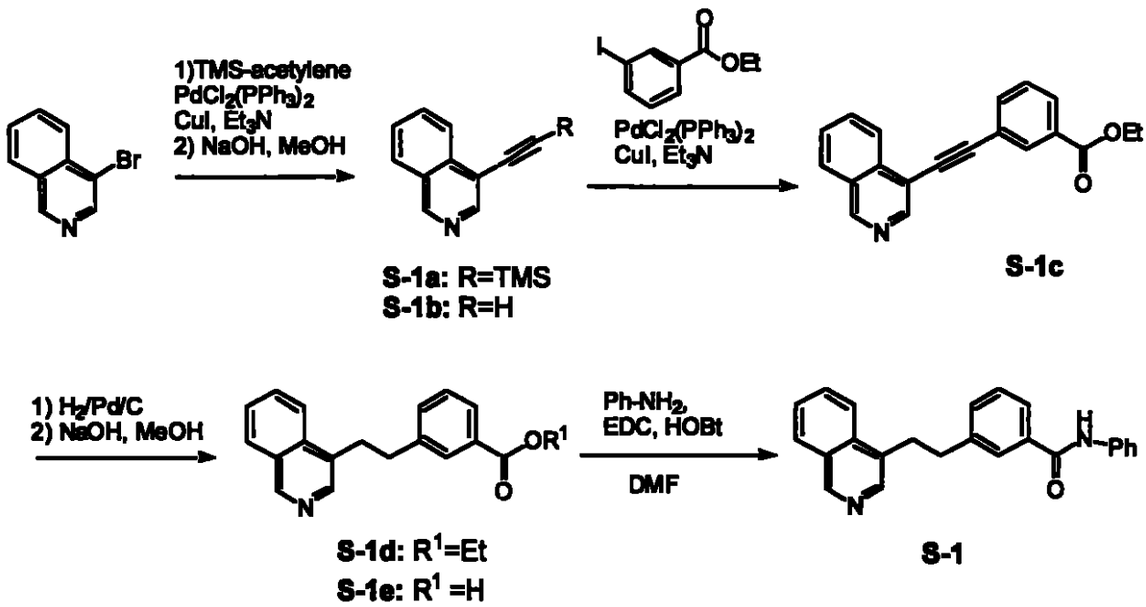
se calentó a 70°C durante 2 horas. El producto crudo se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con tolueno (50 ml) y se concentró bajo presión reducida para dar el hidrocloruro de 3-bromo-5-clorometil-piridina, **R-25b**, como un sólido tostado: ^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz) δ 8.72 (d,1H, J = 2.2 Hz), 8.68 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.21 (t, 1H, J= 2.0 Hz), 4.43 (s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ 149.8, 148.0, 140.2, 136.4, 120.5, 42.3; MS (ESI) m/z 206/208 $(M + H)^+$.

(c) El éster terbutílico del ácido 4-[({1-[3-(5-Bromo-piridin-3-ilmetoxi)-4-fluoro-fenil]-metanoil}-amino)-trifluoro-metil-fenil]-piperazina-1-carboxílico, **R-25c**, fue preparado de forma similar a la descrita para **R-1a**, excepto que se utilizó hidrocloruro de 3-bromo-5-clorometil-piridina, **R-25b**, en lugar del hidrocloruro de 4-(clorometil)isoquinolina, **K-1c**, y el éster terbutílico del ácido 4-({[1-(4-fluoro-3-hidroxi-fenil)-metanoil]-amino}-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxílico, **DD-1a**, se usó en lugar del 3-hidroxibenzoato: HPLC R_t 19.2 min.; TLC R_f 0.3 (2% metanol-diclorometano); ^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz) δ 10.44 (s,1H), 8.74 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.72 (d, 1H, J= 1.7 Hz), 8.21 (t,1H, J= 2.0 Hz), 8.19 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 8.04 (dd, 1H, J = 8.6, 2,4 Hz), 7.86 (dd, 1H, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.46 (dd, 1H, J = 11.0 , 8.5 Hz), 5.34 (s, 2H), 3.44 (br.s. 4H), 2.80 (t, 4H, J = 4.0 Hz), 1.44 (s, 9H); MS (ESI) m/z 653/655 $(M + H)^+$.

(d)El dihidrocloruro de 3-(5-Bromo-piridin-3-ilmetoxi)-4-fluoro-N-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-benzamida, **R-25**, se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo AA-1, paso (i) excepto que se utilizó el éster terbutílico del ácido 4-[({1-[3-(5-bromo-piridin-3-ilmetoxi)-4-fluoro-fenil]-metanoil}-amino)-trifluorometil-fenil]-piperazina-1-carboxílico, **R-25c**, en lugar del éster terbutílico del ácido 4-{[(1-{3-[2-(6-

acetilamino-piridin-3-il)-etil]-fenil}-metanoil)-amino]-trifluorometil-fenil}-piperazina-1-carboxílico, **AA-1h:** HPLC R_t 13.1 min.; ^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz) δ 10.59 (s,1H), 9.05 (br. s, 2H), 8.74-8.72 (m, 2H), 8.20 (d, 2H, J = 1.9 Hz), 8.12 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.56 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.44 (dd, 1H, J = 11.0, 8.6 Hz), 5.36 (s, 2H), 3.17 (br.s. 4H), 3.07 (br. s, 4H); MS (ESI) m/z 553/555 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{24}H_{21}BrF_4N_4O_2$ x 2.0 HCl x 0.6 H_2O: C, 45.24; H, 3.83; N, 8.79; Br, 12.54; Cl, 11.13. Encontrado: C, 45.20; H, 3.94; N, 8.50; Br, 12.18; Cl, 10.81.

Ejemplo S-1: 3-(2-Isoquinolin-4-il-etil)-N-fenil-benzamida



(a) El 4-Bromoisoquinolina (1,0 g, 4,8 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (20,4 mg, 0,029 mmol), yoduro de cobre (1,5 mg, 0,008 mmol), trimetilsililacetileno (707 mg, 7,2 mmol) y trietilamina (20 ml) fueron calentados en un tubo de ensayo sellado a 65 °C por 16 horas. Al cabo de la concentración, el residuo fue diluido con acetato de etilo, lavado con salmuera, secado en presencia de sulfato sódico, filtrado y finalmente concentrado hasta secarse. El residuo bruto fue purificado con gel de sílice utilizando

como eluyente un gradiente de un 10% por 20% de acetato de etilo en hexanos para obtener, en forma de un liquido amarillo, 1,01 g (93%) de 4-(trimetil-silaniletinil)-isoquinolina, **S-1a**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,18 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 0,35 (s, 9H).

(b) A una solución de NaOH (0,23 g, 5,78 mmol) en metanol se le agregaron 1,0 g (4,44 mmol) de 4-(trimetil-silaniletinil)-isoquinolina, **S-1a**. Después de ser agitada por 2 horas a temperatura ambiente, se extrajo el metanol y a continuación se agregó el acetato de etilo. La solución orgánica fue lavada con agua, salmuera y secada en presencia de sulfato sódico. La extracción del solvente produjo 0,65 g (96%) de 4-etinil-isoquinolina, **S-1b**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 3,55 (s, 1H).

(c) El 4-Etinil-isoquinolina, **S-1b**, (0,64 g, 4,18 mmol), 3-yodobenzoato de etilo (1,15 g, 4,18 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (7,02 mg, 0,010 mmol) y el yoduro de cobre (0,4 mg, 0,002 mmol) en trietilamina (20 ml) fueron agitados suavemente a temperatura ambiente por 14 horas. La mezcla fue filtrada pasándola a través de celite, y el filtrado fue concentrado para poder así extraer la trietilamina. A este residuo se le agregó acetato de etilo, y esta solución fue lavada con salmuera, secada en presencia de sulfato sódico, y fue finalmente concentrada hasta secarse. El residuo bruto fue purificado sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de un 0% para un 5% de acetato de etilo en diclorometano para obtener, en forma de un semisólido, 1,1 g (87%) de 3-(isoquinolin-4-iletinil)benzoato de etilo, **S-1c**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (brs, 1H), 8,80 (br s, 1H), 8,32 (m, 2H), 8,07 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H, J = 7,4 Hz), 4,43 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 1,44 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

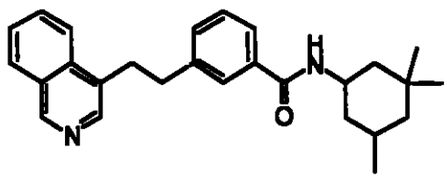
(d) El 3-(isoquinolin-4-iletinil)benzoato de etilo, S-1c, (1,1 g, 3,64 mmol) y un 10% de Pd/C (0,5 g) en etanol (20 ml) fueron agitados suavemente bajo un atm de hidrógeno a temperatura ambiente por 16 horas. La solución fue filtrada a través de celite, y el filtrado fue concentrado dejando, en forma de líquido, 1,02 g (91,6%) de 3-(isoquinolin-4-iletil)benzoato de etilo, S-1d: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,14 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 4,39 (q,, 2H J = 7,1 Hz), 3,35 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 1,40 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

(e) A una solución previamente agitada de 3-(isoquinolin-4-iletil)benzoato de etilo, S-1d, (1,02 g, 3,3 mmol) en metanol (20 ml), se le agregó 1N NaOH (3,63 ml, 3,63 mmol). Al cabo de 4 horas en reflujo, se extrajo el metanol. La solución fue diluida con agua y al llegar a una acidificación de pH 3 se formó un precipitado de color blanco el cual a continuación fue filtrado y secado al vacío para producir 0,92 g (100%) de ácido 3-(2-isoquinolin-4-il-etil)-benzóico, S-1e: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,75 (s, 1H), 8,54 (m, 3H), 8,21 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H, J = 7,7 Hz), 3,52 (m, 2H), 3,11 (m, 2H).

(f) A una solución previamente agitada de ácido 3-(2-isoquinolin-4-il-etil)-benzóico, S-1e, (0,2 g, 0,64 mmol), N-hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,70 mmol), y anilina (0,06 g, 0,65 mmol) en DMF (10 ml) se le agregó 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida·HCl (0,148 g, 0,77 mmol) a 0 °C. Después de ser agitada por 16 horas, se extrajo el DMF, y se le agregó acetato de etilo. La solución fue lavada con $NaHCO_3$ saturado, y con salmuera, y se secó en presencia de sulfato sódico. El residuo bruto fue purificado sobre gel de sílice utilizándose como eluyente un gradiente de un 0% para un 30% de acetato de etilo en diclorometano para producir, en forma de sólido, 0,18 g (80%) de 3-(2-

isoquinolin-4-il-etil)-N-fenil-benzamida, S-1: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,16 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 - 7,99 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H, J = 8,34 Hz, J = 8,37 Hz), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 5H), 7,44-7,35 (m, 4H), 7,19-7,12 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,16-3,11 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 353 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{24}H_{20}N_2O \cdot 0{,}2\ H_2O$: C, 80,96; H, 5,78; N, 7,87. Encontrado: C, 80,88; H, 5,85; N, 8,03.

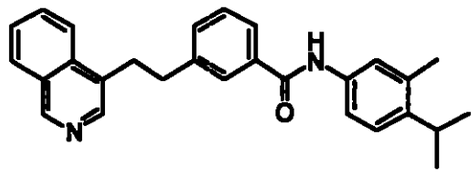
Ejemplo S-2: 3-(2-Isoquinolin-4-il-etil)-N-(3,3,5-trimetil-ciclohexil)-benzamida



S-2

El Ejemplo S-2 fue preparado de manera similar a la detallada para el S-1, con la excepción de que en el paso (f), (±)-cis/trans-3,3,5-trimetilciclohexilamina fue utilizado en lugar de anilina: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,14 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 8,4 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 8,0 Hz, J = 8,0 Hz), 7,56 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 5,72 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,16 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,38 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,97(s, 3H), 0,92 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 0,84-0,64 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* 401 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{32}N_2O \cdot 0{,}1\ H_2O$: C, 80,60; H, 8,07; N, 6,96. Encontrado: C, 80,40; H, 8,20; N, 6,85.

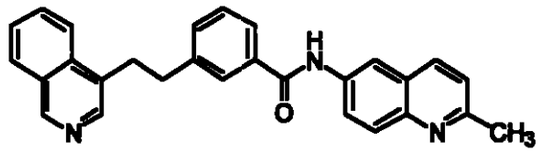
Ejemplo S-3: N-(4-Isopropil-3-metil-fenil)-3-(2-isoquinolin-4-il-etil)-benzamida



S-3

El Ejemplo S-3 fue preparado de manera similar a la detallada para el S-1, con la excepción de que en el paso (f), 4-isopropil-3-metilanilina fue utilizado en lugar de anilina: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,16 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,04 - 7,99 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, J = 8,4 Hz), 7,68-7,61 (m, 4H), 7,45-7,34 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,15-3,10 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,23 (d, 6H, J = 6,9 Hz). MS (ESI) *m/z* 409 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{28}N_2O \cdot 0{,}2\ H_2O$: C, 81,60; H, 6,95; N, 6,80. Encontrado: C, 81,51; H, 6,99; N, 6,85.

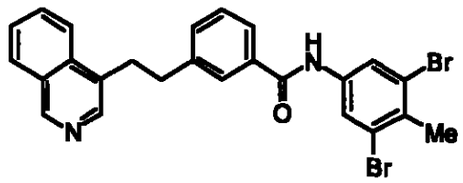
Ejemplo S-4: 3-(2-Isoquinolin-4-il-etil)-N-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida



S-4

El Ejemplo S-4 fue preparado de manera similar a la detallada para el S-1, con la excepción de que en el paso (f), 6-amino-2-metilquinolina fue utilizado en lugar de anilina: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,16 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,29 (s, 1H), 8,07-7,97 (m, 5H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,68-7,61 (m, 3H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,29 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 2H), 2,74 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 418 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{23}N_3O \cdot 0{,}4\ H_2O$: C, 79,18; H, 5,65; N, 9,89. Encontrado: C, 79,01; H, 5,86; N, 9,67.

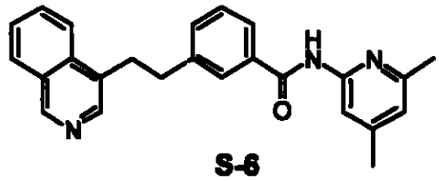
Ejemplo S-5: N-(3,5-Dibromo-4-metil-fenil)-3-(2-isoquinolin-4-il-etil)-benzamida



S-5

El Ejemplo S-5 fue preparado de manera similar a la detallada para el S-1, con la excepción de que en el paso (f), 3,5-dibromo-4-metilanilina fue utilizado en lugar de anilina: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,16 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,88 (s, 2H), 7,76 (dd, 1H, J = 8,16 Hz, J = 8,51 Hz), 7,68 –7,61 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 3,41-3,32 (m, 2H), 3,15-3,09 (m, 2H), 2,54 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 525 [M + H]$^+$. Calculado analíticamente para $C_{25}H_{20}N_2OBr_2 \cdot C_2F_3OOH$: C, 50,80; H, 3,32; N, 4,39. Encontrado: C, 50,84; H, 3,40; N, 4,51.

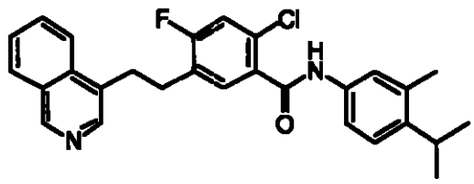
Ejemplo S-6: N-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-3-(2-isoquinolin-4-il-etil)-benzamida



S-6

El Ejemplo S-6 fue preparado de manera similar a la detallada para el S-1, con la excepción de que en el paso (f), 2-amino-4,6-dimetilpiridina fue utilizado en lugar de anilina: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,16 (s, 1H), 8,40 (m,1H), 8,35 (s, 1H), 8,03 (m, 3H), 7,80-7,73 (m, 3H), 7,63 (dd, 1H, J = 8,04 Hz, J = 7,9 Hz), 7,44-7,36 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,16-3,10 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 382 [M + H]$^+$. Calculado analíticamente para $C_{25}H_{23}N_3O \cdot 2C_2F_3OOH \cdot 0,5\ H_2O$: C, 56,31; H, 4,24; N, 6,79. Encontrado: C, 56,16; H, 4,17; N, 6,75.

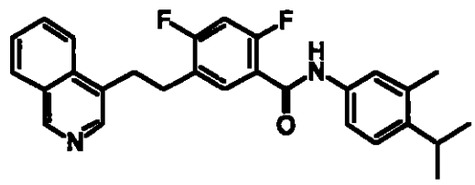
Ejemplo S-7: 2-Cloro-4-fluoro-N-(4-isopropil-3-metil-fenil)-5-(2-isoquinolin-4-il-etil)-benzamida



S-7

El Ejemplo S-7 fue preparado de manera similar a la detallada para el S-1, con la excepción de que en el paso (c), el 2-cloro-4-fluoro-5-bromobenzoato de etilo fue utilizado en lugar de 3-yodobenzoato de etilo, y en el paso (f), 4-isopropil-3-metilanilina fue utilizado en lugar de anilina: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,15 (s, 1H), 8,27 (s, 1H),), 8,03(m, 2H), 7,81 - 7,76 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H, J 7,17 Hz, J = 7,11Hz), 7,33 (d, 1H, J = 7,91 Hz), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 3,34-3,32 (m, 2H), 3,19-3,05 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,23(d, 6H, J = 6,85 Hz). MS (ESI) *m/z* 461 $[M]^+$. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{26}ClFN_2O$: C, 72,95; H, 5,69; N, 6,08. Encontrado: C, 72,70; H, 5,76; N, 6,03.

Ejemplo S-8: 2,4-Difluoro-N-(4-isopropil-3-metil-fenil)-5-(2-isoquinolin-4-il-etil)-benzamida

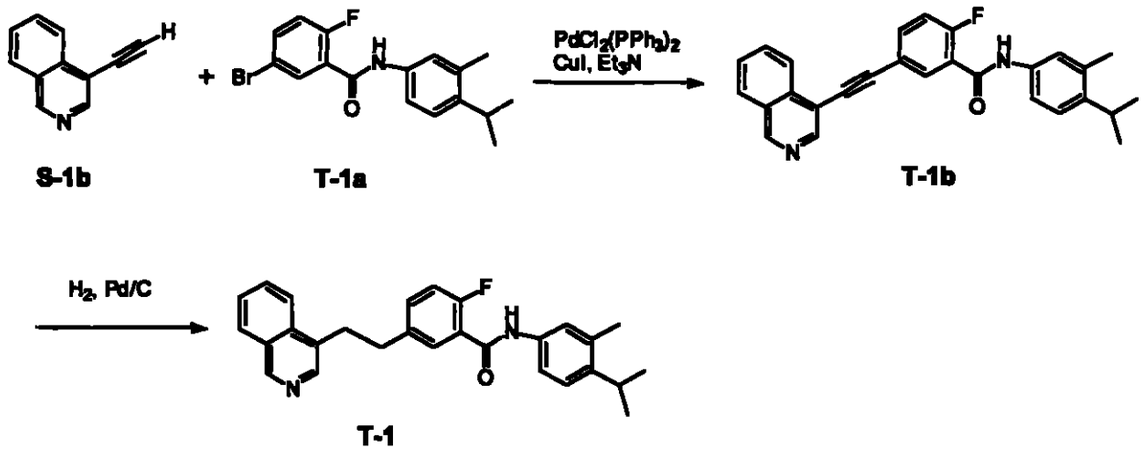


S-8

El Ejemplo S-8 fue preparado de manera similar a la detallada para el S-1, con la excepción de que en el paso (c), el 2,4-difluoro-5-bromobenzoato de metilo fue utilizado en lugar de 3-yodobenzoato de etilo, y en el paso (f), 4-isopropil-3-metilanilina fue

utilizado en lugar de anilina: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,15 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,10-7,99 (m, 3H), 7,78 (dd, 1H, J = 7,3 Hz, J = 8,4 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 8,0 Hz), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,92 (dd, 1H, J = 11,8 Hz, J = 11,8 Hz), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,17-3,07 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,24 (d, 6H, J = 6,9 Hz). MS (ESI) *m/z* 445 $[M]^+$. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{26}F_3N_2O$: C, 75,66; H, 5,90; N, 6,30. Encontrado: C, 75,42; H, 5,92; N, 6,22.

Ejemplo T-1: 2-Fluoro-N-(4-isopropil-3-metil-fenil)-5-(2-isoquinolin-4-il-etil)-benzamida



S-1b T-1a T-1b T-1

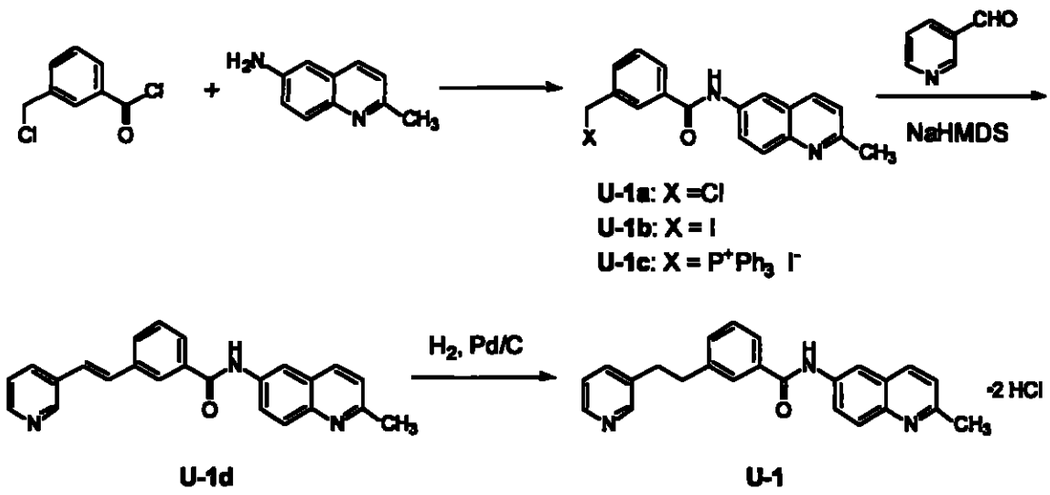
(a) El 5-Bromo-2-fluoro-N-(4-isopropil-3-metil-fenil)-benzamida, T-1a, fue preparado a partir de anilina de 4-isopropil-3-metil y de ácido 4-bromo-2-fluorobenzóico de manera similar a la detallada para la preparación de 3-(2-isoquinolin-4-il-etil)-N-fenil-benzamida en el paso (f) del Ejemplo S-1, con la excepción de que benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-hexafluorofosfato de fosfonio fue utilizado en lugar de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida·HCl y de N-hidroxibenzotriazol: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (dd, J = 10,5, 7,9 Hz, 1H), 8,24 (br s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,42 (m, 2H),

7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 11,4, 8,7 Hz, 1H), 3,12 (*septet*, J = 6,8 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

(b) El 2-Fluoro-N-(4-isopropil-3-metil-fenil)-5-isoquinolin-4-iletinil-benzamida, **T-1b**, fue preparado de manera similar a la detallada en el paso (c) del Ejemplo S-1, para el 3-isoquinolin-4-iletinil-benzoato de etilo, **S-1c**, con la excepción de que 5-bromo-2-fluoro-N-(4-isopropil-3-metil-fenil)benzamida, **T-1a**, fue utilizado en lugar de 3-yodobenzoato de etilo. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 7,5, 2,2 Hz, 1H), 8,34 (m, 2H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 3,14 (*septet*, J = 6,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

(c) El 2-Fluoro-N-(4-isopropil-3-metil-fenil)-5-(2-isoquinolin-4-il-etil)-benzamida, **T-1**, fue preparado de manera similar a la detallada en el paso (d) del Ejemplo S-1, para el ácido 3-(2-isoquinolin-4-il-etil)-benzóico éster etílico, **S-1d**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,14 (s, 1H), 8,37 (m, 1H),), 8,29 (s, 1H) 8,05-7,99 (m, 3H), 7,77 (dd, 1H, J = 8,3 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 8,1 Hz), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,07 (dd, 1H, J = 12 Hz), 3,37-3,32 (m, 2H), 3,18-3,07 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,23 (d, 6H, J = 6,9 Hz). MS (ESI) *m/z* 427 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{28}H_{27}FN_2O$: C, 78,85; H, 6,38; N, 6,57. Encontrado: C, 78,91; H, 6,35; N, 6,39.

Ejemplo U-1: Clorhidrato de *N*-(2-Metil-quinolin-6-il)-3-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida



(a) Una solución de 2-metil-quinolin-6-ilamina (Maybridge, 836 mg, 5,29 mmol, 1,0 eq) y de trietilamina (0,74 mL, 5,29 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (100 mL) fue enfriada hasta llegar a los 0 °C y tratada con cloruro de 3-clorometil-benzoilo (Aldrich, 0,75 mL, 5,29 mmol, 1,0 eq). Dentro del espacio de 30 minutos se observa la formación de una suspensión color marrón claro. Después de 1,0 hora, el TLC (4% metanol/cloroformo) no produjo 2-metil-quinolin-6-ilamina (R_f 0,4), y una nueva marca con R_f 0,6. A la mezcla de reacción se le agregó una solución de un 5% de bicarbonato sódico (100 mL), y la capa acuosa se extrajo con un 10% de isopropanol/ cloroformo (3 x 100 mL) para producir un sólido amarillo (1,31 g). El producto fue lavado con éter dietílico para producir, en forma de un sólido amarillo, 3-clorometil-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida, U-1a (1,28 g, 78%): HPLC R_t = 12,8 min.; TLC R_f = 0,6 (4% metanol/ cloroformo); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,56 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,07-7,90 (m, 4H), 7,70-7,69 (m, 1H), 7,58 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,88 (s, 2H), 2,65 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6)

165,8, 158,0, 144,2, 138,4, 136,6, 136,5, 135,4, 132,5, 129,3, 128,4, 127,9, 126,7, 124,6, 123,0, 117,0, 116,8, 46,0, 24,7; MS (ESI) *m/z* 311 $[M + H]^+$.

(b) Una solución de 3-clorometil-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida, **U-1a**, (500 mg, 1,6 mmol, 1,0 eq) en acetona (250 mL) fue calentada hasta llegar a los 55 °C y fue tratada con yoduro sódico (3,2 g, 150 mmol, 13 eq). Al término de 2,0 horas, no se detectó ningún material de inicio por HPLC, y la solución amarilla resultante fue concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante fue tratado con agua (100 mL) y la capa acuosa fue extraída con cloroformo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con $Na_2S_2O_3$ (100 mL), con salmuera (100 mL), y secados en presencia de sulfato magnésico, fueron filtrados y finalmente concentrados bajo presión reducida para producir, en forma de un sólido amarillo, 3-yodometil-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida, **U-1b** (615 mg, 96%): HPLC R_t = 13,6 min. ; TLC R_f = 0,5 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,52 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,22 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,12-7,88 (m, 4H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,51 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,72 (s, 2H), 2,65 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 403 $[M + H]^+$.

(c) Una solución de 3-yodometil-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-benzamida, **U-1b**, (565 mg, 1,4 mg, 1,0 eq) en acetona (140 mL) fue tratada con trifenilfosfina (1,80 g, 7,0 mmol, 5,0 eq) y calentada hasta llegar a los 55 °C para producir una solución amarilla. Después de 18 horas, la suspensión resultante no produjo ningún material de inicio (R_f 0,5) mediante el análisis de TLC (5% metanol/cloroformo); solamente producto R_f 0,0-0,3. Se extrajo el solvente bajo presión reducida y el sólido resultante fue lavado con éter metílico de ter-butilo(4 x 25 mL) para producir, en forma de un sólido amarillo, yoduro de *N*-(2-metil-quinolin-6-il)-3-[(trifenilfosfanil)-metil]-benzamida, **U-1c**, (809 mg, 87%): HPLC R_t =

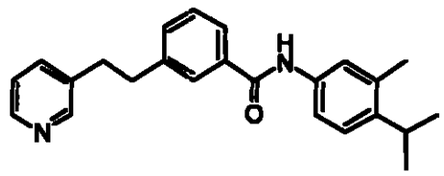
14,4 min. ; TLC R_f = 0,0-0,3 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,75-7,71 (m, 5H), 7,60-7,45 (m, 13H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,00 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 5,10 (d, 2H, J = 15,7 Hz), 2,46 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 537 $[M + H]^+$.

(d) Una solución de yoduro de *N*-(2-metil-quinolin-6-il)-3-[(trifenilfosfanil)-metil]-benzamida, U-1c, (600 mg, 0,90 mmol, 1,0 eq) en THF (20 mL) fue enfriada hasta llegar a -78 °C y fue tratada con un 1,0 M de solución de amida bis(trimetilsililo)sódica en THF (1,9 mL, 1,9 mmol, 2,1 eq) para producir una solución color anaranjado oscuro. Se dejó reposar la solución por 30 minutos a -78 °C, y después fue tratada con piridina-3-carbaldehído (93 µL, 0,99 mmol, 1,1 eq). Se dejó que la mezcla anaranjada se calentara gradualmente durante 2 horas hasta llegar a -30 °C, posteriormente se sacó del baño helado y se agitó a temperatura ambiente por 1,0 hora. La reacción fue enfriada rápidamente con agua (100 mL) y la capa acuosa fue extraída con cloroformo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (100 mL), secados en presencia de sulfato magnésico, filtrados y finalmente concentrados bajo presión reducida para producir un aceite negro (700 mg). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel de sílice utilizando un 3-4% de metanol/cloroformo para producir, en forma de un sólido blanco, *trans*-*N*-(2-metil-quinolin-6-il)-3-(2-piridin-3-il-vinil)-benzamida, U-1d (59 mg, 18%): HPLC R_t = 12,3 min.; TLC R_f = 0,4 (5% metanol/cloroformo); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,50 (s, 1H), 8,45-8,41 (m, 3H), 8,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,96 (dd, 1H, J = 2,3, 9,1 Hz), 7,91-7,88 (m, 3H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,47 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H, J = 4,8, 8,0 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 2,64 (s, 3H); MS (ESI)

m/z 366 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{24}H_{19}N_3O \cdot 0{,}2\ H_2O$: C, 78,11; H, 5,30; N, 11,39. Encontrado: C, 78,08; H, 5,38; N, 11,25.

(d) Una solución de *trans-N*-(2-metil-quinolin-6-il)-3-(2-piridin-3-il-vinil)-benzamida, **U-1d**, (44 mg, 0,12 mmol) en metanol (3 mL) fue vigorosamente agitada bajo hidrógeno (40 psi) con un 5% de paladio en carbono durante 24 horas. Se sacó el catalizador mediante la filtración, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para producir un aceite transparente (50 mg). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel de sílice utilizando un 2-4% de metanol/diclorometano para producir un aceite transparente. El aceite fue disuelto en etanol y tratado con un 0,1 mL de ácido clorhídrico concentrado. Se extrajo el solvente bajo presión reducida para producir, en forma de un sólido blanco, clorhidrato de *N*-(2-metil-quinolin-6-il)-3-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida, U-1, (35 mg, 66%): HPLC R_t 12,4 min.; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6 w/ D_2O) δ (s, 1H), 8,96 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,82-8,81 (m, 2H), 8,74 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 8,46 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,38 (dd, 1H, J = 1,8, 9,2 Hz), 8,23 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,98-7,89 (m, 4H), 7,53-7,52 (m, 2H), 3,21 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,11 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 2,93 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6 w/ D_2O) δ 166,9, 156,6, 146,1, 144,8, 141,8, 141,3, 141,1, 140,2, 139,1, 135,0, 144,4, 132,8, 129,1, 128,5, 128,2, 127,6, 127,0, 126,1, 124,3, 121,4, 117, 35,7, 33,5, 20,9; MS (ESI) *m/z* 368 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{24}H_{21}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0{,}3\ H_2O$: C, 64,66; H, 5,34; N, 9,43; Cl, 15,91. Encontrado: C, 64,63; H, 5,40; N, 9,10; Cl, 15,62.

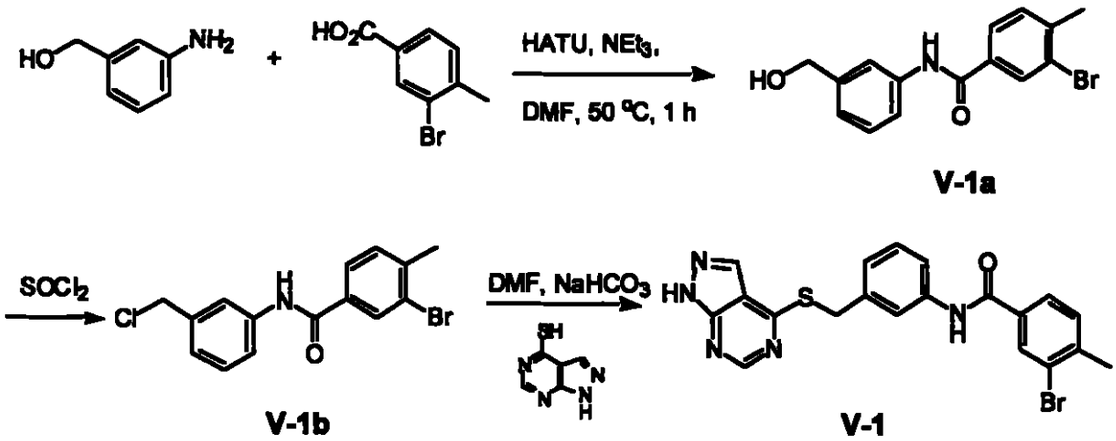
Ejemplo U-2: N-(4-Isopropil-3-metil-fenil)-3-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida



U-2

El Ejemplo U-2 fue preparado de manera similar a la detallada para el U-1, con la excepción de que en el paso (a) 3-metil-4-isopropilanilina fue utilizado en lugar de 6-amino-2-metilquinolina: mp 143-144 °C; HPLC R_t = 15,7 min.; TLC R_f = 0,4 (2% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,04 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,67 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,55-7,41 (m, 4H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,20 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,98 (s, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,18 (d, 6H, J = 6,8 Hz); HRMS (FAB) calculado para $C_{24}H_{26}N_2O$ $[M + H]^+$ 359,2123, encontrado 359,2117.

Ejemplo V-1: *N*-{3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-4-ilsulfanilmetil]fenil}-(3-bromo-4-metil)benzamida



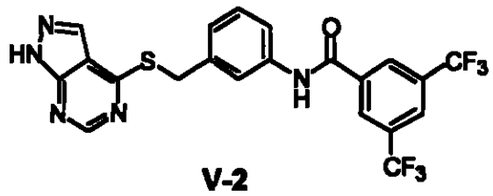
(a) A una solución de alcohol 3-amino bencílico (123 mg, 1 mmol), ácido 3-bromo-4-metilbenzóico (215 mg, 1 mmol) y hexafluorofosfato *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 380 mg, 1 mmol) en 5 mL DMF se le agregaron 0,14 mL de trietilamina (1 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 50 °C por 1 hora. El solvente se extrajo en *vacuo* y el residuo fue purificado mediante el uso de la cromatografía para obtener 3-bromo-*N*-[3-hidroximetil)fenil]-4-metilbenzamida,V-1a, (310 mg, 96%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,03 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,06 (m, 1H), 6,81-6,84 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 5,01 (br s, 1H), 4,27 (d, 2H, J = 4,5 Hz), 2,20 (s, 3H); APCIMS *m/z* 338 $[M + H]^+$.

(b) Al 3-bromo-*N*-[3-hidroximetil)fenil]-4-metilbenzamida, V-1a, (310 mg, 0,96 mmol) se le agregaron 5 mL de cloruro de tionilo y la mezcla de reacción se agitó por 15 minutos. Se extrajo el cloruro de tionilo *en vacuo* y el producto bruto fue disuelto en acetato de etilo y fue filtrado a través de un tapón de gel de sílice. El filtrado y los lavados fueron combinados y el solvente se extrajo para obtener 3-bromo-*N*-[3-clorometil)fenil]-4-metilbenzamida, V-1b (217 mg, 66%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,45 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,97-8,01 (m, 2H), 7,83 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,27 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,87 (s, 2H), 2,52 (s, 3H).

(c) A una solución de 97 mg (0,64 mmol) de 4-mercapto-1*H*-pirazolo-[3,4-*d*]pirimidina en 2 mL de DMF se le agregó $NaHCO_3$ (80 mg) y 217 mg (0,64 mmol) de 3-bromo-*N*-[3-clorometil)fenil]-4-metilbenzamida, V-1b. La mezcla de reacción fue agitada a 50 °C por 2 horas. El solvente fue extraído y al residuo se le agregó agua. El sólido resultante fue filtrado, lavado con agua y secado. El *N*-{3-[(1*H*-pirazol [3,4-*d*]-pirimidin-4-

ilsulfanilmetil]fenil}-(3-bromo-4-metil)benzamida deseado, V-1, se obtuvo mediante la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (85 mg, 30%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,14 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,9-7,93 (m, 2H), 7,71 (d, 1H,J = 6,8 Hz), 7,54 (d, 1H,J = 7,9 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 7,50, 7,9 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 4,73 (s, 2H), 2,54 (s, 3H): APCIMS *m/z* 454 $[M + H]^+$.

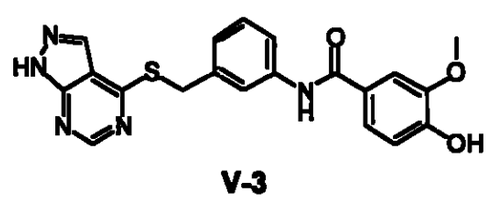
Ejemplo V-2: N-{3-[(1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-ilsulfanilmetil]fenil}-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



V-2

El Ejemplo V-2 fue preparado de manera similar a la detallada para el V-1, con la excepción de que en el paso (a), el ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzóico fue utilizado en lugar de ácido 3-bromo-4-metilbenzóico: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,05 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,20-7,32 (m, 2H), 4,66 (s, 2H); APCIMS *m/z* 498 $[M + H]^+$.

Ejemplo V-3: N-{3-[(1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-il)sulfanilmetil]fenil}-(4-hidroxi-3-metoxi)benzamida

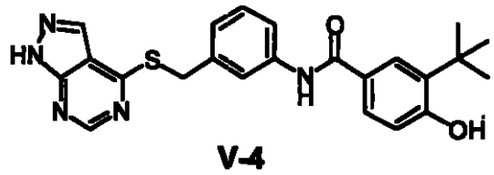


V-3

El Ejemplo V-3 fue preparado de manera similar a la detallada para el V-1, con la excepción de que en el paso (a), el ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzóico fue utilizado en lugar de ácido 3-bromo-4-metilbenzóico: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,05 (s,

1H), 9,93 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,13-7,25 (m, 2H), 6,78-6,80 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,27 (s, 3H); APCIMS *m/z* 408 $[M + H]^+$.

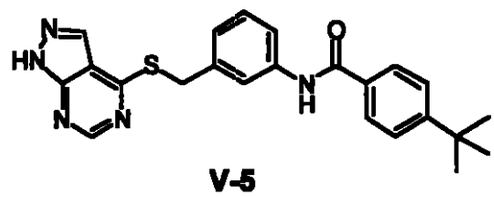
Ejemplo V-4: N-{3-[(1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-il)sulfanilmetil]fenil}-(4-hidroxi-3-t-butil)benzamida



V-4

El Ejemplo V-4 fue preparado de manera similar a la detallada para el V-1, con la excepción de que en el paso (a), el ácido 3-*t*-butil-4-hidroxibenzóico fue utilizado en lugar de ácido 3-bromo-4-metilbenzóico: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,96 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,11 (dd, 1H, J = 7,9, 8,0 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,52 (s, 2H), 1,22 (s, 9H); APCIMS *m/z* 434 $[M + H]^+$.

Ejemplo V-5: N-{3-[(1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-il)sulfanilmetil]fenil}-4-t-butilbenzamida

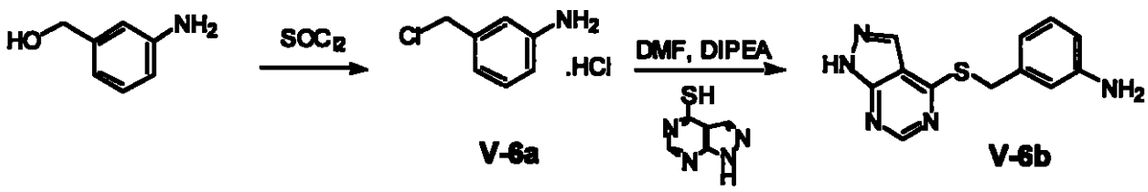


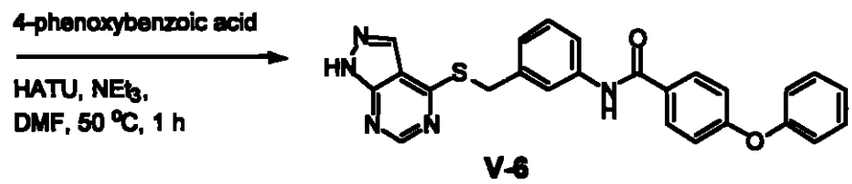
V-5

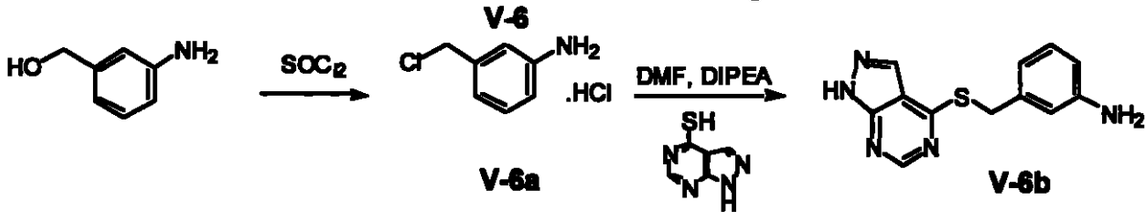
El Ejemplo V-5 fue preparado de manera similar a la detallada para el V-1, con la excepción de que en el paso (a), el ácido 4-*t*-butilbenzóico fue utilizado en lugar de ácido 3-bromo-4-metilbenzóico: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,05 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 7,6

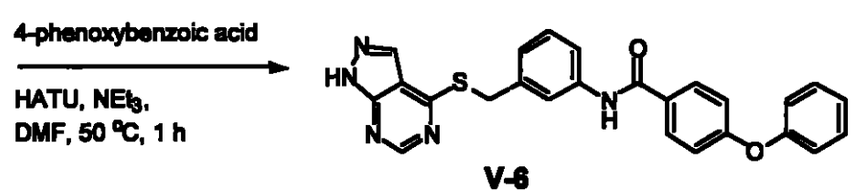
Hz), 7,46(d, 2H,J = 8,3 Hz), 7,23 (dd, 1H,J = 7,50, 7,9 Hz), 7,13 (d, 1H,J = 7,6 Hz), 4,68 (s, 2H), 1,25 (s, 9H); APCIMS *m/z* 418 $[M + H]^+$.

Ejemplo V-6: *N*-{3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-4-il)sulfanilmetil]fenil}-(4-fenoxi)benzamida









(a) Al alcohol 3-aminobencílico (1,23 g, 10 mmol) se le agregaron 20 mL de cloruro de tionilo y la reacción fue agitada a temperatura ambiente separándose de la misma, una vez pasados 5 minutos, un sólido color amarillo. La reacción fue controlada mediante TLC para que llegara a su término, y el exceso de cloruro de tionilo fue extraído *en vacuo* obteniéndose de esta manera la sal de clorhidrato de cloruro de 3-aminobencilo (**V-6a**). Al 4-mercapto-1*H*-pirazolo-[3,4-*d*]pirimidina (1,5 g, 10 mmol) en 5 mL de DMF se le agregaron 4,6 mL de diisopropiletilamina (25 mmol) seguido a continuación por la adición de la sal de clorhidrato de cloruro de 3-aminobencilo (**V-6a**) y la mezcla de

reacción fue agitada a 50 °C por 1 hora. El solvente se extrajo *en vacuo* y el producto 3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-4-il)sulfanilmetil]anilina, **V-6b**, se cristalizó (1,1 g, 42 %): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H, J = 8,0, 8,3 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,64 (s, 2H); APCIMS *m/z* 258 $[M + H]^+$.

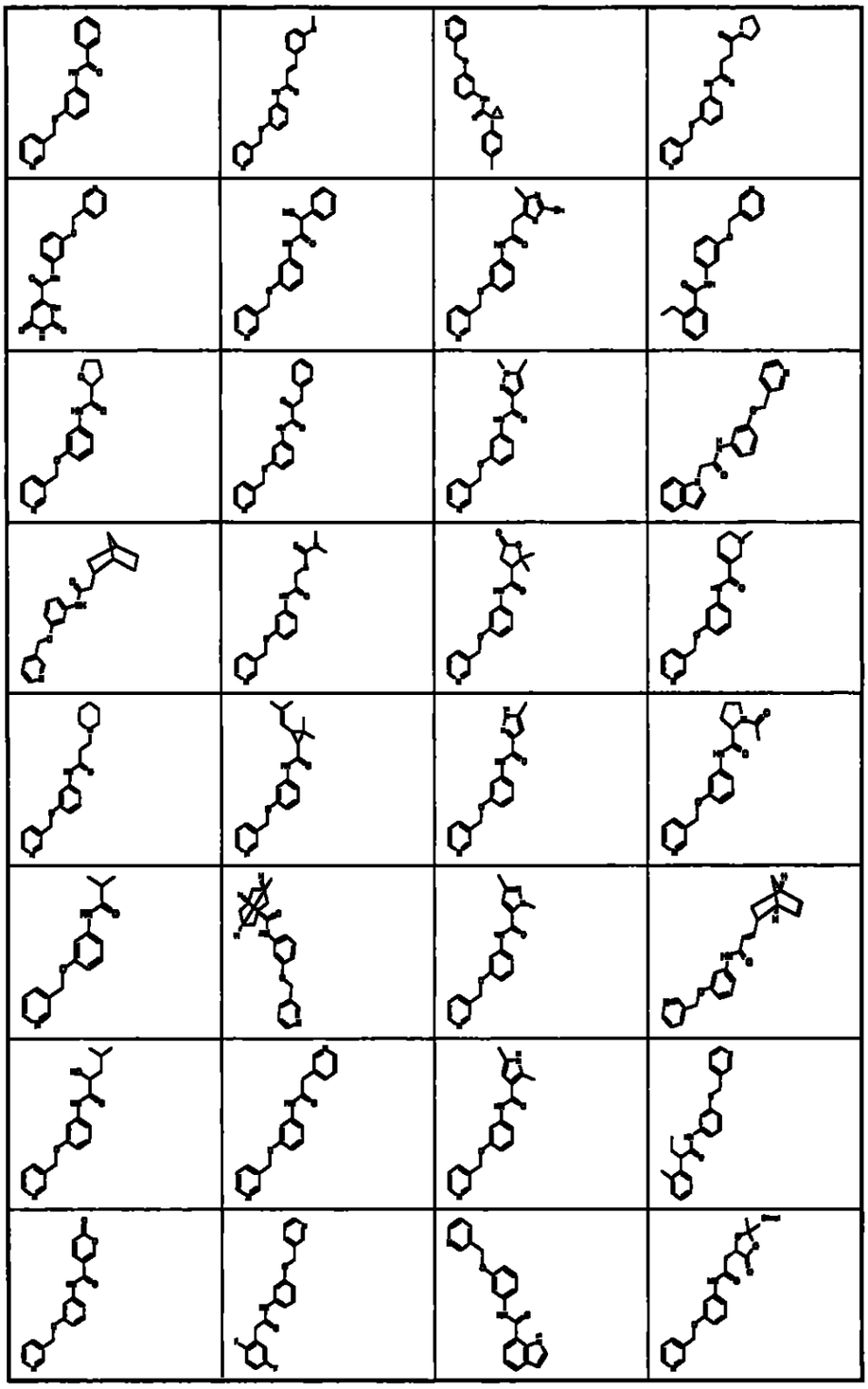
(b) A una solución de 64,5 mg (0,25 mmol) de 3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-4-il)sulfanilmetil]anilina, **V-6b**, y de 53,5 mg (0,25 mmol) de ácido 4-fenoxibenzóico en 2 mL de DMF se le agregó hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 95 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (0,03 mL, 0,25 mmol). La reacción fue agitada a 50 °C por 1 hora. Al completarse el proceso con la preparación acuosa convencional, se obtuvo *N*-{3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-4-il)sulfanilmetil]fenil}-(4-fenoxi)benzamida, **V-6**, mediante la cromatografía sobre gel de sílice: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ14,10 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,97 (d, 2H,J = 8,7 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,46 (dd, 2H,J = 7,60, 8,3 Hz), 7,31 (d, 1H,J = 7,6 Hz), 7,267 (d, 1H,J = 8,3 Hz), 7,19-7,22 (m, 2H), 7,07-7,12 (m, 3H), 4,70 (s, 2H); APCIMS *m/z* 454 $[M + H]^+$.

Ejemplo V-6c

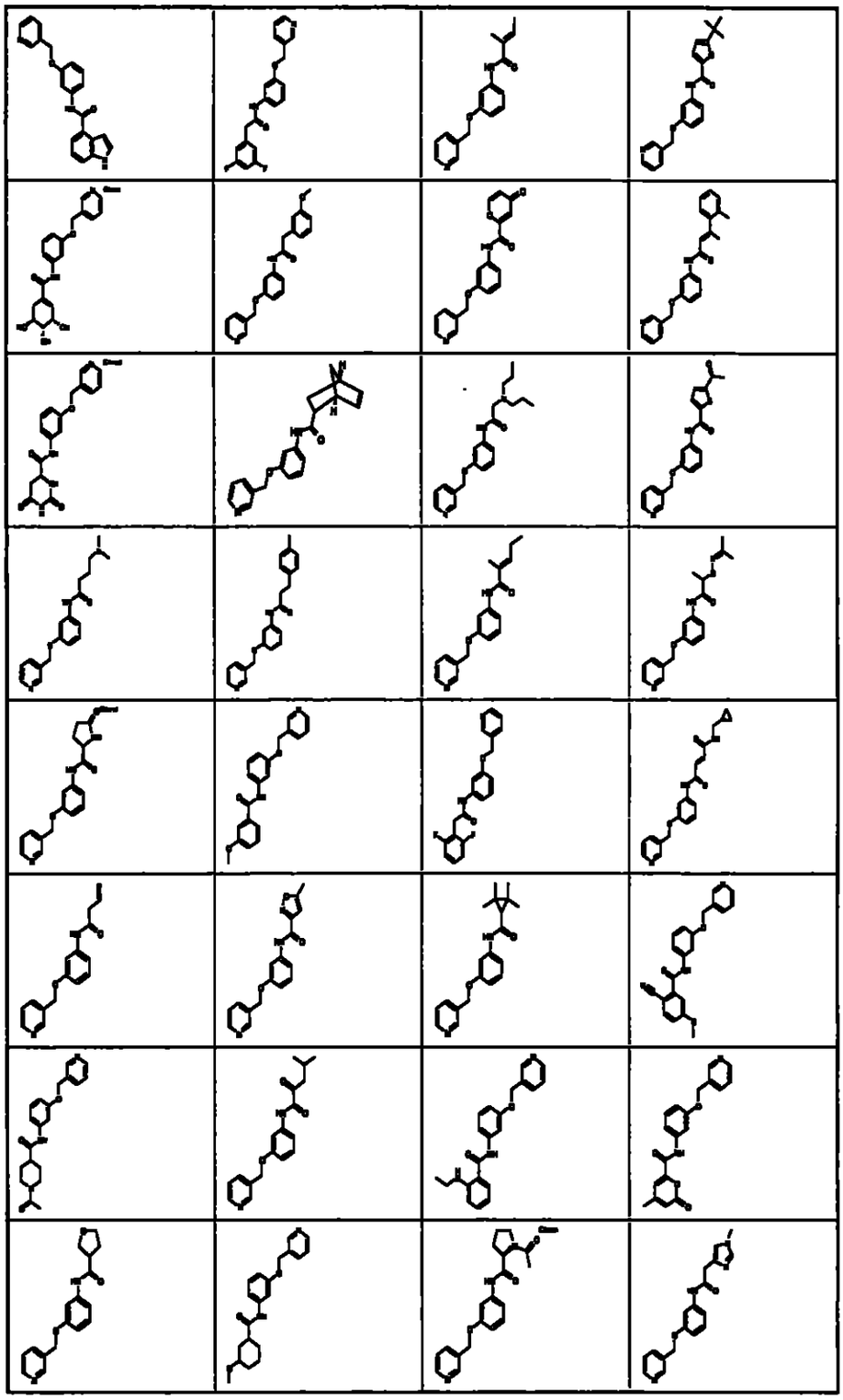
Se prepararon en DMF anhídrico 0,1 M de soluciones de diferentes ácidos, un patrón de amina, HATU, y trietilamina. A cada uno de los tubos de una serie de tubos de cultivo de 8 x 11 (10 x 75 mm) se les agregaron 105 µL (0,0105) de un ácido diferente. Posteriormente se agregaron 100 µL (0,01 mmol) de la solución de amina, 105 µL (0,0105 mmol) de la solución de trietilamina y a seguido por 105 µL (0,0105 mmol) de la solución de hexafluorofosfato de *o*-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metiluronio. Las reacciones fueron agitadas en un bloque de calentamiento a 50 °C por 3 horas. Las

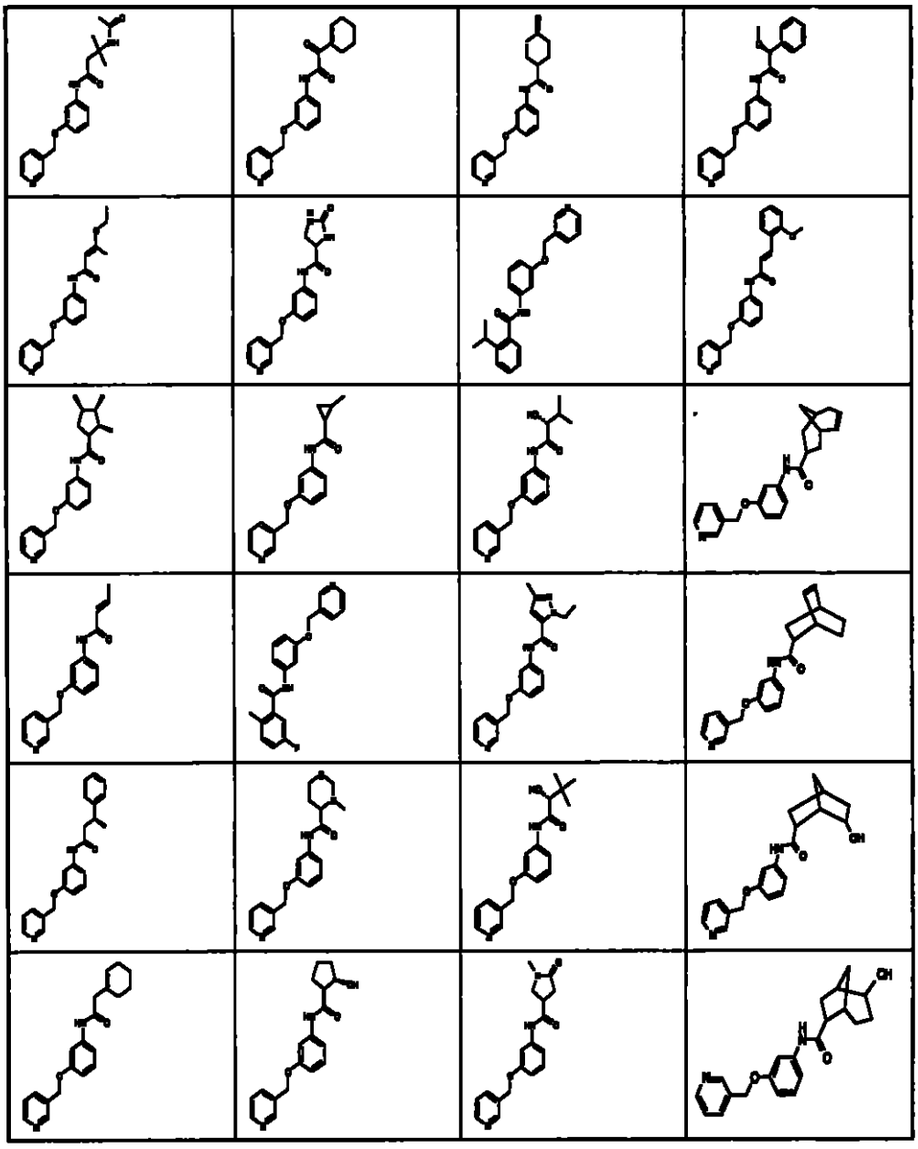
mezclas de reacción fueron transferidas a placas de 96 pocillos de 1mL con un equipo para la transferencia de líquidos. Los solventes fueron extraídos con el aparato *SpeedVac*™ y las mezclas de reacción brutas fueron disueltas nuevamente en DMSO para producir una concentración teórica final de 10 mM.

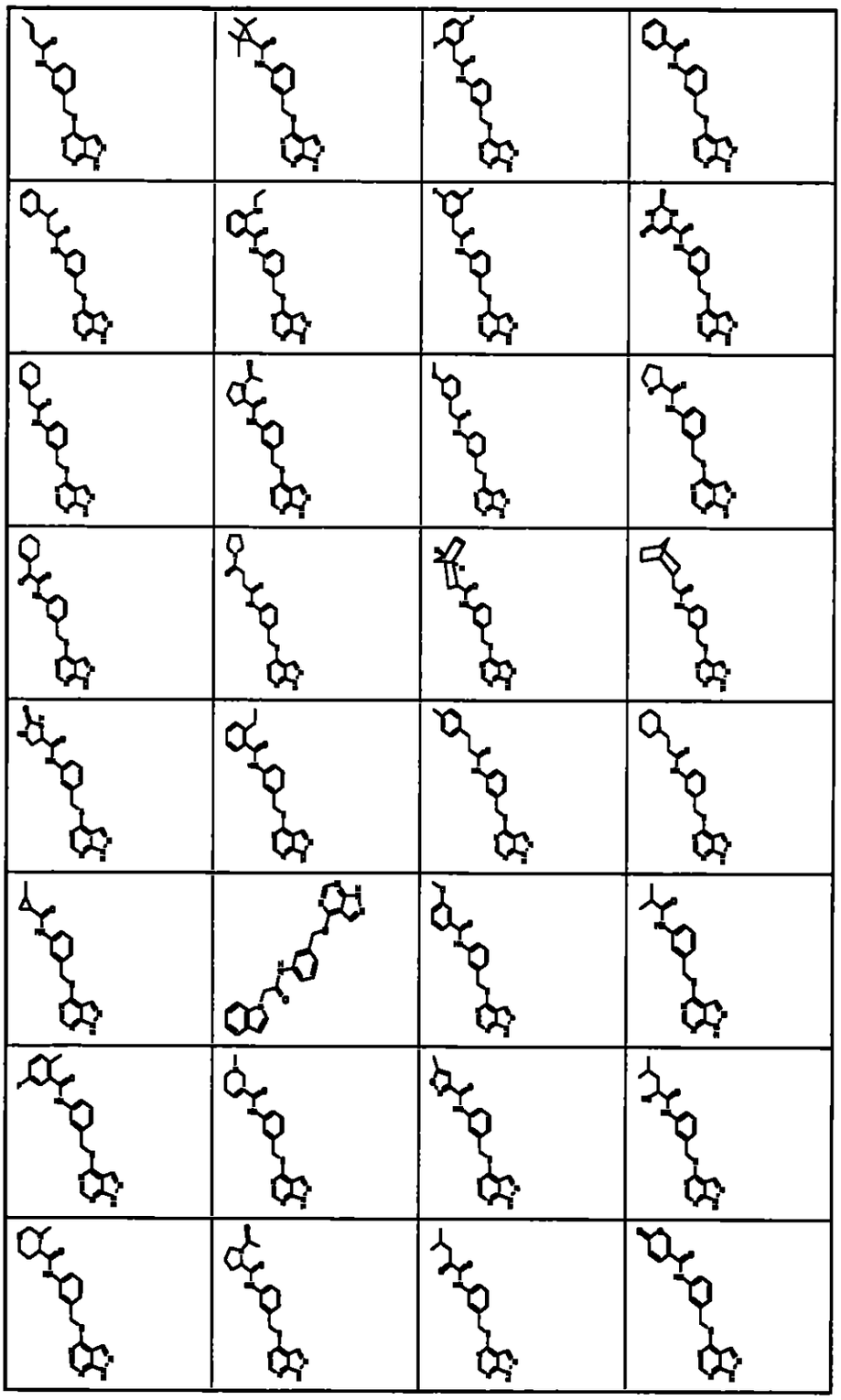
Utilizando el procedimiento mencionado arriba, se llevaron a cabo los siguientes compuestos.

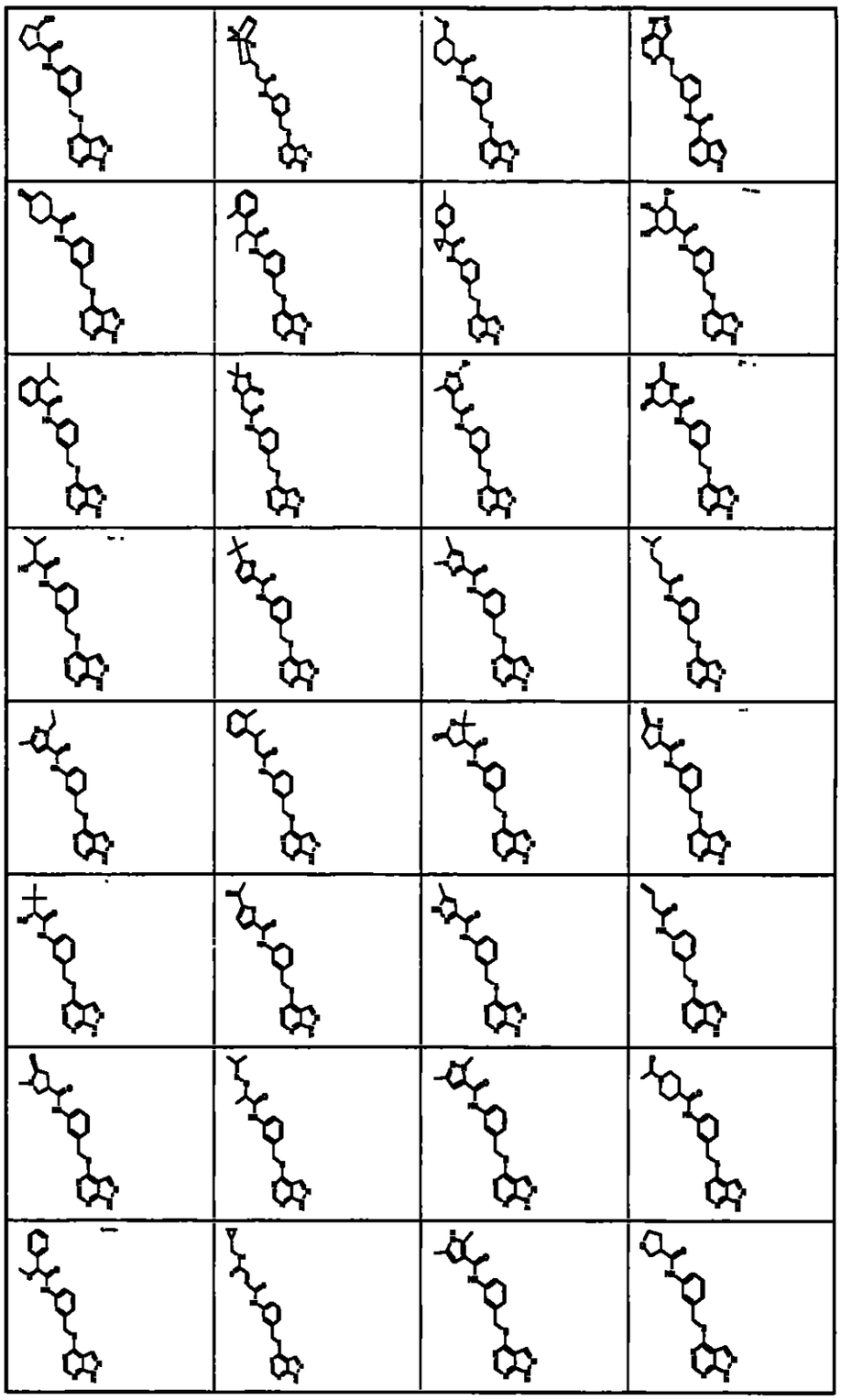


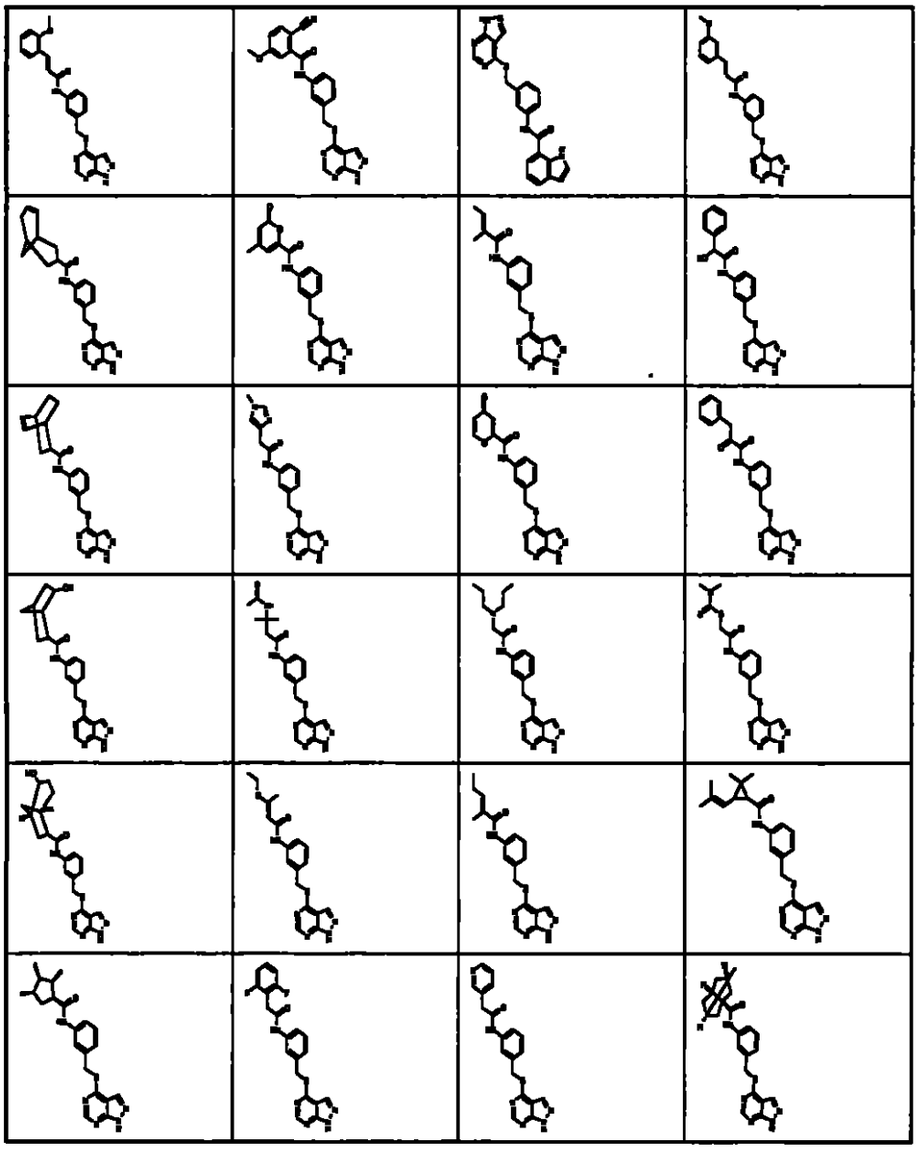
623



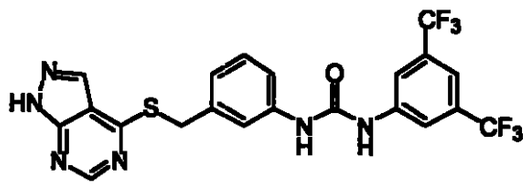








Ejemplo V-7: *N*-{3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ilsulfanil)metil]fenil}-*N'*-[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]urea



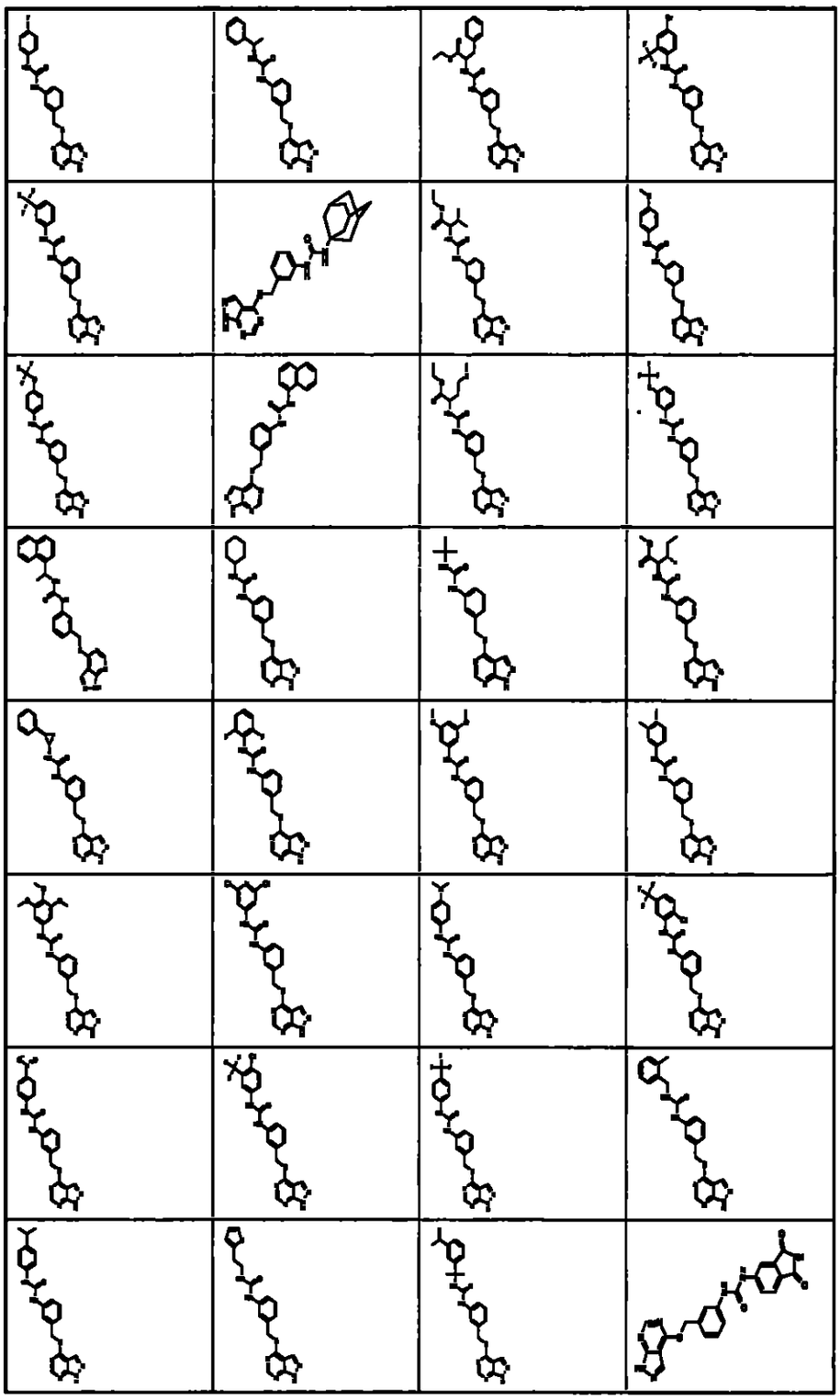
V-7

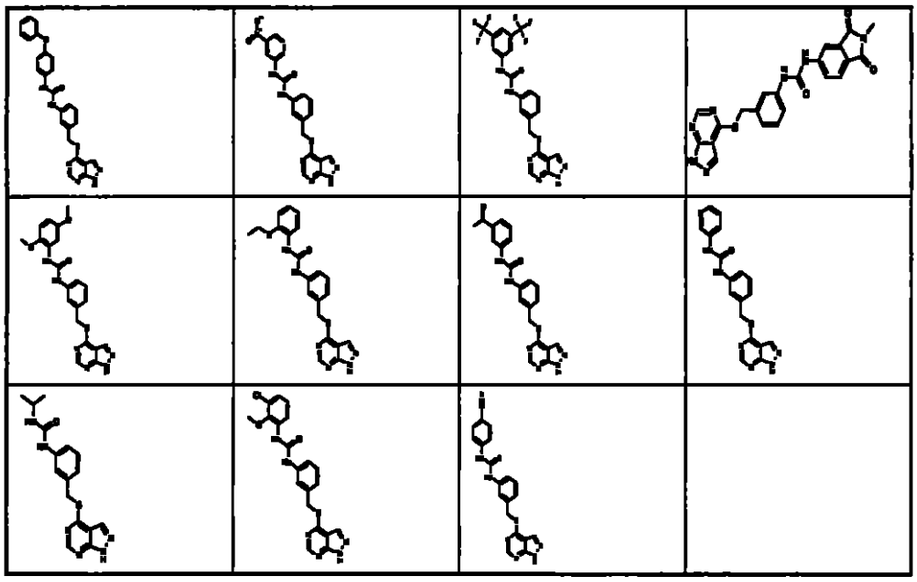
A una solución de 64,5 mg (0,25 mmol) de 3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-4-il)sulfanil-metil]anilina, **V-6b**, y de isocianato de 3,5-bis(trifluorometil)fenilo (61,2 mg, 0,25 mmol) en 2 mL de DMF se le agregaron 20 mg de $NaHCO_3$ y la reacción fue agitada a 50 °C por 1 hora. Después del proceso con la preparación acuosa convencional, la purificación mediante cromatografía de gel de sílice produjo *N*-{3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ilsulfanil)metil]fenil}-*N*-[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]urea, **V-7**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,09 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,63 (s, 2H), 7,37 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,25 (dd, 1H,J = 7,6, 8,3 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,68 (s, 2H); APCIMS *m/z* 513 $[M + H]^+$.

Ejemplo V-7a

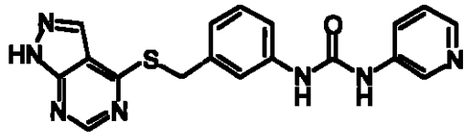
0,1 M de las soluciones del patrón de amina, HATU, y de isocianato fueron preparadas en DMF anhídrico. En cada uno de los tubos de una serie de tubos de cultivo de 8 x 11 (10 x 75 mm) se vertió un 100 µL (0,01 mmol) de la solución amina. A continuación se agregaron 100 µL (0,01 mmol) de una solución de isocianato distinta seguido por la adición de 10 mg de bicarbonato sódico. Las reacciones fueron agitadas a 50 °C por 2 horas. Las mezclas de reacción fueron transferidas utilizando un manipulador de líquidos a una placa de 96 pocillos de 1 mL. Los solventes fueron extraídos con el aparato *SpeedVac*™ y las mezclas de reacción fueron nuevamente

disueltas en DMSO para producir una concentración teórica final de 10 mM. Utilizando el procedimiento indicado arriba, se llevaron a cabo los siguientes compuestos.





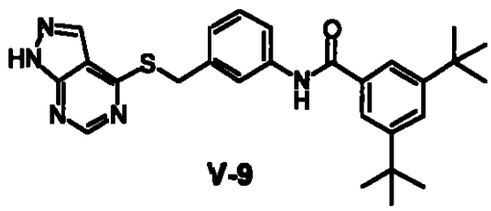
Ejemplo V-8: N-{3-[(1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil)metil]fenil}-N'-(piridin-3-il)urea



V-8

El Ejemplo V-8 fue preparado de manera similar a la detallada en el Ejemplo V-7, con la excepción de que el isocianato de 3,5-bis(trifluorometil)fenilo fue remplazado por isocianato de 3-piridilo: HPLC R_t = 7,12 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,12 (s, 1H), 8,79-8,84 (m, 3H), 8,59 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,59 (s, 1H) 7,21-7,38 (m, 3H), 7,09 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,67 (s, 2H); APCIMS *m/z* 377 $[M + H]^+$.

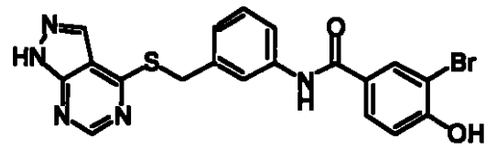
Ejemplo V-9: *N*-{3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-4-il)sulfanilmetil]fenil}-(3,5-di-*t*-butil)benzamida



V-9

El Ejemplo V-9 fue preparado de manera similar a la detallada en el Ejemplo V-6, con la excepción de que en el paso (b), el ácido 3,5-di-(*t*-butil)benzóico fue utilizado en lugar de ácido 4-fenoxibenzóico: HPLC R_t = 5,16 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,12 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,66 (d, 2H,J = 7,8 Hz), 7,60 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H,J = 7,60, 7,9 Hz), 7,22 (d, 1H,J = 7,5 Hz), 4,70 (s, 2H), 1,33 (s, 18H); APCIMS *m/z* 474 $[M + H]^+$.

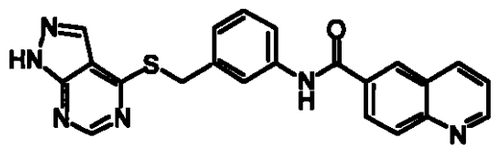
Ejemplo V-10: 3-Bromo-4-hidroxi-*N*-{3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-4-il)sulfanilmetil]fenil}-benzamida



V-10

El Ejemplo V-10 fue preparado de manera similar a la detallada en el Ejemplo V-6, con la excepción de que en el paso (b), el ácido 3-bromo-4-hidroxibenzóico fue utilizado en lugar de ácido 4-fenoxibenzóico: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,07 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,88 (s, 1H), 7,80 (dd, 1 H, *J* = 2,1, 8,1 Hz), 7,66 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,29 (dd, 1H, *J* = 7,7, 7,8 Hz), 7,18 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,01 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 4,69 (s, 2H); APCIMS *m/z* 456 $[M + H]^+$.

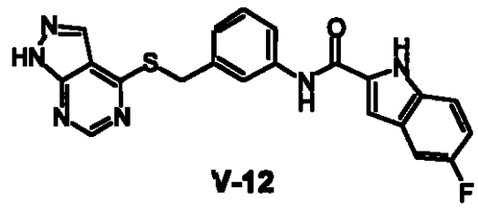
Ejemplo V-11: *N*-{3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-4-il)sulfanilmetil]fenil}-quinolina-6-carboxamida



V-11

El Ejemplo V-11 fue preparado de manera similar a la detallada en el Ejemplo V-6, con la excepción de que en el paso (b), el ácido quinolina-6-carboxílico fue utilizado en lugar de ácido 4-fenoxibenzóico: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,12 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 9,00 (dd, 1H, J = 1,5, 4,2 Hz), 8,80 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 8,52 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,30 (s, 1H), 8,23 (dd, 1H, J = 1,9, 8,7 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,64 (dd, 1 H, J = 4,5, 8,4 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 7,9, 8,0 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,05-7,12 (m, 1H), 4,72 (s, 2H); APCIMS *m/z* 413 [M + H]$^+$.

Ejemplo V-12: 5-Fluoro-*N*-{3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-4-il)sulfanilmetil]-fenil}-indol-2-carboxamida

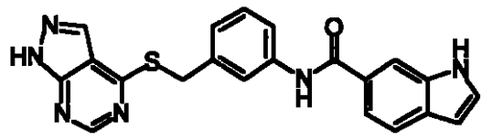


V-12

El Ejemplo V-12 fue preparado de manera similar a la detallada en el Ejemplo V-6, con la excepción de que en el paso (b), el ácido 5-fluoroindol-2-carboxílico fue utilizado en lugar de ácido 4-fenoxibenzóico: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,12 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,47 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H, J = 4,1, 4,60 Hz), 7,40 (d, 1 H, J = 1,9 Hz), 7,32 (dd, 1H, J =

7,5, 8,0 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,05-7,12 (m, 1H), 4,71 (s, 2H); APCIMS *m/z* 419 $[M + H]^+$.

Ejemplo V-13: *N*-{3-[(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-4-il)sulfanilmetil]fenil}-indol-6-carboxamida

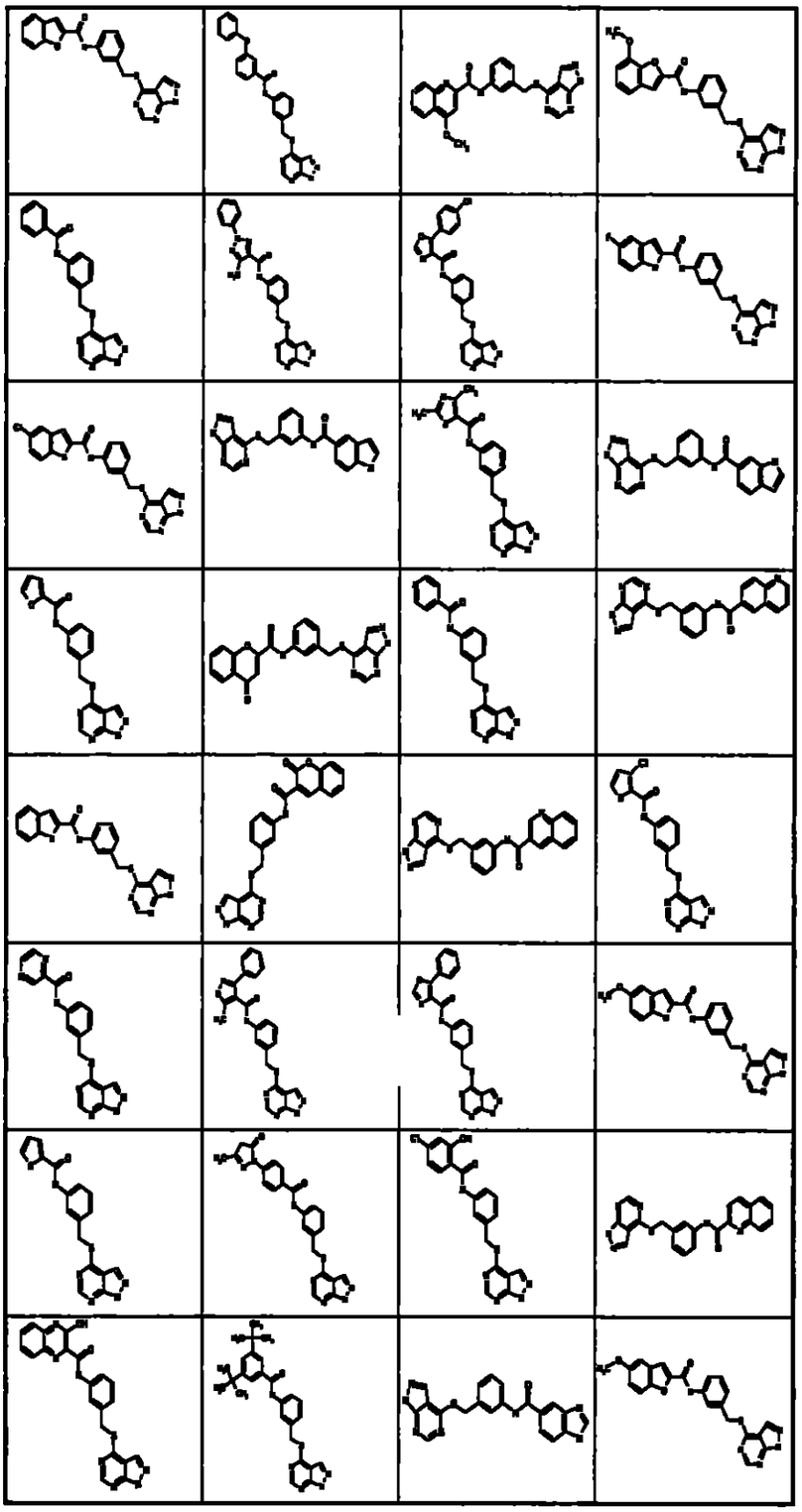


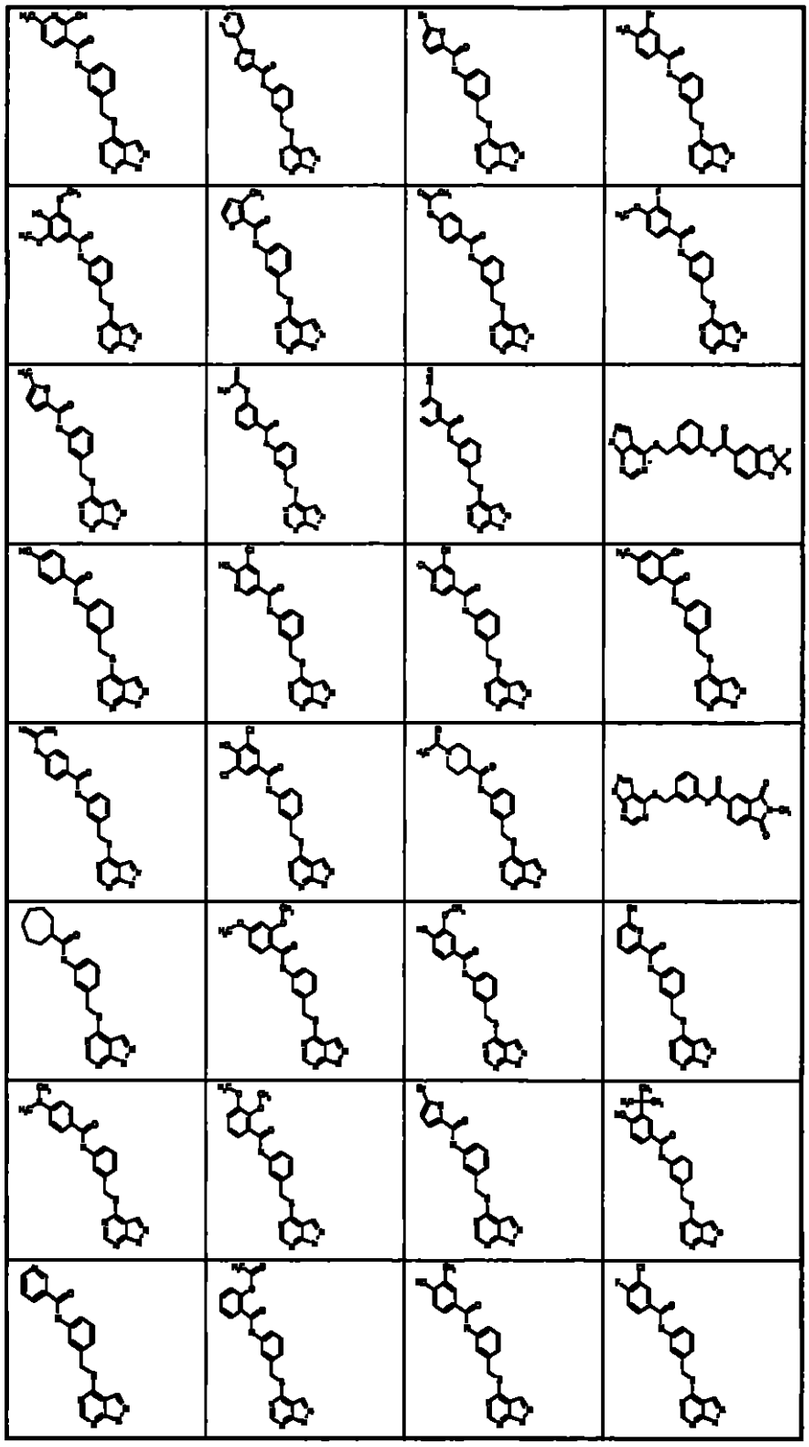
V-13

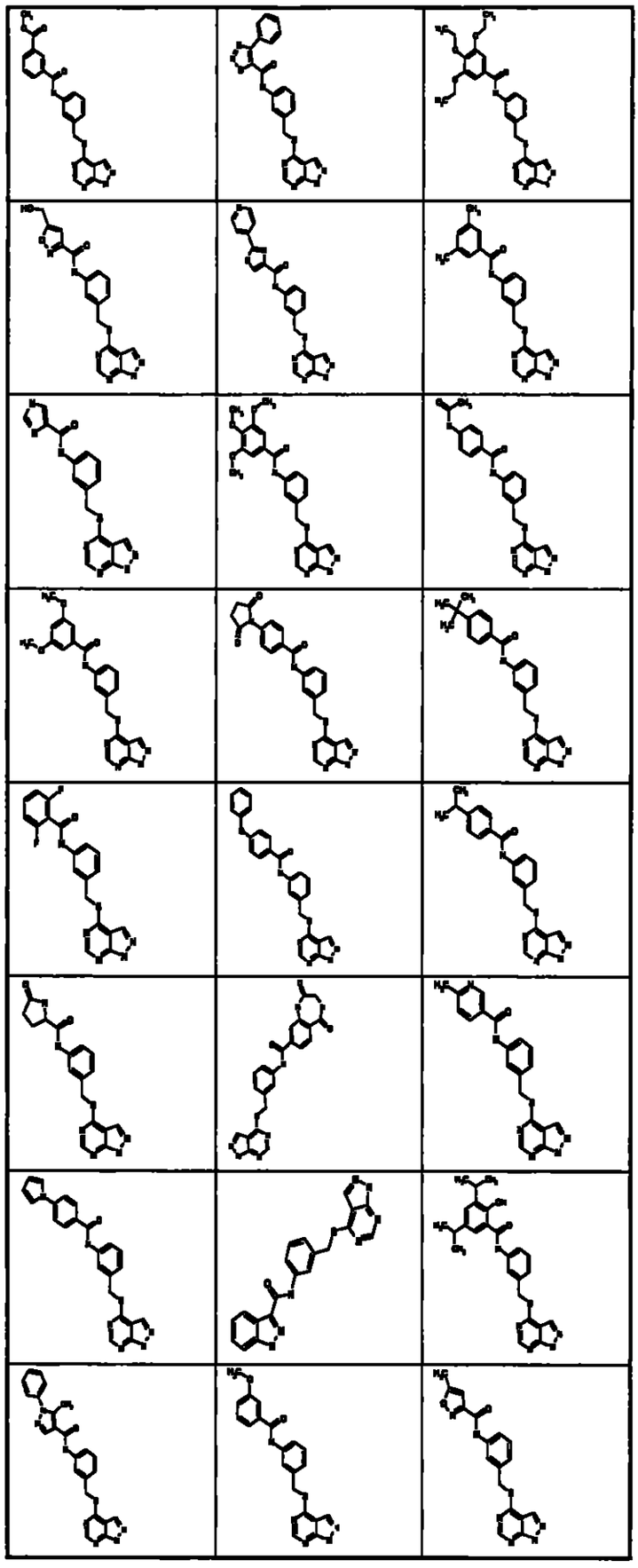
El Ejemplo V-13 fue preparado de manera similar a la detallada en el Ejemplo V-6, con la excepción de que en el paso (b), el ácido indol-6-carboxílico fue utilizado en lugar de ácido 4-fenoxibenzóico: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,12 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,62 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H, J = 7,9, 8,0 Hz), 7,18 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 7,30-6,52 (s, 1H), 4,70 (s, 2H); APCIMS *m/z* 401 $[M + H]^+$.

Ejemplo V-14

Los siguientes compuestos fueron preparados utilizando los mismos procedimientos efectuados para el Ejemplo V-6c, a excepción del empleo de distintos ácidos y aminas, los cuales rindieron los productos indicados abajo (en donde por conveniencia, y en la manera aceptada en el campo, no todos los átomos de hidrógeno han sido claramente indicados para cada uno de los átomos de carbono y/o de nitrógeno).



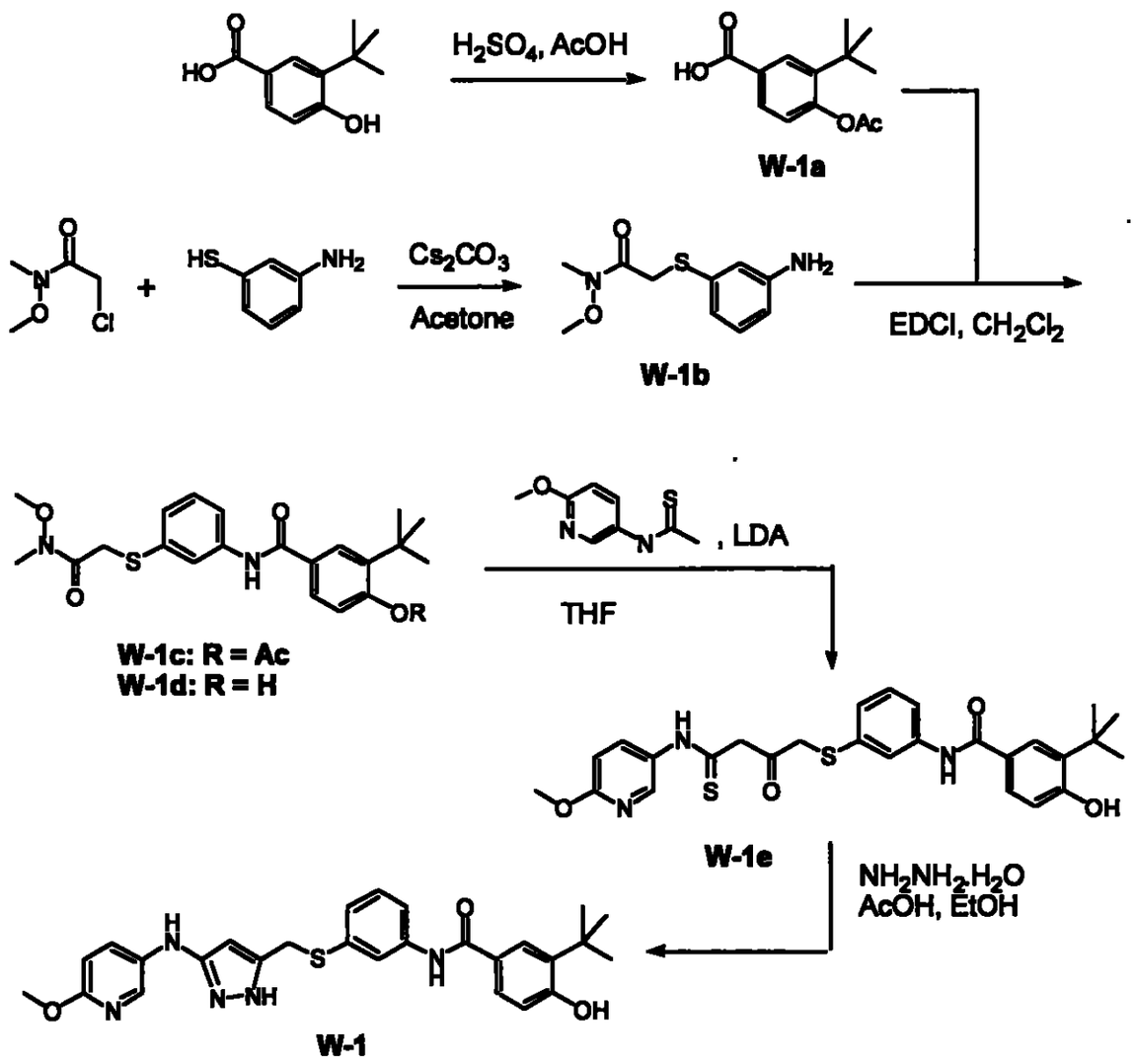




Ejemplo V 15: (R/S)-2-(2-metilfenil)-N-{3-[(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil)metil}fenil}butanamida

El ejemplo V-15 se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo V-6, excepto que se utilizó el ácido 3-(o-tolil)-butírico en lugar del ácido 4-fenoxibenzóico en el paso (b): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.08 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50-7.48 (d, 1H, J = 8.31 Hz), 7.40-7.37 (dd, 1H, J = 2.08, 8.31 Hz), 7.25-7.20 (d, 1H, J = 7.74, 7.93 Hz), 7.16-7.09 (m, 4H), 4.64 (s, 2H), 3.76-3.72 (dd, 1H, J = 5.48, 5.67 Hz), 2.38 (s, 3H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.63-1.60 (m, 1H), 0.90-0.80 (t, 3H, J = 7.18, 7.37 Hz); APCIMS m/z 418 $[M + H]^+$.

Ejemplo W-1: 3-*t*-Butil-4-hidroxi-N-{3-[5-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-2 H-pirazol-3-ilmetilsulfanil]-fenil}-benzamida.



(a) Una solución de ácido 3-*t*-butil-4-hidroxi-benzóico (1,0 g, 5,2 mmol, 1,0 eq) en anhídrido acético (5,0 mL) fue tratada con ácido sulfúrico concentrado (0,03 mL, 0,5 mmol, 0,1 eq). La mezcla de reacción transparente fue calentada hasta llegar a los 90 °C. Al cabo de 18 horas, la solución resultante de color negro fue concentrada bajo presión reducida y a continuación fue tratada con 1,0 M de ácido clorhídrico (100 mL). La capa acuosa se extrajo con el acetato de etilo (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (50 mL) y con salmuera (50 mL), y fueron secados

690 24

en presencia de sulfato magnésico, posteriormente fueron filtrados y finalmente concentrados bajo presión reducida para producir un sólido marrón (1,2 g). El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía radial sobre gel de sílice utilizando un 10-20% de acetato de etilo/ciclohexano con un 0,1% de ácido acético para producir, en forma de un sólido blanco, ácido 4-acetoxi-3-*t*-butil-benzóico, W-1a (309 mg, 26%): mp 123-125 °C.; TLC Rf = 0,6 (20% acetato de etilo/ciclohexano con un 0,1% de ácido acético); IR (KBr) 3418 (br), 1789, 1766 cm-1; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,12 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,06 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 2,39 (s, 3H), 1,36 (S, 9H).

(b). Una suspensión de 3-mercaptoanilina (1,00 mL, 9,42 mmol), 2-cloro-N-metoxi-N-metil-acetamida y de carbonato de cesio (6,12g, 18,84 mmol) en 5 mL de acetona fue agitada durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre el acetato de etilo (30 mL) y el carbonato sódico saturado (2 x 50 mL) y la capa orgánica se concentró hasta secarse produciendo un aceite color ámbar. La purificación mediante la cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo (1:1) proporcionó, en forma de un aceite claro, 1,57g (56%) de 2-(3-aminofenilsulfanil)-N-metoxi-N-metil-acetamida, W-1b. HPLC R_t =5,85 min; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 (s, 1H), 7,08 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,84-6,82 (m, 2H), 6,54 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 3,82 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,22 (s, 3H).

(c) A una solución de 0,24 g (0,81 mmol) de 2-(3-amino-fenilsulfanil)-N-metoxi-N-metil-acetamida, W-1b, en diclorometano (3 mL) se le agregaron 0,18 g (0,89 mmol) de ácido 3-*t*-butil-4-acetoxi-benzóico, W-1b, y EDC (0,18 g, 0,97 mmol). Al cabo de 18 horas, se repartió la reacción entre el acetato de etilo (30 mL) y el bicarbonato sódico saturado (2 x 20 mL) y se lavó con 1N HCl (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó en presencia de

691 672

sulfato sódico y fue concentrada para producir un aceite amarillo, el cual fue purificado mediante la cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente, hexano/acetato de etilo (1:1) para proporcionar en forma de un aceite sin color, 4-acetoxi-3-*t* -butil-N-{3-[(metoxi-metil-carbamoil)-metilsulfanil]-fenil}benzamida, **W-1c**, 0,31 g (86%). HPLC R_t =13,65 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (br s, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,75 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,28-7,15 (m, 2H), 7,03 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,30 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,36 (s, 3h), 1,36 (s, 9H).

LCESI: Calculado para $C_{23}H_{28}N_2O_5S$ ($M+H^+$): 445, Encontrado: 445.

(d). A una solución de 0,30 g (0,68 mmol) de 4-acetoxi-3-*t*-Butil-N-{3-[(metoxi-metil-carbamoil)-metilsulfanil]-fenil}benzamida, **W-1c**, en 7 mL de metanol/acetona/agua (1:5:1) se le agregó carbonato potásico (0,55g, 1,35 mmol). La mezcla de reacción fue agitada por 1 hora a temperatura ambiente y después se repartió entre 1N HCl (2 x 20 mL) y acetato de etilo (30 mL). El producto orgánico fue secado en presencia de sulfato sódico y concentrado para producir un aceite amarillo. La trituración con éter dietílico (2 x 5 mL) produjo, en forma de un sólido blanco, 0,22 g (81%) de 3-*t* -butil-4-hidroxi-N-{3-[(metoxi-metil-carbamoil)-metilsulfanil]-fenil}benzamida, **W-1d**: HPLC Rt =13,12 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, 1H, J = 2,1Hz), 8,00 (br s, 1H), 7,85 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,74 (d, 1H, 7,8 Hz), 7,49 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,13 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 1,64 (s, 9H).

LCESI: Calculado para $C_{21}H_{26}N_2O_4S$ ($M+H^+$): 403, Encontrado: 403.

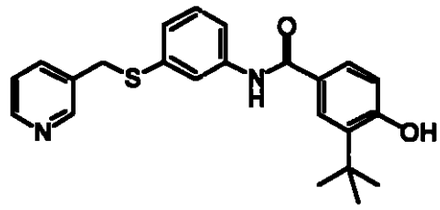
(e). A una solución de 0,24 g (1,31 mmol) de N-(6-metoxi-piridin-3-il)-tioacetamida en THF anhídrico (5 mL) a –78 °C se le fue agregando por gotas, 1,32 mL (2,64 mmol) de

LDA (2,0 M en THF). La mezcla de reacción fue agitada por 0,25 hora a -78 °C, posteriormente fue calentada durante 1 hora hasta llegar a 0°C, y después se volvió a enfriar a –78 °C. A la solución resultante se le fue agregando por gotas, durante un período de 5 minutos, una solución de 0,17 g (0,41 mmol) de 3-*t* -butil-4-hidroxi-N-{3-[(metoxi-metil-carbamoil)-metilsulfanil]-fenil}benzamida, **W-1d**, en 5 mL de THF. Al cabo de 1 hora a 0 °C, la reacción fue enfriada rápidamente con metanol/ácido acético (0,5 mL:0,5 mL) y a continuación se repartió entre 30 mL de acetato de etilo y carbonato sódico saturado (2 x 20 mL). La capa orgánica fue concentrada para producir un aceite amarillo, el cual fue purificado mediante la cromatografía sobre gel de sílice (1:1 hexano/acetato de etilo) para proporcionar, en forma de una espuma amarilla pálida, 0,22 g (96 %) de 3-*t*- Butil-4-hidroxi-N-{3-[3-(6-metoxi-piridin-3-iltiocarbamoil)-2-oxo-propilsulfanil]-fenil}benzamida, **W-1e**: HPLC Rt =13,12 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23-8,18 (m, 1H), 8,08-7,98 (m, 2H), 7,86-7,70 (m, 2H), 7,58-7,40 (m, 2H), 7,28-7,15 (m, 2H), 6,82-6,68 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 2,74 (s, 2H). 1,36 (s, 9H). LCESI: Calculado para $C_{27}H_{29}N_3O_4S_2$ ($M+H^+$): 524, Encontrado: 524.

(f) A una solución de 0,18 g (0,33 mmol) de 3-*t*- butil-4-hidroxi-N-{3-[3-(6-metoxi-piridin-3-iltiocarbamoil)-2-oxo-propilsulfanil]-fenil}-benzamida, **W-1e**, en etanol (2 mL) se le agregó monohidrato de hidrazina (0,25 mL, 0,50 mmol) y ácido acético (0,025 mL, 0,28 mL). Después de 2 horas, la solución de reacción fue concentrada y el residuo fue purificado mediante la cromatografía (4:1 hexano:acetato de etilo) para proporcionar 0,11 g (62%) de 3-*t* -Butil-4-hidroxi-N-{3-[5-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-2H-pirazol-3-ilmetilsulfanil]-fenil}-benzamida, **W-1**: HPLC Rt = 13,65 min.; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (br s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H, J =8,4, 2,4

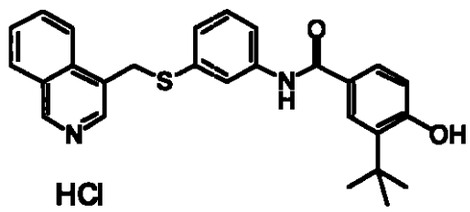
Hz), 7,44 (br s, 1H), 7,17 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,71 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,55 (d, 1H J = 8,7 Hz), 5,64 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,33 (s, 9H); LCESI: Calculado para $C_{27}H_{29}N_5O_3S$ ($M+H^+$): 504, Encontrado: 504. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{29}N_5O_3S$•0,3 CH_2Cl_2: C, 61,97; H, 5,64; N, 13,24. Encontrado C, 61,78; H, 5,67; N, 13,16.

Ejemplo W-2: 3-*t*-Butil-4-hidroxi-*N*-[3-(piridin-3-ilmetilsulfanil)-fenil]-benzamida



El Ejemplo W-2 fue preparado de manera similar a la detallada para la preparación del intermedio 3-*t* -butil-4-hidroxi-N-{3-[(metoxi-metil-carbamoil)-metilsulfanil]-fenil}benzamida, **W-1d**, en el ejemplo W-1, con la excepción de que en el paso (b), se utilizó el clorhidrato de cloruro de 3-picolilo en lugar del 2-cloro-N-metoxi-N-metil-acetamida: mp 95-100 °C; HPLC R_t = 14,0 min.; TLC R_f = 0,5 (5% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,15 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,88 (s, 1H), 7,84-7,72 (m, 3H), 7,64 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,10 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,32 (s, 2H), 1,46 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 393 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{23}H_{24}N_2O_2S$ • 0,5 MTBE: C, 72,63; H, 7,16; N, 6,22; S, 7,12. Encontrado: C, 70,40; H, 6,86; N, 6,44; S, 7,17.

Ejemplo W-3: 3-*t*-Butil-4-hidroxi-*N*-[3-(isoquinolin-4-ilmetilsulfanil)-fenil]-benzamida

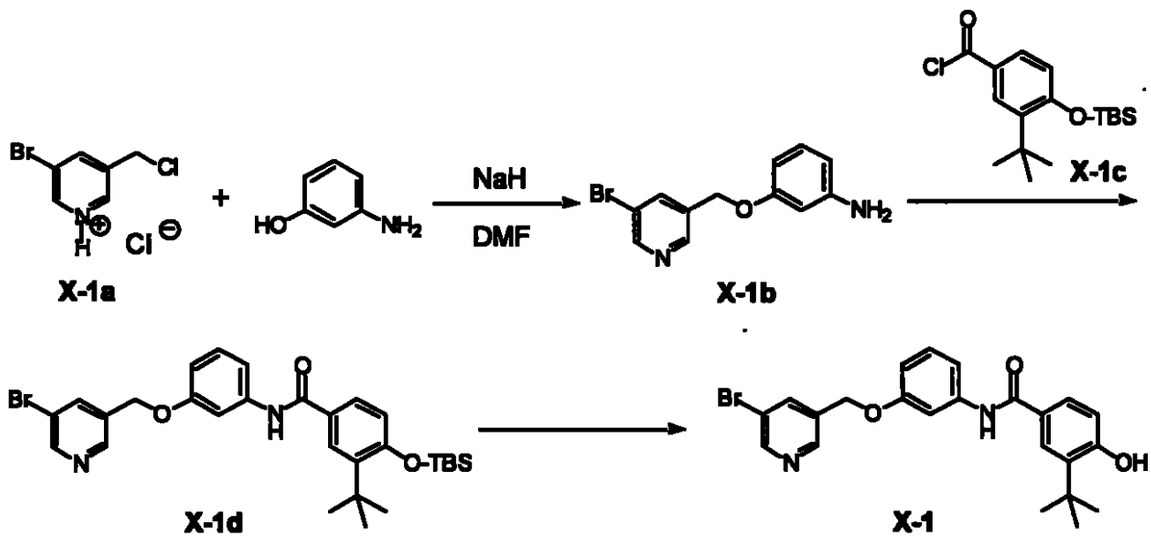


HCl

El Ejemplo W-3, el cual fue aislado al igual que la sal de clorhidrato según se describe en el Ejemplo K-2, fue preparado de manera similar a la detallada para la preparación del intermedio 3-*t* -butil-4-hidroxi-N-{3-[(metoxi-metil-carbamoil)-metilsulfanil]-fenil}-benzamida, W-1d, en el ejemplo W-1, con la excepción de que en el paso (b), se utilizó clorhidrato de

4-clorometilisoquinolina, K-1e, en lugar de 2-cloro-N-metoxi-N-metil-acetamida: mp 205-210 °C; HPLC R_t = 15,2 min.; TLC R_f = 0,4 (5% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,66-8,59 (m, 3H), 8,32 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 8,11 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,41 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,95 (s, 2H), 1,52 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 443 [M + H]$^+$. Calculado analíticamente para $C_{27}H_{26}N_2O_2S \cdot HCl \cdot 0{,}2\ H_2O$: C, 66,45; H, 5,78; N, 5,743; S, 6,54. Encontrado: C, 66,20; H, 6,23; N, 5,37; S, 6,13.

Ejemplo X-1: *N*-[3-(5-Bromo-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-*t*-butil-4-hidroxi-benzamida



(a) A una solución de 156 mg (1,43 mmol) de 3-aminofenol en DMF a 0 °C se le agregaron 115 mg (2,86 mmol) de una dispersión de 60% de hidruro sódico en aceite mineral. Después de 45 minutos, se le agregó una suspensión de 380 mg (1,57 mmol) de clorhidrato de 5-bromo-3-clorometilpiridina, X-1a, la cual había sido preparada de acuerdo al procedimiento detallado en el paso (c) del Ejemplo K-1, con 5-bromo-3-(hidroximetil)piridina (Hamel, P. et al., *J. Med. Chem.*, 40, 2866-2875 (1997)), en DMF. Se dejó que la reacción lentamente se fuera calentando hasta llegar a temperatura ambiente por más de 3 horas y a continuación se repartió entre MTBE y cloruro amónico acuoso saturado. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada en presencia de $MgSO_4$, y concentrada. El residuo fue purificado mediante la cromatografía radial con un gradiente de 0 para un 1% de metanol en un 40 % de acetato de etilo/ciclohexano para producir en forma de un aceite transparente, 318 mg de 3-(5-bromo-piridin-3-ilmetoxi)anilina, X-1b: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,64

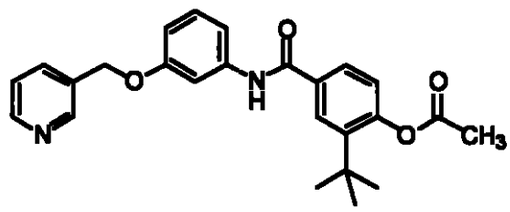
(d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,10 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 6,91 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,17-6,22 (m, 3H), 5,10 (br s, 2H), 5,06 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 279/281 $[M + H]^+$.

(b) A una solución de 280 mg (1,0 mmol) de 3-(5-bromo-piridin-3-ilmetoxi)anilina, **X-1b**, en diclorometano (10 mL) se le agregaron consecutivamente 326 mg (1,0 mmol) de cloruro de 3-*t*-butil-4-(*t*-butil-dimetilsilaniloxi)-benzoilo, **X-1c**, (Trova, M. P. et al., *J. Med. Chem.*, 36, 580-590 (1993)) y trietilamina (0,15 mL, 1,1 mmol). La solución transparente resultante fue agitada durante 18 horas a temperatura ambiente y posteriormente el solvente se extrajo bajo presión reducida. La mezcla de reacción fue tratada con un 5% de bicarbonato sódico (100 mL) y fue extraída con un 10% de isopropanol/cloroformo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (50 mL), secados en presencia de sulfato magnésico, filtrados, y posteriormente concentrados bajo presión reducida para producir un sólido blancuzco (569 mg). El producto bruto se purificó mediante la cromatografía radial sobre gel de sílice utilizando 1-2% de metanol/diclorometano para producir, en forma de un sólido blanco, *N*-[3-(5-bromo-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-*t*-butil-4-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-benzamida, **X-1d**, (456 mg, 80%): HPLC R_t = 20,6 min.; TLC R_f = 0,8 (4% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,53-8,51 (m, 2H), 8,00 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,56 (dd, 1H, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,41 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,09 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,60 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 5,00 (s, 2H), 1,23 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,20 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 569/571 $[M + H]^+$.

(c) A una solución de 100 mg (0,18 mmol) de *N*-[3-(5-bromo-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-*t*-butil-4-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-benzamida, **X-1d**, en THF (7 mL) a 0 °C se le

agregaron 1,0 M de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (0,27 mL, 0,27 mmol). La mezcla de reacción de color ligeramente amarillo fue llevada a temperatura ambiente durante varias horas y a continuación fue agitada durante 15 horas adicionales. La mezcla de reacción de apariencia turbia fue concentrada bajo presión reducida produciendo de esta manera un aceite transparente. Se purificó el producto bruto mediante la cromatografía radial sobre gel de sílice utilizando un 2-4% de metanol/diclorometano para producir en forma de un sólido blanco, *N*-[3-(5-bromo-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-*t*-butil-4-hidroxi-benzamida, **X-1**, (75 mg, 91%): mp 105-111 °C; HPLC R_t = 14,7 min.; TLC R_f = 0,4 (4% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,74-8,72 (m, 2H), 8,21 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,61 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,29 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,79 (dd, 1H, J = 7,8, 2,1 Hz), 5,20 (s, 2H), 1,43 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 166,1, 159,5, 158,4, 150,1, 147,9, 141,2, 138,3, 135,4, 135,3, 129,7, 127,2, 127,1, 125,4, 120,5, 115,9, 113,5, 109,9, 107,2, 66,3, 34,8, 29,5; MS (ESI) *m/z* 455/457 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{23}H_{23}BrN_2O_3$: C, 60,67; H, 5,09; Br, 17,55; N, 6,15. Encontrado: C, 60,63; H, 5,24; Br, 17,69; N, 6,01.

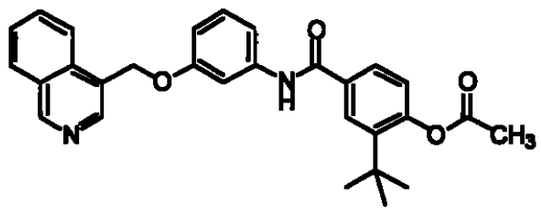
Ejemplo X-2: 4-Acetoxi-3-*t*-butil-*N*-[3-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-benzamida



El Ejemplo X-2 fue preparado a partir de 3-(piridin-3-ilmetoxi)anilina, **X-2a**, preparado de clorhidrato de 3-picolilcloruro y de 3-hidroxianilina según se describe en el paso (a)

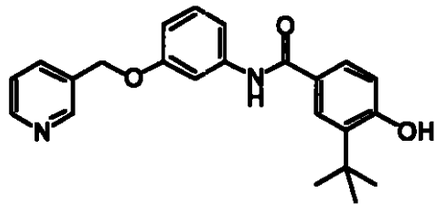
del Ejemplo X-1, y de ácido 4-acetoxi-3-*t*-butilbenzóico, **W-1a**, de acuerdo al procedimiento detallado en el paso (c) del Ejemplo W-1: mp 58-62 °C; HPLC R_t = 14,4 min.; TLC R_f = 0,3 (4% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 7,91-7,80 (m, 3H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,46-7,21 (m, 4H), 6,81-6,78 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,36 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 419 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{25}H_{26}N_2O_4 \cdot 0{,}4\ H_2O$: C, 70,53; H, 6,35; N, 6,58. Encontrado: C, 70,87; H, 6,28; N, 6,59.

Ejemplo X-3: 4-Acetoxi-3-*t*-butil-*N*-[3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-benzamida



El Ejemplo X-3 fue preparado a partir de 3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)anilina, preparado de clorhidrato de 4-clorometilisoquinolina, **K-1c**, y de 3-hidroxianilina según se describe en el paso (a) del Ejemplo X-1, y del ácido 4-acetoxi-3-*t*-butilbenzóico, **W-1a**, de acuerdo al procedimiento detallado en el paso (c) del Ejemplo W-1: mp 83-86 °C; HPLC R_t = 15,6 min.; TLC R_f = 0,3 (1% metanol/ diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,91-7,73 (m, 4H), 6,60 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,30 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,90 (dd, 1H, J = 7,6, 2,2 Hz), 5,56 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 469 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{29}H_{28}N_2O_4 \cdot 0{,}2\ H_2O$: C, 73,77; H, 6,06; N, 5,93. Encontrado: C, 73,46; H, 6,38; N, 5,82.

Ejemplo X-4: 3-*t*-Butil-4-hidroxi-*N*-[3-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-benzamida

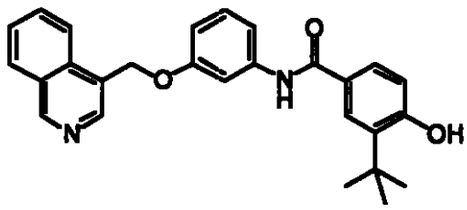


El Ejemplo X-4 fue preparado de 4-acetoxi-3-*t*-butil-*N*-[3-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-benzamida, **X-2**, de manera similar a la detallada en el paso (d) del Ejemplo W-1: mp 104-107 °C; HPLC R_t = 13,6 min; TLC R_f = 0,5 (5% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,07 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,24 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,77-6,74 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 1,40 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 166,1, 159,5, 158,6, 149,5, 149,4, 141,2, 136,0, 135,4, 133,0, 130,0, 127,2, 127,1, 125,4, 124,0, 115,9, 113,3, 109,9, 107,2, 67,2, 34,5, 29,5; MS (ESI) *m/z* 375 [M - H]$^-$.

Calculado analíticamente para $C_{23}H_{24}N_2O_3$ • 0,5 MTBE: C, 72,83; H, 7,19; N, 6,66.

Encontrado: C, 72,61; H, 7,12; N, 6,66.

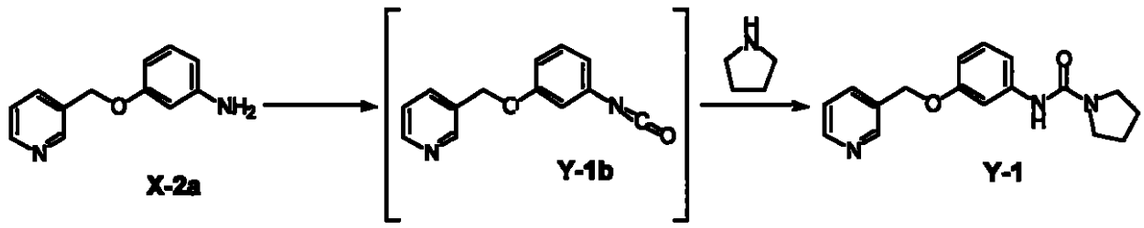
Ejemplo X-5: 3-*t*-Butil-4-hidroxi-*N*-[3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)-fenil]-benzamida



El Ejemplo X-5 fue preparado de 4-acetoxi-3-*t*-butil-*N*-[3-(isoquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-benzamida, **X-3**, de manera similar a la detallada en el paso (d) del Ejemplo W-1: HPLC R_t = 14,8 min; TLC R_f = 0,4 (4% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,09 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,13

(d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,90-8,86 (m, 1H), 7,78-7,59 (m, 4H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,26 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,85 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 5,54 (s, 2H), 1,38 (s, 9H); HRMS (FAB) calculado para $C_{27}H_{26}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 427,2022, encontrado 427,2020.

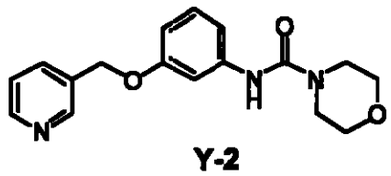
Ejemplo Y-1: 1-[3-(piridin-3-ilmetoxi)fenilcarbamoil]pirrolidina



Una solución de 100 mg (0,50 mmol) de 3-(piridin-3-ilmetoxi)anilina, **X-2a**, y de 0,076 mL (0,55 mmol) de trietilamina en 2 mL de diclorometano fue agregada por gotas a una solución de trifosgeno (54 mg, 0,18 mmol) en 2 mL de diclorometano. Después de 20 minutos, se le agregó a la mezcla de reacción una solución de pirrolidina (0,042 mL) y de trietilamina (0,076 mL) en 2 mL de diclorometano. Al cabo de 2 horas, la reacción se repartió entre el diclorometano y un 5% de bicarbonato sódico acuoso. A continuación la capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, y secada en presencia de $MgSO_4$ y finalmente concentrada. El residuo fue purificado mediante la cromatografía radial utilizando un gradiente de 0 para un 2% de metanol en 1:1 acetato de etilo:ciclohexano para producir, en forma de un sólido blanco, 81 mg (55%) de 1-[3-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilcarbamoil]pirrolidina, **Y-1**: mp 138-140 °C; HPLC R_t = 9,7 min.; TLC R_f = 0,3 (5% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,54 (dd, 1H, J = 4,7, 1,5 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,35-7,34 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 6,61-6,58 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,40-3,31 (m, 4H), 1,87-1,83 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 158,5, 154,1, 149,4, 149,3, 142,3, 135,9,

133,1, 129,4, 123,9, 112,4, 108,0, 106,3, 67,1, 46,0, 25,4; MS (ESI) *m/z* 298 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{17}H_{19}N_3O_2$: C, 68,67; H, 6,44; N, 14,13. Encontrado: C, 68,41; H, 6,50; N, 13,89.

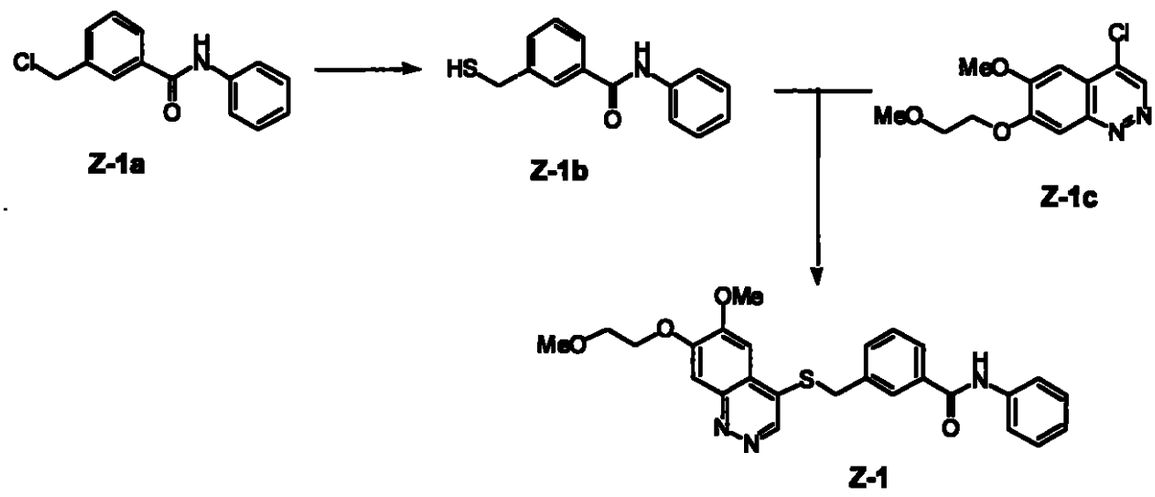
Ejemplo Y-2: 4-[3-(piridin-3-ilmetoxi)fenilcarbamoil]morfolina



Y-2

El Ejemplo Y-2 fue preparado de manera similar a la detallada en el Ejemplo Y-1, con la excepción de que se utilizó morfolina en lugar de pirrolidina: mp 58-62 °C; HPLC R_t = 8,7 min.; TLC R_f = 0,3 (5% metanol/cloruro de metileno); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,84 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz), 8,63 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,16 (t, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,07 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 6,65-6,63 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,60 (t, 4H, *J* = 4,5 Hz), 3,42 (t, 4H, *J* = 4,5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 157,7, 155,0, 143,8, 141,9, 141,1, 136,9, 129,2, 126,8, 112,6, 108,0, 106,2, 66,0, 65,4, 44,2; MS (ESI) *m/z* 314 $[M + H]^+$. Calculado analíticamente para $C_{17}H_{19}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 0{,}3\ H_2O$: C, 57,48; H, 5,85; Cl, 9,98; N, 11,83. Encontrado: C, 57,05; H, 5,83; Cl, 9,99; N, 11,50.

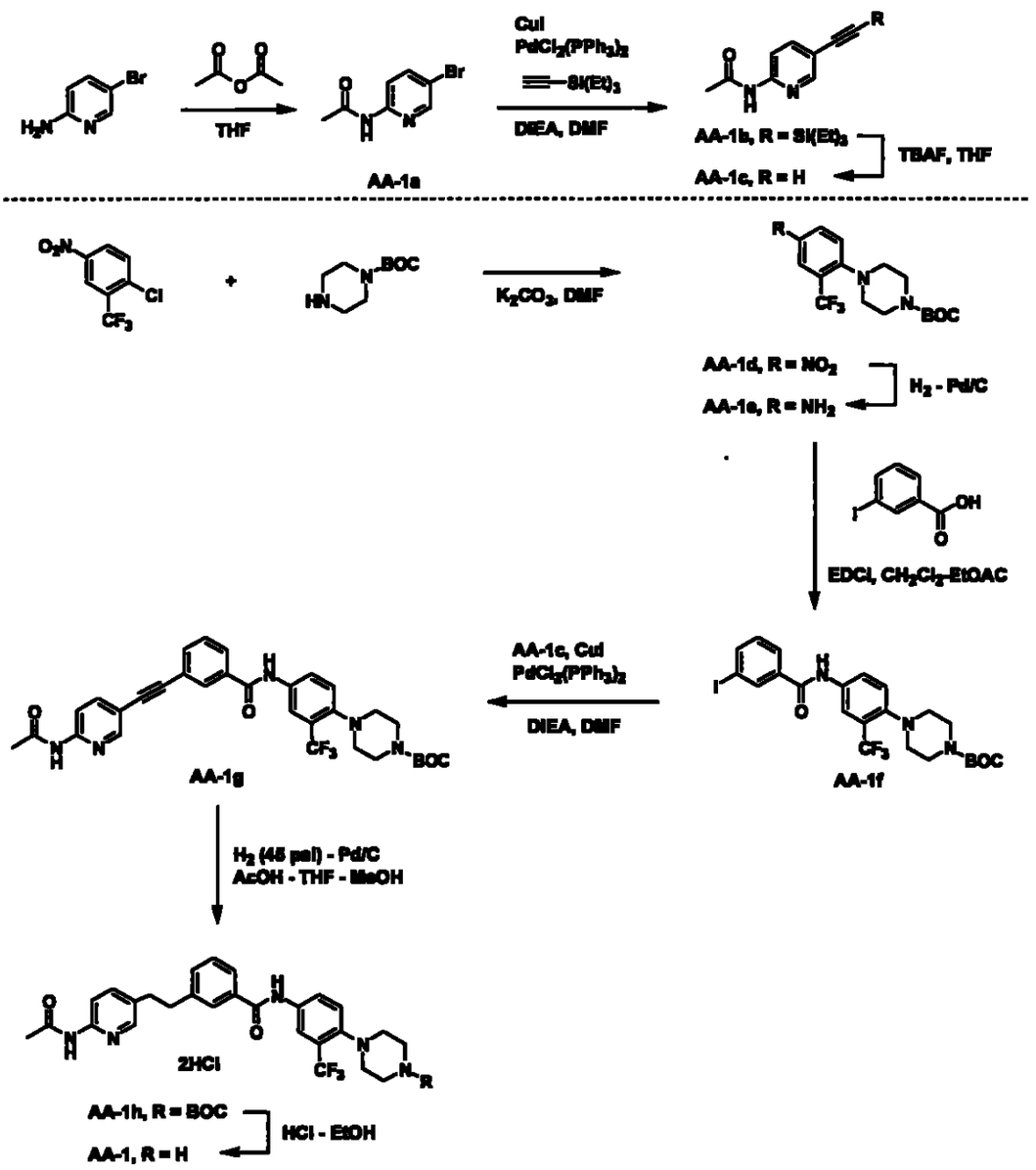
Ejemplo Z-1: 3-[{6-Metoxi-7-(2-metoxietoxi)cinnolin-4-il}sulfanilmetil]-*N*-fenil-benzamida



(a) A una solución de 0,30 g (1,33 mmol) de 3-(clorometil)-N-fenilbenzamida, **Z-1a**, preparada de manera similar a la detallada en el paso (a) del Ejemplo A-1, en 6 mL de etanol, se le agregaron 0,20 g (2,65 mmol) de tiourea y posteriormente la mezcla fue calentada hasta llegar a los 80 °C. Después de 3 horas, se le agregaron 1,0 mL (3 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y se continuó calentando a 80 °C. Al cabo de 2,5 horas adicionales, la reacción fue enfriada hasta llegar a temperatura ambiente y se le añadieron 10 mL de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa acuosa se neutralizó con una solución acuosa de 1N HCl extrayéndose una vez más con el acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, secadas en presencia de sulfato sódico, y finalmente concentradas. El residuo fue purificado mediante la cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con un gradiente de un 15% para un 30% de acetato de etilo en hexano, para producir 174 mg de 3-(mercaptometil)-N-fenilbenzamida, **Z-1b**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (s, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,40, (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 3,80 (d, 2H), 1,83 (t, 1H).

(b) A una solución de 50 mg (0,186 mmol) de 4-cloro-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)cinolina, **Z-1c**, (PCT aplicación WO 97/34876, p.51) y de 42,5 mg (0,189 mmol) de 3-(mercaptometil)-N-fenilbenzamida, **Z-1b**, en 1,2 mL de isopropanol se le agregaron 12,3 mg de hidróxido potásico en 1,2 mL de etanol. La mezcla fue calentada hasta llegar a los 40 °C durante 45 minutos, y después se dejó enfriar hasta llegar a temperatura ambiente. A través de la filtración se recolectó el precipitado y después se secó al aire para producir 44,7 mg (47%) de 3-[{6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)cinnolin-4-il}sulfanilmetil]-*N*-fenil-benzamida, **Z-1**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ10,29 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,76 (m, 4H), 7,54 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,32 (s, 3H). MSESI $^{(+)}$: $M+H^+$ 476, $M+Na^+$ 498, $M+K^+$ 514.

Ejemplo AA-1: Dihidrocloruro de 3-[2-(6-Acetilamino-piridin-3-il)-etil]-N-(4-piperazin-1-il-3-trifluoro-metilfenil)-benzamida



(a) A una solución de 5-bromo-piridin-2-ilamina (Aldrich, 2.0 g. 1.6 mmol. 1.0 eq) en tetrahidrofurano (100 mL) se le añadió anhídrido acético (3.0 mL, 31.8 mmol, 2.7 eq) y trietilamina (1.8 mL, 12.8 mmol, 1.1 eq). Después de 3 días, el disolvente fue eliminado y la mezcla cruda de la reacción se disolvió en acetato de etilo y se lavó secuencialmente con solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio y sal muera. El producto crudo se secó sobre sulfato de magnesio para producir N-(5-bromo-piridin-2-il)-acetamida, **AA-1a**, como un sólido blanco (2.5

g, 100%): HPLC R_t 8.4 min.; TLC R_f 0.7 (2% metanol-diclorometano); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.62 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H, J = 2.5, 0.7 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.98 (dd, 1H, J = 9.0, 2.4 Hz), 2.09 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ 169.8, 151.4, 148.8, 140.8, 115.3, 113.5, 24.2; MS *m/z* 215/217 $(M+H)^+$.

(b) A una solución de N-(5-bromo-piridin-2-il)-acetamida, **AA-1a**, (2.2g, 10.2 mmol, 1.0 eq) en N,N-dimetilformamida desgaseada (100 mL) se le añadió diisopropiletilamina (3.6 mL, 20.4 mmol, 2.0 eq), yoduro de cobre (I) (155 mg, 0.82 mmol, 0.08 eq), diclorobis (trifenilfosfina)paladio(II) (286 mg, 0.41 mmol, 0.04 eq) y trietil-etinil-silano (Aldrich, 3.7 mL, 20.4 mmol, 2.0 eq). La solución roja resultante se calentó a 115°C durante 2 días. La mezcla cruda de la reacción se vertió sobre agua y se extrajo con éter metil-ter-butílico/acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con sal muera, se secó sobre sulfato magnésico y se purificó sobre sílice, que fue eluída con 10% acetato de etilo-ciclohexano, para dar N-(5-trietilsilaniletinil-piridin-2-il)-acetamida, **AA-1b**, como un sólido de color beige (1.2 g, 44%): HPLC R_t 17.8 min.; TLC R_f 0.5 (20% acetato de etilo-ciclohexano); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.69 (s, 1H), 8.40 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.84 (dd, 1H, J = 8.7, 2.3 Hz), 2.10 (s, 3H), 1.01 (t, 6H, J = 7.8 Hz), 0.68 (q, 9H, J = 7.8 Hz); MS (ESI) *m/z* 275 $(M+H)^+$.

(c) A una solución de N-(5-trietilsilaniletinil-piridin-2-il)-acetamida, **AA-1b**, (1.0g, 3.6 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano (40 mL) se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (4.0 mL, 1.0 M, 4.0 mmol, 1.1 eq) La solución ámbar resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente fue eliminado bajo presión reducida y la mezcla cruda de la reacción (1.1 g, sólido tostado) se disolvió en acetato de etilo y se pasó a través de un tapón de sílice, que

fue eluido con acetato de etilo. El sólido amarillo resultante (1.0 g) se lavó con 10% MTBE-ciclohexano para dar N-(5-etinil-piridin-2-il)-acetamida, **AA-1c**, como un sólido tostado (491 mg, 84%): HPLC R_t 7.1 min.; TLC R_f 0.5 (30% acetato de etilo-ciclohexano); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.65 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.86 (dd, 1H, J = 8.6, 2.2 Hz), 4.29 (s, 1H), 2.10 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ 169.5, 151.6, 150.8, 141.0, 113.6, 112.7, 82.6, 80.5, 23.9; MS (ESI) *m/z* 161 $(M + H)^+$.

(d) A una solución de 2-cloro-5-nitrobenzotrifluoruro (Lancaster, 16.5 mL, 112 mmol, 1,0 eq) y el éster terbutílico del "ácido piperazin-1-carboxílico (Aldrich, 2.5 g, 134 mmol, 1.2 eq) en N,N-dimetilformamida (225 mL) se le añadió carbonato potásico (46.3 g, 336 mmol, 3.0 eq). La solución roja resultante se calentó a 90°C durante 24 horas. El producto crudo se vertió en agua helada (1.7 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados se diluyeron con el éter metílico-ter-butílico (1.0 L) y fueron lavados secuencialmente con agua y sal muera. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el éster ter-butílico del ácido 4-(nitro-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxílico, **AA-1d**, como un sólido naranja (43.6 g, 104%): HPLC R_t 17.0 min.; TLC R_f 0.5 (20% acetato de etilo-ciclohexano); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.46-8.40 (m, 2H), 7.62 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 3.48 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 3.06 (t, 4H, J = 5.0 Hz), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 276 $(M + H - BOC)^+$.

(e) A una solución del éster ter-butílico del ácido 4-(nitro-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxílico, **AA-1d**, (43.6 g, 116 mmol) y 10% paladio sobre carbón

(4.3 g) en acetato de etilo (1.2 L) se le añadió hidrógeno (1 atmósfera). La mezcla resultante se agitó durante 18 horas, se filtró a través de celite y se concentró bajo presión reducida para dar la 4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-trifluorometilanilina, **AA-1e**, como un sólido amarillo (40 g, 92%): HPLC R_t 14.8 min.; TLC R_f 0.1 (10% acetato de etilo-ciclohexano); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7.22 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.82 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 6.75 (dd, 1H, J = 8.5, 2.5 Hz), 5.37 (s, 2H), 3.37 (br. s, 4H), 2.66 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 1.41 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 346 $(M + H)^+$.

(f) A una solución de 4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-trifluorometilanilina, **AA-1e** (10.0 g, 29.0 mmol, 1.0 eq) y ácido 3-iodobenzóico (Aldrich, 8.6 g, 34.8 mmol, 1.2 eq) en acetato de etilo (300 mL) se le añadió hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (6.7 g, 34.8 mmol, 1.2 eq). La solución marrón resultante fue agitada durante 18 horas. El disolvente fue eliminado bajo presión reducida y el producto crudo fue purificado sobre sílice, que fue eluída con 10-20% acetato de etilo-ciclohexano, para dar el éster ter-butílico del ácido 4-({[1-(3-yodo-fenil)-metanoil]-amino}-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxílico, **AA-1f**, como un sólido beige (10.3 g, 62%): HPLC R_t 19.7 min.; TLC R_f 0.5 (30% acetato de etilo-ciclohexano); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.53 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.04 (dd, 1H, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.36 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 3.44 (br. s, 4H), 2.51 (t, 4H, J = 4.6 Hz), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 576 $(M + H)^+$.

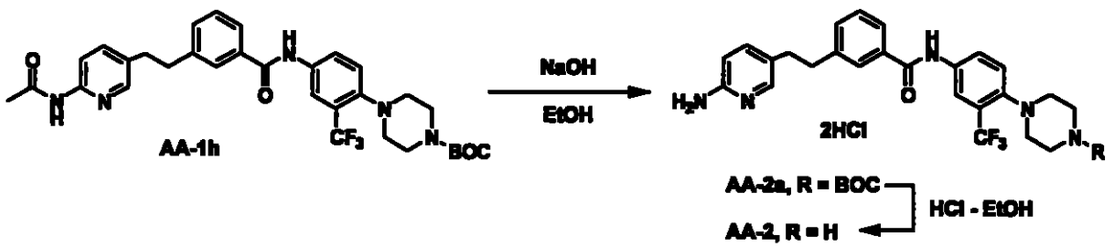
(g) El éster ter-butílico del ácido 4-[({1-[3-(6-Acetilamino-piridin-3-iletinil)-fenil]-metanoil}-amino)-trifluorometil-fenil]-piperazina-1-carboxílico, **AA-1g**, se

preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo S-1, paso (c) para el etil-3-isoquinolin-4-iletinil-benzoato, **S-1c**, excepto que se usó el éster ter-butílico del ácido 4-({[1-(3-yodo-fenil)-metanoil]-amino}-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxílico, **AA-1f**, en lugar de 3-iodobenzoato, y la N-(5-etinil-piridin-2-il)-acetamida, **AA-1e**, se usó en lugar de la 4-etinil-isoquinolina, **S-1b**: HPLC R_t 18.1 min.; TLC R_f 0.5 (2% metanol-diclorometano); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.71 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (dd, 1H, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 3.44 (br. s, 4H), 2.80 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 2.13 (s, 3H), 1.44 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 608 $(M + H)^+$.

(h) El éster ter-butílico del ácido 4-{[(1-{3-[2-(6-Acetilamino-piridin-3-il)-etil]-fenil}-metanoil)-amino]-trifluorometil-fenil}-piperazina-1-carboxílico, **AA-1h**, se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo S-1, paso (d) para el éster etílico del ácido 3-(2-isoquinolin-4il-etil)-benzóico, **S-1d**, excepto que se usó el éster ter-butílico del ácido 4-[({1-[3-(6-Acetilamino-piridin-3-iletinil)-fenil]-metanoil}-amino)-trifluorometil-fenil]-piperazina-1-carboxílico, **AA-1g**, en lugar del etil 3-(isoquinolin-4-iletinil)benzoato y la reducción se hizo a 45 psi de hidrógeno en ácido acético-metanol-hidrofurano: HPLC R_t 17.1 min.; TLC R_f 0.6 (4% metanol-diclorometano); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.40 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.16-8.14 (m, 2H), 8.05 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.84 (s, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.64 (dd, 1H, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 3.44 (br. s, 4H), 2.98-2.91 (m, 4H), 2.80 (t, 4H, J = 4.6 Hz), 2.06 (s, 3H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 612 $(M + H)^+$.

(i) El dihidrocloruro de 3-[2-(6-Acetilamino-piridin-3-il)-etil]-N-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-benzamida, **AA-1**, se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo R-13, paso (b) para la 4-fluoro-N-[4-(piperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-(piridin-3-il)metoxibenzamida, **R-13**, excepto que se utilizó el éster terbutílico del ácido 4-{[(1-{3-[2-(6-Acetilamino-piridin-3-il)-etil]-fenil}-metanoil)-amino]-trifluorometil-fenil}-piperazina-1-carboxílico, **AA-1h** en lugar del 4-fluoro-N-[4-{t-butoxicarbonil)-piperazin-1-il}-3-trifluorometilfenil]-3-(piridin-3-il)metoxibenzamida, **R-13a**, y la desprotección se hizo con HCl en etanol en lugar de ácido trifluoroacético en cloruro de metileno: HPLC R_t 11.7 min.; TLC R_f 0.4 (15% metanol-cloroformo w/ 0.1% hidróxido amónico); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.97 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 9.23 (m, 2H), 8.22-8.12 (m, 3H), 7.91-7.82 (m, 4H), 7.56 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 4.7 Hz), 3.17 (br. s, 4H), 3.07 (br. s, 4H), 2.97 (s, 4H), 2.12 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 512 $(M + H)^+$. Análisis calculado para $C_{27}H_{28}F_3N_5O_2$ x 2.0 HCl x 1.2 H_2O: C, 53.50; H, 5.39; N, 11.56; Cl, 11.70. Encontrado: C, 53.44; H, 5.54; N, 11.19; Cl, 11.62.

Ejemplo AA-2: Dihidrocloruro de 3-[2-(6-Amino-piridin-3-il)-etil]-N-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-benzamida

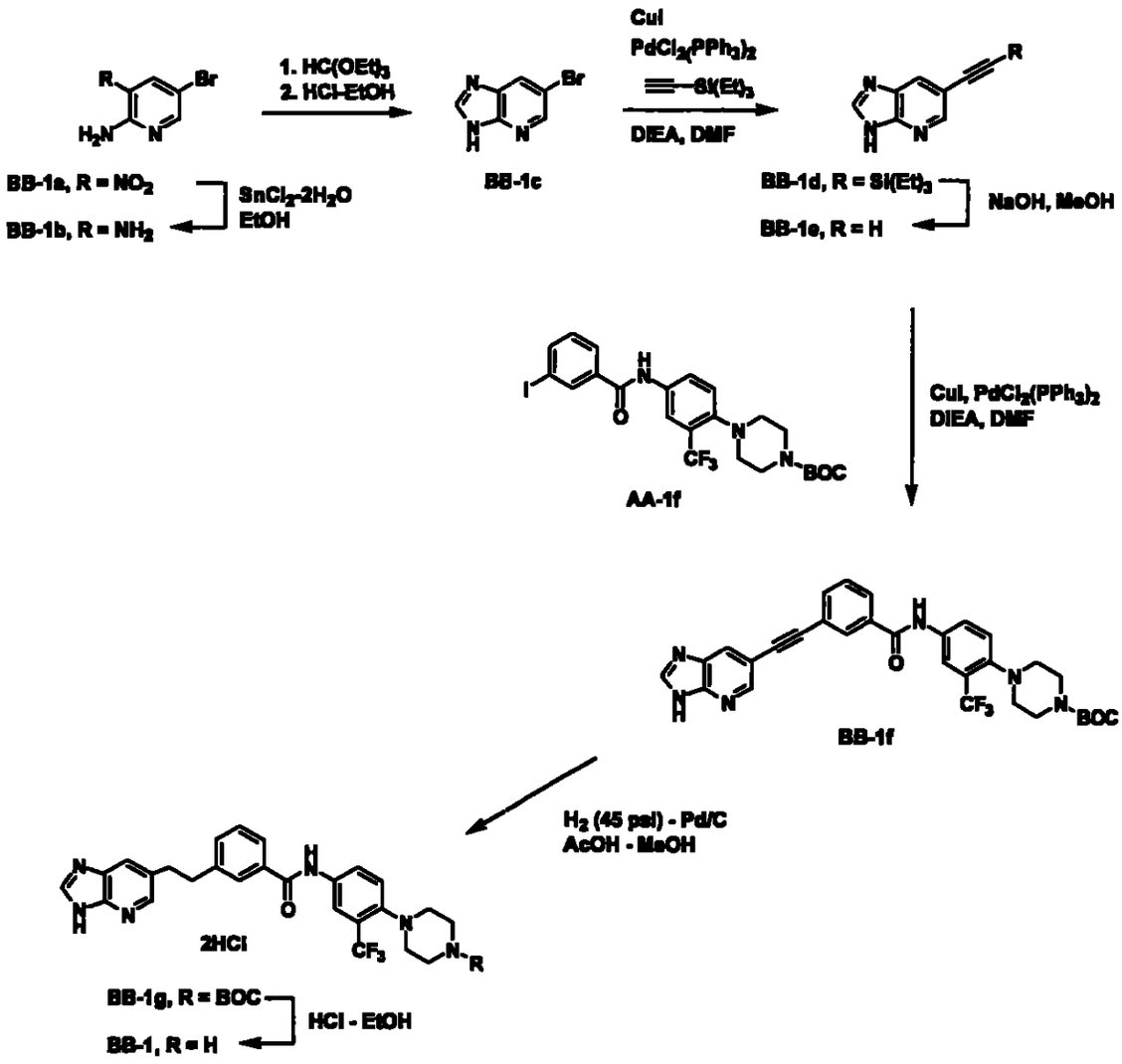


(a) A una solución del éster terbutílico del ácido 4-{[(1-{3-[2-(6-Acetilamino-piridin-3-il)-etil]-fenil}-metanoil)-amino]-trifluorometil-fenil}-piperazina-1-carboxílico, **AA-1h**, (100 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq) en etanol (3 mL) se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (2.8 mL, 1.0 M, 2.8 mmol, 1.8 eq). La solución transparente se calentó a 55°C durante 18 horas y se vertió en una mezcla al 50% de solución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con sal muera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y purificó por cromatografía radial sobre sílice, que fue eluída con 3% metanol-cloroformo con 0.1% de hidróxido amónico, para dar el éster terbutílico del ácido 4-{[(1-{3-[2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-fenil}-metanoil)-amino]-trifluorometil-fenil}-piperazina-1-carboxílico, **AA-2a**, como un sólido blanco (54 mg, 59%): HPLC R_t 17.0 min.; TLC R_f 0.5 (5% metanol-cloroformo con 0.1% hidróxido amónico); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.39 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.05 (dd, 1H, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H, J = 2.0 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.38 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.63 (s, 2H), 3.44 (br. s, 4H), 2.92-2.72 (s, 8H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 570 $(M + H)^+$.

(b) El dihidrocloruro de 3-[2-(6-Amino-piridin-3-il)-etil]-N-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-benzamida, **AA-2**, se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo AA-1, paso (i), excepto que se utilizó el éster terbutílico del ácido 4-{[(1-{3-[2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-fenil}-metanoil)-amino]-trifluorometil-fenil}-piperazina-1-carboxílico, **AA-2a**, en lugar del éster terbutílico del ácido 4-{[(1-{3-[2-(6-acetilamino-piridin-3-il)-etil]-fenil}-metanoil)-amino]-

trifluorometil-fenil}-piperazina-1-carboxílico, **AA-1h:** HPLC R_t 11.2 min.; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 13.89 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.23 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.95-7.79 (m, 6H), 7.54 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.45-7.43 (m, 2H), 6.96 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 3.17 (s, 4H), 3.08 (s, 4H), 2.94-2.93 (m, 2H), 2.88-2.87 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 470 $(M + H)^+$. Análisis calculado para $C_{25}H_{26}F_3N_5O$ x 2.0 HCl: C, 55.36; H, 5.20; N, 12.91; Cl, 13.07. Hallado: C, 55.18; H, 5.16; N, 12.65; Cl, 13.28.

Ejemplo BB-1: Dihidrocloruro de 3-[2-(3H-Imidazol[4,5-b]piridin-6-il)-etil]-N-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-benzamida



(a) A una solución de 5-bromo-3-nitro-piridin-2-ilamina, **BB-1a**, (Lancaster, 8.9 g, 40.8 mmol, 1.0 eq) en etanol (450 mL) se le añadió el dihidrato de cloruro estannoso (32.3 g, 143 mmol, 3.5 eq). La mezcla amarilla resultante se calentó a 60°C durante 4 horas. El disolvente fue eliminado bajo presión reducida y la mezcla cruda de la reacción fue tratada con hidróxido amónico al 10% y extraída con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para producir

un sólido negro (7.5 g). El producto crudo se purificó sobre sílice (flash), que fue eluída con 2-7% metanol-acetato de etilo para dar la 5-bromo-piridina-2,3-diamina, **BB-1b**, como un sólido gris (7.0 g, 91%): HPLC R_t 5.5 min.; TLC R_f 0.5 (1% metanol–acetato de etilo); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7.28 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.80 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 5.60 (s, 2H), 4.99 (s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ 147.4, 134.0, 131.9, 119.1, 106.4; MS *m/z* 188/190 $(M + H)^+$.

(b) La 5-bromo-piridina-2,3-diamina, **BB-1b**, (4.6 g, 24.5 mmol) y trietilformiato (50 mL) se introdujeron en un matraz de fondo redondo. La mezcla púrpura resultante se calentó a 130°C durante 18 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida a 85°C y el aceite marrón resultante se disolvió en etanol (70 mL) y se trató con HCl concentrado (30 mL). La mezcla marrón resultante se calentó a 90°C durante 1 hora, se concentró a presión reducida y se trató con agua (100 mL). El pH se ajustó a 9 con hidróxido amónico concentrado y la capa acuosa se extrajo con 10% alcohol isopropílico-acetato de etilo (5 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio, sal muera, se secaron sobre sulfato magnésico y se filtraron para dar 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina, **BB-1c**, como un sólido marrón (4.5 g, 94%): HPLC R_t 6.1 min.; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 13.35, 12.93 (2 br. s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.37 (br. s, 1H); MS (ESI) *m/z* 196/198 $(M - H)^-$. Análisis calculado para $C_6H_4BrN_3$: C, 36.39; H, 2.04; N, 21.22; Br, 40.35. Encontrado: C, 36.21; H, 2.09; N, 21.11; Br, 40.28.

(c) La 6-trietilsilaniletinil-3H-imidazo[4,5-b]piridina, **BB-1d**, se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo AA-1, paso (b) excepto que se utilizó 6-bromo-

3H-imidazo[4,5-b]piridina, **BB-1e**, en lugar de la N-(5-bromo-piridin-2-il)-acetamida, **AA-1a**, HPLC R_t 14.8 min.; TLC R_f 0.4 (5% metanol–cloruro de metileno); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 13.34, 12.88 (2 br. s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (br. s, 1H), 1.03 (t, 9H, J = 7.8 Hz), 0.70 (q, 6H, J = 7.8 Hz); MS (ESI) *m/z* 258 $(M + H)^+$.

(d) A una solución de 6-trietilsilaniletinil-3H-imidazo[4,5-b]piridina, **BB-1d**, (1.4 g, 5.4 mmol, 1.0 eq) en metanol (30 mL) se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (2.2 mL, 10 M, 33 mmol, 4.0 eq). La solución marrón resultante se calentó a 40°C durante 24 horas. La mezcla de la reacción se vertió en una solución acuosa al 5% de bicarbonato sódico (200 mL) y la capa acuosa fue extraída con 10% alcohol isopropílico-cloroformo. La capa orgánica se lavó con sal muera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido amarillo (1.3 g). El producto crudo se lavó con el éter metílico-ter-butílico/ciclohexano (2:1) para dar la 6-etinil-3H-imidazo[4,5-b] piridina, **BB-1e**, como un sólido amarillo (750 mg, 97%): HPLC R_t 5.1 min.; TLC R_f 0.5 (5% metanol-cloroformo con 0.1% hidróxido amónico); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 13.16 (br. s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.14 (s, 1H), 4.26 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 144 $(M + H)^+$.

(e) El éster terbutílico del ácido 4-[({1-[3-(3H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-iletinil)-fenil]-metanoil}-amino)-trifluorometil-fenil]-piperazina-1-carboxílico, **BB-1f**, se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo AA-1, paso (g) excepto que se utilizó 6-etinil-3H-imidazo[4,5-b]piridina, **BB-1e**, en lugar de la N-(5-etinil-piridin-2-il)-acetamida, **AA-1e**: HPLC R_t 16.1 min.; TLC R_f 0.5 (5% metanol-

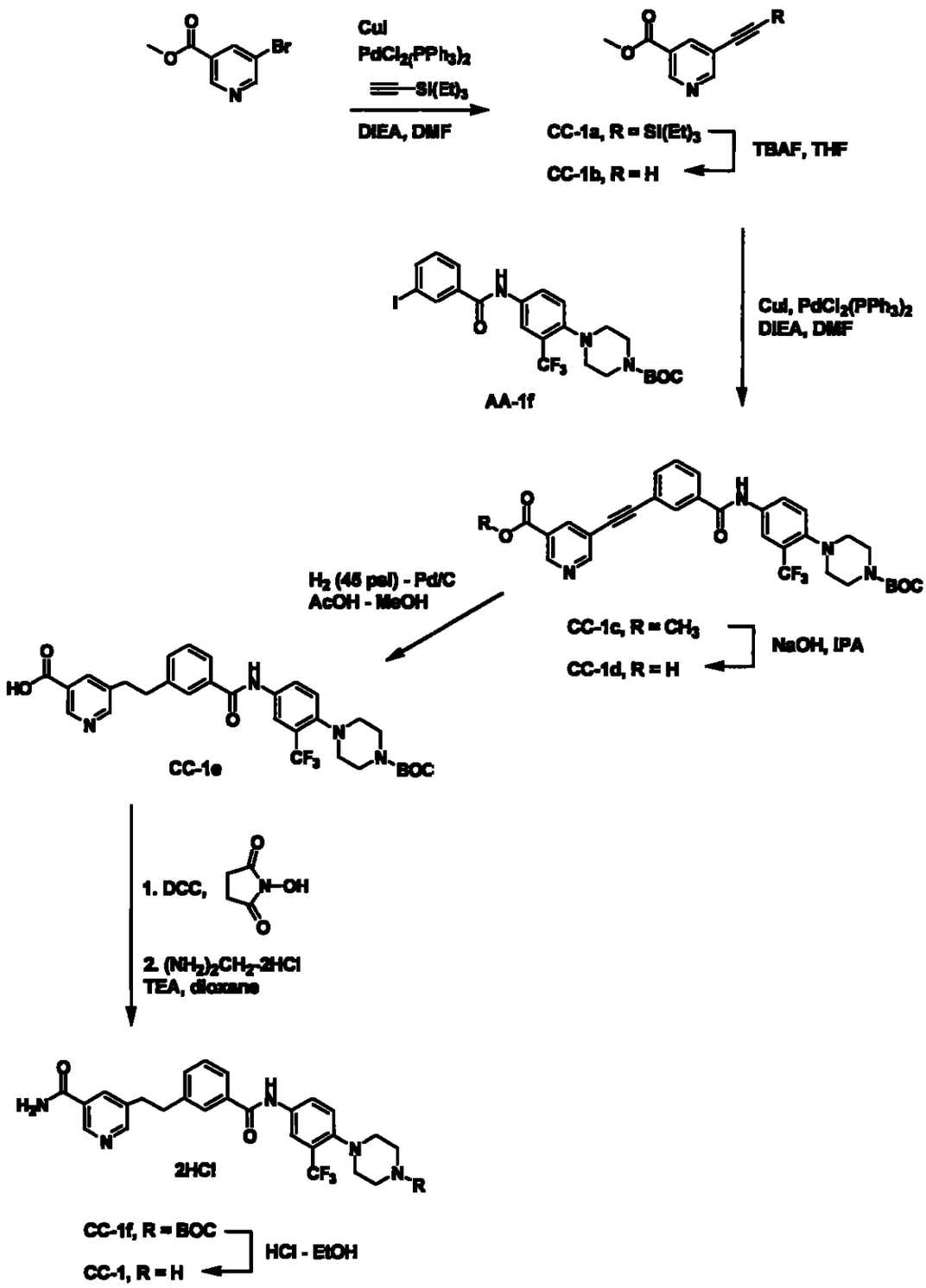
cloroformo con 0.1% hidróxido amónico); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 13.20 (br. s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.56 (s, 1H), 8.26-8.18 (m, 3H), 8.08 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.66-7.59 (m, 2H), 3.44 (br. s, 4H), 2.81 (t, 4H, J = 4.6 Hz), 1.44 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 591 $(M + H)^+$.

(f) El éster terbutílico del ácido 4-{[(1-{3-[2-(3H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-etil]-fenil}-metanoil)-amino]-trifluorometil-fenil}-piperazina-1-carboxílico, **BB-1g**, se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo AA-1, paso (h) excepto que se utilizó el éster terbutílico del ácido 4-[({1-[3-(3H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-iletinil)-fenil]-metanoil}-amino)-trifluorometil-fenil]-piperazina-1-carboxílico, **BB-1f**, en lugar del éster ter-butílico del ácido 4-{[(1-{3-[2-(6-Acetilamino-piridin-3-il)-etil]-fenil}-metanoil)-amino]-trifluorometil-fenil}-piperazina-1-carboxílico, **AA-1g:** HPLC R_t 15.4 min.; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 12.93, 12.56 (2br. s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (br. s, 1H), 8.16 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.05 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.87 (s, 1H), 7.80-7.78 (m, 2H), 7.58 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.46-7.41 (m, 2H), 3.44 (br. s, 4H), 3.11-3.03 (m, 4H), 2.80 (t, 4H, J = 4.6 Hz), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 595 $(M + H)^+$.

(g) El dihidrocloruro de 3-[2-(3H-Imidazol[4,5-b]piridin-6-il)-etil]-N-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-benzamida, **BB-1**, se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo AA-1, paso (i), excepto que se utilizó el éster terbutílico del ácido 4-{[(1-{3-[2-(3H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-etil]-fenil}-metanoil)-amino]-trifluorometil-fenil}-piperazina-1-carboxílico, **BB-1g**, en lugar del éster terbutílico del ácido 4-{[(1-{3-[2-(6-acetilamino-piridin-3-il)-etil]-fenil}-

metanoil)-amino]-trifluorometil-fenil}-piperazina-1-carboxílico, **AA-1h**: HPLC R_t 10.0 min.; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.57 (s, 1H), 9.28 (br. s, 3H), 8.54 (s, 1H), 8.28-8.22 (m, 2H), 8.14 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.95 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.47-7.44 (m, 2H), 3.18 (br. s, 6H), 3.07 (br. s, 6H); MS (ESI) *m/z* 495 $(M + H)^+$. Análisis calculado para $C_{26}H_{25}F_3N_6O$ x 2.0 HCl x 1.0 H_2O x 0.3 CH_2Cl_2: C, 51.70; H, 4.88; N, 13.76; Cl, 15.09. Encontrado: C, 51.86; H, 4.95; N, 13.32; Cl, 14.98.

Ejemplo CC-1: Dihidrocloruro de 5-{2-[3-(Piperazin-1-il-trofluorometil-fenilcarbamoil)-fenil]-etil}-nicotinamida


CuI
PdCl2(PPh3)2
Si(Et)3
DIEA, DMF
CC-1a, R = Si(Et)3
TBAF, THF
CC-1b, R = H
AA-1f
CuI, PdCl2(PPh3)2
DIEA, DMF
H2 (45 psi) - Pd/C
AcOH - MeOH
CC-1c, R = CH3
NaOH, IPA
CC-1d, R = H
CC-1e
1. DCC,
2. (NH2)2CH2-2HCl
TEA, dioxane
2HCl
CC-1f, R = BOC
HCl - EtOH
CC-1, R = H

(a) El éster metílico del ácido 5-trietilsilaniletinil-nicotínico, **CC-1a**, se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo AA-1, paso (b), excepto que se utilizó el éster metílico del ácido 5-bromo-nicotínico en lugar de la N-(5-bromo-piridin-2-il)-acetamida, **AA-1a**: HPLC R_t 20.1 min.; TLC R_f 0.4 (20% acetato de etilo-ciclohexano); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9.04 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.88 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.25 (t, 1H, J = 2.1 Hz), 3.90 (s, 3H), 1.02 (t, 9H, J = 8.1 Hz), 0.70 (q, 6H, J = 7.6 Hz).

(b) El éster metílico del ácido 5-etinil-nicotínico, **CC-1b**, se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo AA-1, paso (c), excepto que se utilizó el éster metílico del ácido 5-trietilsilaniletinil-nicotínico, CC-1a, en lugar de la N-(5-trietilsilaniletinil-piridin-2-il)-acetamida, **AA-1b**: HPLC R_t 9.3 min.; TLC R_f 0.2 (20% acetato de etilo/ciclohexano); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9.06 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.90 (s, 3H).

(c) El éster terbutílico del ácido 4-({2-[3-(5-Metoxicarbonil-piridin-3-iletinil)-2-oxo-etil}-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxílico, **CC-1c**, se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo AA-1, paso (g), excepto que se utilizó el éster metílico del ácido 5-etinil-nicotínico, **CC-1b**, en lugar de la N-(5-etinil-piridin-2-il)-acetamida, **AA-1c**: HPLC R_t 19.5 min.; TLC R_f 0.3 (30% acetato de etilo-ciclohexano); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.58 (s, 1H), 9.10 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.04 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.45 (t, 1H, J = 2.1 Hz), 8.24 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.09-8.03 (m, 2H), 7.86 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.68-7.59 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.44 (br. s, 4H), 2.82-2.79 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

(d) A una solución del éster terbutílico del ácido 4-({2-[3-(5-Metoxicarbonil-piridin-3-iletinil)-2-oxo-etil}-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxílico, **CC-1c**, (846 mg, 1.4 mmol, 1.0 eq) en alcohol isopropílico (90 mL) se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (4,2 mL, 1.0 M, 4.2 mmol, 3.0 eq). La solución transparente resultante se calentó a 50°C durante 5 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo, que fue lavado secuencialmente con solución acuosa de citrato sódico (0.5 M, pH 4.5) y sal muera. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir el éster terbutílico del ácido 4-({2-[3-(5-Carboxi-piridin-3-iletinil)-fenil]-2-oxo-etil}-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxílico, **CC-1d**, como un sólido blanco (800 mg, 96%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.59 (s, 1H), 9.08 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.00 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.42 (t, 1H, J = 2.1 Hz), 8.24 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.09-8.02 (m, 2H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 3.44 (br. s, 4H), 2.81-2.78 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

(e) El éster terbutílico del ácido 4-[(2-{3-[2-(5-Carboxi-piridin-3-il)-etil]-fenil}-2-oxo-etil)-trifluorometil-fenil]-piperazina-1-carboxílico, **CC-1e**, se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo AA-1, paso (h), excepto que se utilizó el éster terbutílico del ácido 4-({2-[3-(5-Carboxi-piridin-3-iletinil)-fenil]-2-oxo-etil}-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxílico, **CC-1d**, en lugar del éster terbutílico del ácido 4-{[(1-{3-[2-(6-Acetilamino-piridin-3-il)-etil]-fenil}-metanoil)-amino]-trifluorometil-fenil}-piperazina-1-carboxílico, **AA-1g**: HPLC (TFA buffered method) R_t 16.4 min.; TLC R_f 0.3 (3% metanol-diclorometano con 0.1%

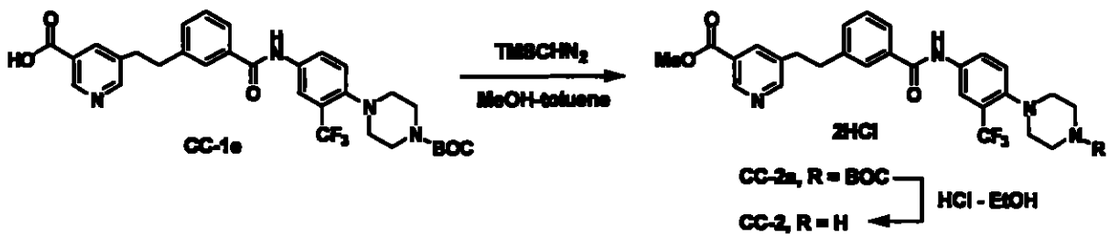
ácido acético); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.47 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.17-8.15 (m, 2H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.58 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.46-7.44 (m, 2H), 3.01 (s, 5H), 2.79 (m, 5H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 597 $(M - H)^-$.

(f) A una solución del éster terbutílico del ácido 4-[(2-{3-[2-(5-Carboxi-piridin-3-il)-etil]-fenil}-2-oxo-etil)-trifluorometil-fenil]-piperazina-1-carboxílico, CC-1e, (250 mg, 0.42 mmol, 1.0 eq) en dioxano (9 mL) se le añadió una solución de 1,3-diciclohexilcarbodiimida (87 mg, 0.42 mmol, 1.0 eq) y N-hidroxisuccinimida (48 mg, 0.42 mmol, 1.0 eq) en dioxano (1 mL). La mezcla turbia de la reacción se agitó secuencialmente durante 18 horas, se pasó a través de un filtro de teflón (0.45 micras da tamaño de poro), y el disolvente se extrajo bajo presión reducida para dar un semisólido de color blanco (346 mg). Al producto crudo en dioxano (8 mL), se le añadió trietilamina (0.23 mL, 1.68 mmol, 4.0 eq) y dihidrocloruro de 1,2-diaminometano (50 mg, 0.42 mmol, 1.0 eq) en una cantidad mínima de agua. La mezcla blanca se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El disolvente se extrajo bajo presión reducida y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo, que fue secuencialmente lavado con agua y sal muera. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido amarillo (360 mg). El producto crudo fue purificado por cromatografía radial sobre gel de sílice, que fue eludía con 3-9% metanol-diclorometano, para dar el éster terbutílico del ácido 4-[(2-{3-[2-(5-Carbamoil-piridin-3-il)-etil]-fenil}-2-oxo-etil)-trifluorometil-fenil]-piperazina-1-carboxílico, CC-1f, como un sólido blanco (150 mg, 60%): HPLC R_t 15.4 min.; TLC R_f 0.5

(4% metanol-diclorometano); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.45 (s, 1H), 8.68 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.56 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.17-8.04 (m, 3H), 7.87-7.79 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 2H), 5.76 (s, 2H), 3.44 (s, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.80 (s, 4H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 598 $(M + H)^+$.

(g) El dihidrocloruro de 5-(2-{3-[2-(Piperazin-1-il-trofluorometil-fenil}-etil)-nicotinamida, **CC-1**, se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo AA-1, paso (i), excepto que se usó el éster terbutílico del ácido 4-[(2-{3-[2-(5-carbamoil-piridin-3-il)-etil]-fenil}-2-oxo-etil)-trifluorometil-fenil]-piperazina-1-carboxílico, **CC-1f**, en lugar del éster ter-butílico del ácido 4-{[(1-{3-[2-(6-acetilamino-piridin-3-il)-etil]-fenil}-metanoil)-amino]-trifluorometil-fenil}-piperazina-1-carboxílico, **AA-1h**: HPLC R_t 9.7 min.; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.56 (s, 1H), 9.13 (br. s, 1H), 9.00 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.75 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.49 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.13 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.91 (s, 1H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.56 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.48-7.45 (m, 2H), 3.13 (s, 4H), 3.07 (m, 8H); MS (ESI) *m/z* 498 $(M + H)^+$. Análisis calculado para $C_{26}H_{26}F_3N_5O_2$ x 2.0 HCl x 0.5 H_2O: C, 53.89; H, 5.04; N, 12.09; Cl, 12.24. Encontrado: C, 53.99; H, 5.19; N, 11.46; Cl, 11.79.

Ejemplo CC-2: Dihidrocloruro del éster metílico del ácido 5-{2-[3-(Piperazin-1-il-trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenil]-etil}-nicotínico

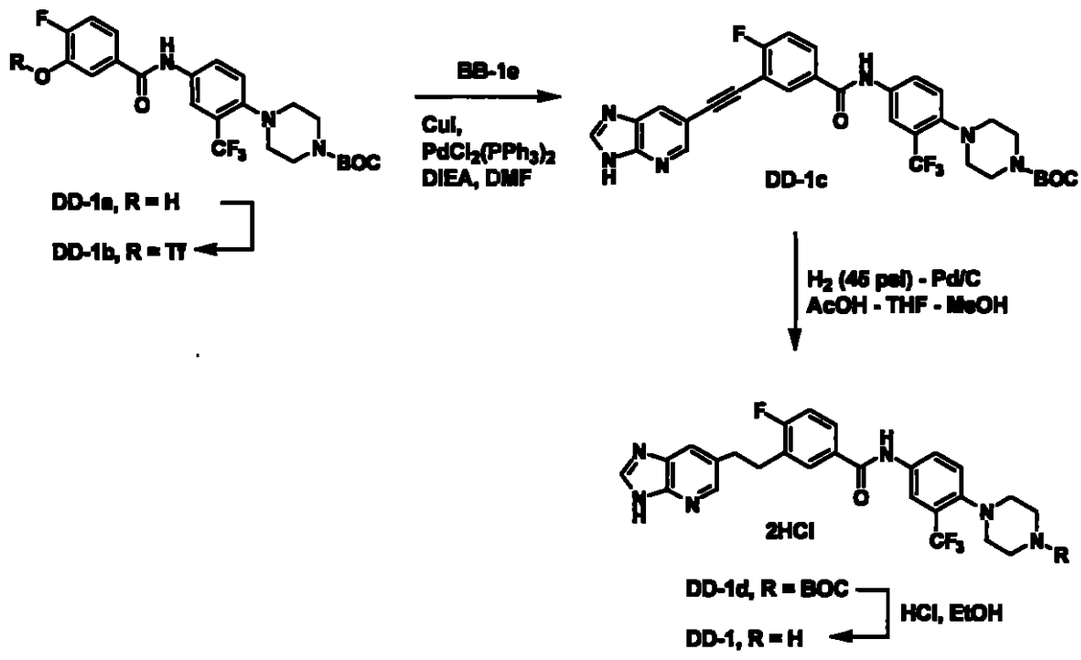


(a) A una solución del éster ter-butílico del ácido 4-[(2-{3-[2-(5-carboxi-piridin-3-il)-etil]-fenil}-2-oxo-etil)-trifluorometil-fenil]-piperazin-1-carboxílico, **CC-1e**, (100 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) en metanol (4 mL) y tolueno (4 mL) se le añadió una solución de (trimetilsilil)diazometano (0.45 mL, 2.0 M, 0.90 mmol, 5.3 eq). La solución ligeramente amarilla se agitó durante 18 horas. El disolvente se extrajo bajo presión reducida y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo, que fue lavado secuencialmente con solución acuosa al 5% y sal muera. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo claro (105 mg). El producto crudo se purificó por cromatografía radial sobre gel de sílice, que fue eluído con 2% metanol-diclorometano, para dar el éster ter-butílico del ácido 4-{[(1-{3-[2-(5-metoxicarbonil-piridin-3-il)-etil]-fenil}-metanoil)-amino]-trifluorometil-fenil}-piperazin-1-carboxílico, **CC-2a**, como un sólido blanco (74 mg, 71%): HPLC R_t 18.1 min.; TLC R_f 0.6 (3% metanol-diclorometano con 0.1% ácido acético); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.42 (s, 1H), 8.92 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.69 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.21 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.48-7.45 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.44 (br. s, 4H), 3.04 (s, 4H), 2.80 (t, 4H, J = 4.3 Hz), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 613 $(M + H)^+$.

(b) El dihidrocloruro del éster metílico del ácido 5-{2-[3-(Piperazin-1-il-trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenil]-etil}-nicotínico, **CC-2**, se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo AA-1, paso (i), excepto que se utilizó el éster ter-butílico del ácido 4-{[(1-{3-[2-(5-metoxicarbonil-piridin-3-il)-etil]-fenil}-metanoil)-amino]-trifluorometil-fenil}-piperazin-1-carboxílico, **CC-2a**, en lugar del éster ter-butílico del ácido 4-{[(1-{3-[2-(6-acetilamino-piridin-3-il)-etil]-fenil}-metanoil)-amino]-trifluorometil-fenil}-piperazin-1-

carboxílico, **AA-1h**: HPLC R_t 12.7 min.; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.58 (s, 1H), 9.33 (br. s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.92 (s, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.56 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.48-7.42 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.16 (s, 4H), 3.08 (s, 8H); MS (ESI) *m/z* 513 $(M + H)^+$. Análisis calculado para $C_{27}H_{27}F_3N_4O_3$ x 2.0 HCl x 0.5 H_2O x 0.5 acetato de etilo: C, 54.55; H, 5.37; N, 8.77. Encontrado: C, 54.47; H, 5.45; N, 8.71.

Ejemplo DD-1: Dihidrocloruro de 4-Fluoro-3-[2-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-etil]-N-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-benzamida



(a) El éster ter-butílico del ácido 4-({[1-(4-Fluoro-3-hidroxi-fenil)-metanoil]-amino}-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carboxílico, **DD-1a**, se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo M-1, paso (e), excepto que se utilizó el éster ter-butílico del ácido 4-({[1-(3-acetoxi-4-fluoro-fenil)-metanoil]-amino}-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-

carboxílico en lugar del éster 3-(2-metil-quinolin-6-ilcarbamoil)-fenil etanoato, **M-1d**: HPLC R_t 16.2 min.; TLC R_f 0.3 (30% acetato de etilo-ciclohexano); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.37 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.14 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 8.00 (dd, 1H, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.58-7.53 (m, 3H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H, J = 11.0, 8.6 Hz), 3.43 (br. s, 4H), 2.79 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 1.42 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 484 $(M + H)^+$.

(b) A una solución del éster ter-butílico del ácido 4-({[1-(4-Fluoro-3-hidroxi-fenil)-metanoil]-amino}-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carboxílico, **DD-1a**, (900 mg, 1.86 mmol, 1.0 eq), en dioxano (40 mL) se le añadió trietilamina (0.90 mL, 6.5 mmol, 3.0 eq) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (1.1 g, 3.0 mmol, 1.4 eq). La solución clara se agitó durante 18 horas. El disolvente se extrajo bajo presión reducida y el aceite resultante se pasó a través de un tapón de sílice, que fue eluído con acetato de etilo para dar un aceite de color ámbar (2.0 g). El producto crudo se purificó por cromatografía radial sobre gel de sílice, que fue eluída con 15-25% acetato de etilo-ciclohexano, para dar el éster ter-butílico del ácido 4-({[1-(4-fluoro-3-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-metanoil]-amino}-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carboxílico, **DD-1b**, como un sólido blanco (1.0 g, 91%): HPLC R_t 19.9 min.; TLC R_f 0.5 (30% acetato de etilo-ciclohexano); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.61 (s, 1H), 8.25-8.22 (m, 1H), 8.12 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.02 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.30-7.25 (m, 1H), 3.44 (br. s, 4H), 2.80 (t, 4H, J = 4.7 Hz), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 638 $(M + Na)^+$.

(c) El éster ter-butílico del ácido 4-[({1-[4-Fluoro-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-iletinil)-fenil]-metanoil}-amino)-trifluorometil-fenil]-piperazin-1-carboxílico, **DD-1c**, se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo AA-1, paso (g), excepto que se utilizó 6-

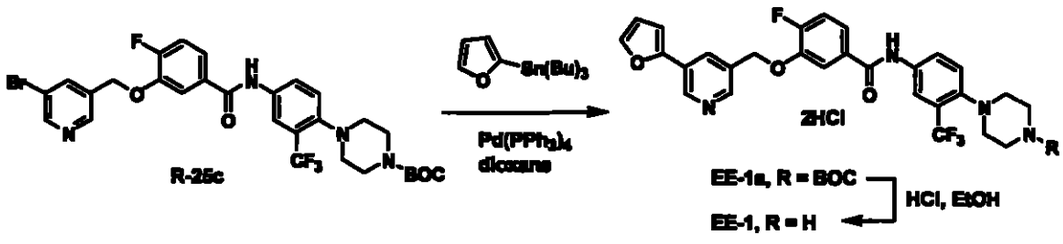
etinil-3H-imidazo[4,5-b]piridina, **BB-1e**, en lugar de la N-(5-etinil-piridin-2-il)-acetamida, AA-1c, y el éster ter-butílico del ácido 4-({[1-(4-fluoro-3-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-metanoil]-amino}-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carboxílico, **DD-1b**, en lugar del éster ter-butílico del ácido 4-({[1-(3-iodo-fenil)-metanoil]-amino}-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carboxílico, AA-1f: HPLC R_t 16.3 min.; TLC R_f 0.3 (4% metanol-cloroformo con 0.1% hidróxido amónico); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 13.39, 12.93 (2 br. s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.58-8.55 (m, 3H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07-8.05 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 2H), 3.44 (br. s, 4H), 2.80 (br. s, 4H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 609 $(M + H)^+$.

(d) El éster ter-butílico del ácido 4-{[(1-{4-Fluoro-3-[2-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-etil]-fenil}-metanoil)-amino]-trifluorometil-fenil}-piperazin-1-carboxílico, **DD-1d**, se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo AA-1, paso (h), excepto que se utilizó el éster ter-butílico del ácido 4-[({1-[4-fluoro-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-iletinil)-fenil]-metanoil}-amino)-trifluorometil-fenil]-piperazin-1-carboxílico, **DD-1c**, en lugar del éster ter-butílico del ácido 4-{[(1-{3-[2-(6-Acetilamino-piridin-3-il)-etil]-fenil}-metanoil)-amino]-trifluorometil-fenil}-piperazina-1-carboxílico, **AA-1g**: HPLC R_t 15.7 min.; TLC R_f 0.4 (6% metanol-cloroformo con 0.1% hidróxido amónico); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.43 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.05-7.97 (m, 2H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.34-7.28 (m, 1H), 3.44 (br. s, 4H), 3.08-3.06 (m, 4H), 2.80 (t, 4H, J = 4.6 Hz), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 613 $(M + H)^+$.

(e) El dihidrocloruro de 4-Fluoro-3-[2-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-etil]-N-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-benzamida, **DD-1**, se preparó de forma similar a la

descrita en el ejemplo AA-1, paso (i), excepto que se utilizó el éster ter-butílico del ácido 4-{[(1-{4-Fluoro-3-[2-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-etil]-fenil}-metanoil)-amino]-trifluorometil-fenil}-piperazin-1-carboxílico, **DD-1d**, en lugar del éster ter-butílico del ácido 4-{[(1-{3-[2-(6-acetilamino-piridin-3-il)-etil]-fenil}-metanoil)-amino]-trifluorometil-fenil}-piperazin-1-carboxílico, **AA-1h**: HPLC R_t 10.5 min.; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.68 (s, 1H), 9.36 (br. s, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (d, 2H, J = 9.8 Hz), 8.12 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 7.93 (br. s, 1H), 7.56 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.30 (t, 1H, J = 9.1 Hz), 3.16 (br. s, 6H), 3.08 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 513 $(M + H)^+$. Análisis calculado para $C_{26}H_{24}F_4N_6O$ x 2.0 HCl: C, 52.14; H, 4.63; N, 14.03; Cl, 11.84. Encontrado: C, 52.54; H, 4.73; N, 13.41; Cl, 11.44.

Ejemplo EE-1: Dihidrocloruro de 4-Fluoro-3-(5-furan-2-il-piridin-3-ilmetoxi)-N-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-benzamida



(a) A una solución del éster ter-butílico del ácido 4-[({1-[3-(5-bromo-piridin-3-ilmetoxi)-4-fluoro-fenil]-metanoil}-amino)-trifluorometil-fenil]-piperazin-1-carboxílico, **R-25c**, (80 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) en dioxano (3 mL) se le añadió tributil-furan-2-il-estannato (0.05 mL, 0.14 mmol, 1.2 eq) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (14 mg, 0.01 mmol, 10 mol%). La solución ligeramente amarilla se calentó a 95°C durante 18 horas. El disolvente se extrajo bajo presión reducida y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo, que fue lavado secuencialmente con solución acuosa al 10% de fluoruro

potásico, agua y sal muera. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite claro (127 mg). El producto crudo se purificó por cromatografía radial sobre gel de sílice, que fue eluída con 1-3% metanol-diclorometano, para dar el éster ter-butílico del ácido 4-[({1-[4-fluoro-3-(5-furan-2-il-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-metanoil}-amino)-trifluorometil-fenil]-piperazin-1-carboxílico, **EE-1a**, como un sólido blanco (66 mg, 86%): HPLC R_t 18.9 min.; TLC R_f 0.4 (2% metanol-diclorometano); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.44 (s, 1H), 8.96 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 8.62 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.19 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.03 (dd, 1H, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.89 (dd, 1H, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.86 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.44 (dd, 1H, J = 11.0, 8.6 Hz), 7.16 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 6.67 (dd, 1H, J = 3.4, 1.8 Hz), 5.38 (s, 2H), 3.44 (br. s, 4H), 2.80 (t, 4H, J = 4.7 Hz), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 641 $(M + H)^+$.

(b) El dihidrocloruro de 4-Fluoro-3-(5-furan-2-il-piridin-3-ilmetoxi)-N-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-benzamida, **EE-1**, se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo AA-1, paso (i), excepto que se utilizó el éster ter-butílico del ácido 4-[({1-[4-fluoro-3-(5-furan-2-il-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-metanoil}-amino)-trifluorometil-fenil]-piperazin-1-carboxílico, **EE-1a**, en lugar del éster ter-butílico del ácido 4-{[(1-{3-[2-(6-acetilamino-piridin-3-il)-etil]-fenil}-metanoil)-amino]-trifluorometil-fenil}-piperazin-1-carboxílico, **AA-1h**: HPLC R_t 14.2 min.; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.66 (s, 1H), 9.16 (br. s, 2H), 9.03 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.99 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.89 (s, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.56 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.44 (dd, 1H, J = 10.8, 8.7 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 6.69 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 5.45 (s, 2H), 3.17 (s, 4H), 3.07 (s, 4H); MS (ESI) *m/z* 541 $(M + H)^+$.

Análisis calculado para $C_{28}H_{24}F_4N_4O_3$ x 2.0 HCl x 1.0 H_2O: C, 53.26; H, 4.47; N, 8.87; Cl, 11.23. Encontrado: C, 53.27; H, 4.25; N, 8.56; Cl, 11.48.

La actividad de los compuestos de los ejemplos detallados arriba podrá ser examinada de la manera descrita a continuación.

PRUEBAS BIOLÓGICAS: ENSAYOS DE ENZIMA

La estimulación de la proliferación celular ocasionada por los factores de crecimiento como lo son entre otros el VEFG, FGF, es dependiente de la inducción de autofosforilación de cada una de las tirosinas cinasas de sus respectivos receptores. Por lo tanto, la habilidad de un inhibidor de la proteína cinasa para bloquear la proliferación celular inducida por estos factores de crecimiento se encuentra directamente correlacionada con su habilidad para bloquear la autofosforilación del receptor. Las siguientes preparaciones fueron diseñadas con el fin de medir la actividad de inhibición de la proteína cinasa de los compuestos.

Preparación VEGF-R2 del Ensayo: Una preparación (VEGF-R2Δ50) del dominio citosólico del receptor del factor de crecimiento 2 humano vásculo endotelial (VEGF-R2) el cual carece de 50 residuos centrales de los 68 residuos del dominio de inserción cinasa, fue expresado en un sistema baculovirus/células de insecto. De los 1356 residuos del VEGF-R2 de largo completo, el VEGF-R2Δ50 contiene los residuos 806-939 y 990-1171, al igual que un punto de mutación (E990V) dentro del dominio de inserción de la cinasa relativo al VEGF-R2 de clase natural. Véase la comúnmente asignada pendiente solicitud de patente de los EE.UU. No. de serie 09/390.326 presentada el 7 de septiembre de 1999, incorporada como referencia, para la discusión de constructos y sistemas de expresión de VEGF. La autofosforilación de la preparación purificada se llevó a cabo por

medio de la incubación de la enzima a una concentración de 4 μM en presencia de 3 mM de ATP y de 40 de mM $MgCl_2$ en 100 mM de Hepes, pH 7,5, con un contenido de un 5% de glicero y 5 mM de DTT, a 4°C durante 2 horas. Al término de la autofosforilación, esta preparación demostró poseer en esencia una actividad catalítica equivalente a la de la preparación del dominio de cinasa autofosforilado de clase natural. Véase Parast et al., *Biochemistry*, 37, 16788-16801 (1998).

Preparación FGF-R1 del Ensayo: El dominio cinasa intracelular del FGF-R1 humano se expresó mediante la utilización de un sistema de expresión con baculovirus como vector comenzando a partir del residuo de metionina endógeno 456, hasta el glutamato 766, según el sistema de enumeración de Mohammadi et al., *Mol. Cell. Biol.*, 16, 977-989 (1996). Además, la preparación también cuenta con las 3 siguientes sustituciones de aminoácido: L457V, C488A, y C584S.

Preparación LCK del Ensayo: La tirosina cinasa LCK se manifestó en las células de insectos como una supresión N-terminal empezando por el residuo de aminoácido 223, hasta el final de la proteína en el residuo 509, con las dos siguientes sustituciones de aminoácido en los N-terminales: P233M y C224D.

Preparación CHK-1 del Ensayo: La CHK-1 completamente humana del extremo C-terminal con marcadores His CHK-1 (FL-CHK-1) se expresó mediante el uso del sistema baculovirus/células de insecto. Su contenido es de 6 residuos de histidina (6 x His-tag) ubicados en el extremo C-terminal de la CHK-1 humana de 476 aminoácidos. Véase la comúnmente asignada pendiente solicitud de patente de los EE.UU. No. de serie

09/460.421 presentada el 14 de diciembre 1999, incorporada como referencia, para la discusión de constructos CHK-1 y sistemas de expresión.

La proteína se purifico mediante las técnicas de cromatografía convencionales.

Preparación CDK2/Ciclina A del Ensayo: El CDK2 fue purificado utilizando la metodología encontrada bajo la publicación (Rosenblatt et al., *J. Mol. Biol.*, 230, 1317-1319 (1993)), a partir de células de insectos previamente infectadas con un vector de expresión con baculovirus. La ciclina A fue purificada de las células *E. coli*, lo cual expresó la ciclina A recombinante de largo completo, y se generó una preparación de ciclina A truncada a través de proteolisis limitada, y a continuación fue purificada de la manera detallada anteriormente (Jeffrey et al., *Nature*, 376, 313-320 (1995)).

Preparación CDK4/Ciclina D del Ensayo: Un complejo CDK4 humano y de ciclina D3, o un complejo ciclina D1 y una proteína de fusión del CDK4 humano y glutación-S-transferasa (GST-CDK4), fue purificado a partir de las células de los insectos que habían sido coinfectadas con los vectores de expresión con baculovirus correspondientes, mediante las técnicas cromatográficas tradicionales utilizadas en la bioquímica.

Preparación TEK del Ensayo: El dominio cinasa intracelular (residuos 775 a 1124, con presencia de metionina en el extremo N-terminal) del TEK/Tie-2 humano fue expresado utilizando el sistema de expresión con baculovirus como vector. Para los fines de este ensayo, la enzima fue autofosforilada antes de ser empleada mediante la incubación de la misma durante una noche a 4 °C, a una concentración enzimática de 10 μM , con 4 mM de ATP, 40 mM de $MgCl_2$, y 5 mM de DTT en un tampón Hepes de 200 mM a un pH de 7,5, en 90:10 agua:glicerol.

Ensayo VEGF-R2

Ensayo de Acoplamiento Espectrofotométrico (FLVK-P)

La producción del ADP a partir de ATP, que acompaña la transferencia del fosforilo, fue acoplada a la oxidación del NADH utilizando fosfoenol piruvato (PEP) y a un sistema con piruvato cinasa (PK) y láctico deshidrogenasa (LDH). La oxidación de NADH fue monitorizada mediante el seguimiento de la disminución de la absorbancia a 340 nm (e_{340}= 6,22 cm^{-1} mM^{-1}) con un espectrofotómetro Beckman DU 650. Las condiciones de ensayo para el VEGF-R2Δ50 fosforilado (indicado en las tablas a continuación bajo FLVK-P) fueron las siguientes: 1 mM de PEP; 250 μM de NADH; 50 unidades de LDH/mL; 20 unidades de PK/mL; 5 mM de DTT; 5,1 mM de poli(E_4Y_1); 1 mM de ATP; y 25 mM de $MgCl_2$ en 200 mM de Hepes, pH a 7,5. Las condiciones de ensayo para VEGF-R2Δ50 no fosforilado(indicado en las tablas bajo FLVK) fueron las siguientes: 1 mM de PEP; 250 μM de NADH; 50 unidades de LDH/mL; 20 unidades de PK/mL; 5 mM de DTT; 20 mM de poli(E_4Y_1); 3 mM de ATP; y 60 mM de $MgCl_2$ y 2 mM de $MnCl_2$ en 200 mM de Hepes, pH a 7,5. Los ensayos se iniciaron con, de 5 a 40 nM de enzima. Los valores K_i fueron determinados al medirse la actividad de enzima ante la presencia de diversas concentraciones de los compuestos de prueba. Los datos fueron analizados con el software Enzyme Kinetic and Kaleidagraph.

Ensayo ELISA

La formación de fosfogastrina fue monitorizada usándose como sustrato, péptido gastrina biotinilado (1-17). La fosfogastrina biotinilada fue inmovilizada mediante el uso de placas de microtitulación de 96 pocillos recubiertas de estreptavidina y a continuación por la detección con el uso del anticuerpo anti-fosfotirosina conjugado con la peroxidasa

de rábano. La actividad de la peroxidasa de rábano fue controlada con 2,2'-azino-di-[3-etilbenzatiazolina sulfonato(6)] sal de diamonio (ABTS). Las soluciones clásicas de ensayo contienen: 2 μM de péptido gastrina biotinilado; 5 mM de DTT; 20 μM de ATP; 26 mM de $MgCl_2$; y 2 mM de $MnCl_2$ en 200 de mM Hepes, pH 7,5. El ensayo se inició con 0,8 nM de VEGF-R2Δ50 fosforilado. El ensayo de la actividad de la peroxidasa de rábano se llevó a cabo utilizando ABTS, 10 mM. La reacción de peroxidasa de rábano fue apagada al agregársele el ácido (H_2SO_4), y a continuación se llevo a cabo la lectura de absorbancia a 405 nm. Los valores K_i fueron determinados al medirse la actividad de la enzima ante la presencia de diversas concentraciones de los compuestos de prueba. Los datos fueron analizados con el software Enzyme Kinetic and Kaleidagraph.

Ensayo FGF-R

El ensayo espectrofotométrico se llevó a cabo de la manera detallada anteriormente para el ensayo VEGF-R2, a excepción de los siguientes cambios en concentración: FGF-R = 50 nM, ATP = 2 mM, y poli(E4Y1)=15 mM.

Ensayo LCK

El ensayo espectrofotométrico se llevó a cabo de la manera detallada anteriormente para el ensayo VEGF-R2, a excepción de los siguientes cambios en concentración: LCK = 60 nM, $MgCl_2$ = 40 nM, poli(E4Y1) = 20 mM.

Ensayo CHK-1

La producción de ADP a partir de ATP que acompaña el transferimiento del fosforilo al sustrato péptido sintético Syntide-2 (PLARTLSVAGLPGKK), se acopló a la oxidación de NADH mediante el uso de fosfoenolpiruvato (PEP) a través de las acciones del piruvato cinasa (PK) y del láctico deshidrogenasa (LDH). La oxidación del NADH

fue controlada mediante el seguimiento de la reducción de la absorbancia a 340 nm (ϵ340=6,22 cm^{-1} mM^{-1}) utilizando un espectrofotómetro HP8452. El contenido de las soluciones de reacción clásicas es el siguiente: 4 mN de PEP; 0,15 mM de NADH; 28 unidades de LDH/ml; 16 unidades de PK/ml; 3 mM de DTT; 0,125 mM de Syntide-2; 0,15 mM de ATP; 25 mM de $MgCl_2$ en 50 mM de TRIS, pH 7,5; y 400 mM de NaCl. Los ensayos se iniciaron con 10 nM de FL-CHK-1. Los valores K_i fueron determinados al medirse la actividad de la enzima ante la presencia de diversas concentraciones de los compuestos de prueba. Los datos fueron analizados con el software Enzyme Kinetic and Kaleidagraph.

Ensayos del CDK2/Ciclina A y CDK4/Ciclina D

La actividad cinasa ciclina dependiente, fue medida a través de la cuantificación de la incorporación enzima catalizadora y tiempo dependiente del fosfato radioactivo a partir del [^{32}P]ATP, hacia un fragmento recombinante de la proteína retinoblastoma. A no ser que se indique lo contrario, los ensayos se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos a un volumen total de 50 µL, en presencia de 10 mM de HEPES (N-[2-hidroxietil]piperazina-N'-[2-ácido etanesulfónico]) (pH 7,4), 10 mM de $MgCl_2$, 25 µM de trifosfato de adenosina (ATP), 1 mg/mL de ovalbumina, 5 µg/mL de leupeptina, 1 mM de ditiotreitol, 10 mM de β-glicerofosfato, 0,1 mM de vanadato sódico, 1 mM de fluoruro sódico, 2,5 mM de ácido etilenoglicol-bis(éter β-aminoetílico)-N,N,N'N'-tetraacético (EGTA), 2% (v/v) de dimetilsulfóxido, y 0,03 - 0,2 µCi [^{32}P]ATP. El sustrato (0,3-0,5 µg) era un fragmento purificado de proteína retinoblastoma recombinante (Rb) (los residuos 386-928 de la proteína retinoblastoma nativa; 62,3 kDa, conteniendo la mayoría de los sitios de fosforilación encontrados en la proteína nativa 106-kDa, al igual que un marcador de

seis residuos de histidina para facilitar la purificación). Las reacciones fueron iniciadas con CDK2 (150 nM CDK2/Complejo Ciclina A) o CDK4 (50 nM CDK4/Complejo Ciclina D3), incubadas a 30°C, y al cabo de 20 minutos se terminaron con la adición de ácido etilenodiaminatetraacético (EDTA) a 250 mM. Posteriormente, el sustrato fosforilado fue capturado en una membrana nitrocelulosa con 96 pocillos de filtración múltiple, y mediante repetidos lavados con un 0,85% de ácido fosfórico se logró la extracción de la radioactividad no incorporada. La cuantificación de la radioactividad se logró al exponer ante un Phosphorimager las membranas de nitrocelulosa ya secas. Los valores K_i aparentes fueron medidos mediante el ensayo de la actividad de enzima ante la presencia de diferentes concentraciones de compuestos y al restar la radioactividad de fondo que fue medida en ausencia de enzima. Se midieron para cada enzima los parámetros cinéticos (kcat, Km para ATP) con las condiciones normales del ensayo, mediante la determinación de la dependencia de las tasas iniciales en la concentración de ATP. Los datos fueron ajustados ya sea a una ecuación de inhibición competitiva con un Kaleidagraph (Synergy Software), o se ajustaron a una ecuación de inhibición de fijación firme competitiva usando el software KineTic (BioKin, Ltd.). Los valores K_i para los inhibidores de CDK4 y CDK2 conocidos, concordaron con los valores IC_{50} publicados. La actividad específica del CDK4 demostró ser la misma al complejarse ya sea a una ciclina D3 de largo completo o a la preparación de Ciclina D3 truncada; ambos complejos también rindieron para los inhibidores seleccionados, valores K_i muy similares.

Ensayo TEK/Tie-2

El ensayo espectrofotométrico se llevó a cabo de la manera detallada anteriormente para el ensayo VEGF-R2, a excepción de los siguientes cambios en concentración: TEK/Tie-2 = 200 nM, $MgCl_2$ = 40 mM, and ATP = 2 mM.

Ensayo de Proliferación de HUVEC

Este ensayo establece la capacidad que un compuesto de prueba tiene para inhibir la proliferación, estimulada por el factor de crecimiento, de las células endoteliales procedentes de la vena umbilical humana ("HUVEC"). Las células HUVEC (pasaje 3-4, Clonetics, Corp.) se descongelaron dentro de un medio de cultivo EGM2 (Clonetics Corp) en matraces T75. Después de 24 horas se le agregaron a los matraces un medio EGM2 nuevo. A los cuatro o cinco días, las células fueron expuestas a otro medio de cultivo (el medio F12K enriquecido con un 10% de suero fetal bovino (FBS), 60 µg/ml de complemento de crecimiento celular endotelial (ECGS), y 0,1 mg/ml de heparina). A partir de entonces, se utilizaron células HUVEC en fase de crecimiento exponencial. De diez a doce mil células HUVEC fueron colocadas en la placa de 96 pocillos en 100 µl del medio de cultivo espeso (descrito anteriormente). Las células se dejaron adherir en este medio por 24 horas. A continuación el medio fue extraído por aspiración y se le agregaron a cada uno de los pocillos 105 µl de un medio de inanición (F12K+1% FBS). Al cabo de 24 horas, a cada pocillo de tratamiento se le agregaron 15 µl del agente de prueba disuelto en un 1% de DMSO en un medio de inanición o el susodicho por sí solo; la concentración final de DMSO resultó ser de un 0,1%. Una hora más tarde, se le agregaron a todos los pocillos, a excepción de aquellos que contenían controles no

tratados, 30 µl de VEGF (30 ng/ml) en un medio de inanición; la concentración final de VEGF fue de 6 ng/ml. La proliferación celular se cuantificó 72 horas más tarde a través de la reducción de colorante MTT, durante lo cual las células fueron expuestas por 4 horas a MTT (Promega Corp.). La reducción de colorante se interrumpió mediante la adición de una solución de interrupción (Promega Corp.) y se determinó en el lector de placas espectrofotométrico de 96 pocillos una absorbancia a 595 λ.

Ensayo de Proliferación de Células Cancerosas (MV522)

El protocolo para la evaluación de la proliferación celular en las células cancerosas es parecido al que se utiliza para las evaluaciones de las células HUVEC. Dos mil células de cáncer pulmonar (línea MV522, adquiridas en American Tissue Cultural Collection) fueron sembradas en un medio de crecimiento (medio RPMI1640 enriquecido con 2 mM de glutamina y un 10% de FBS). Se deja que las células adhieran por lo menos por 1 día, antes de añadirles agentes de prueba y/o otros excipientes. Las células son tratadas simultáneamente con los mismos agentes de prueba utilizados en el ensayo. Después de 72 horas de ser expuestas a los agentes de prueba se cuantifica la proliferación celular mediante el ensayo de reducción de colorante MTT. La duración total del ensayo es de 4 días *versus* los 5 días que toman para las células HUVEC debido a que las células MV522 no se exponen al medio de inanición.

La tabla que se presenta a continuación resume los resultados de las pruebas hechas a los compuestos con los diversos ensayos. En dicha tabla la anotación "% @" se refiere a la inhibición porcentual en la concentración detallada, "NI" se refiere a la ausencia de inhibición, y "cinética de lenta fijación" indica que la curvatura en la

curva de progreso encontrada en el ensayo de enzima impide la determinación de las tasas.

Ejemplo #	FLVK-P Ki(nM)	FLVK Ki (nM)	LCK-P Ki (nM)	CHK-1 Ki (nM)	FGF-P Ki (nM)	CDK2 Ki (nM)	CDK4 Ki (nM)	HUVEC IC50 (nM)	Huvec+ Albúmina IC50 (nM)	MV522 IC50 (μM)	TEK-P (μM)
A-1	785										
A-2	100 μM										
A-3	32	4,5						240		>10	
A-4	13000										
A-5	8,64	1	37% @ 5 μM					270		>10	
A-6	1050										
A-7	26							>700			
A-8	3,36	1,9						740		>10	
B-1	111	25			87,000						
B-10	NI @ 300 μM (ELISA)										
B-11	NI @ 300 μM (ELISA)										
B-12	28							530		>10	
B-13	NI @ 1 mM (ELISA)										
B-14	NI @ 490 μM (ELISA)										
B-15	15,7							120		>10	
B-16	15		9% @ 1 μM					370		>10	
B-17	6,95							>700		>10	
B-18	5,84							130		>10	
B-19	42% @ 1 μM										
B-2	1820										
B-20	26										
B-21	208										

B-22	32% 1 µM										
B-23	17% @ 1 µM										
B-24	37										
B-25	26% @ 1 µM										
B-3	406										
B-4	35000										
B-5	11000										
B-6	62% @ 10µM (ELISA)										
B-7	3310										
B-8	NI @ 1 mM (ELISA)										
B-9	17000										
C-1	NI @ 1 mM (ELISA)										
C-2	NI @ 50 µM (ELISA)										
C-3	NI @ 5 µM (ELISA)										
D-1	28							520		>10	
D-2	1640										
D-3	133										
E-1	2,21	1,4	85% @ 5 µM		36% @ 5 µM	23% @ 100 µM	40% @ 100 µM	170	>1000	>10	
E-2	4,79	0,95				>100 µM	>100 µM	55		>10	
F-1	2,36		22% @ 1 µM		11% @ 1 µM			710		>10	
F-2	14,7							650		>10	
F-3	1,01	0,31	84% @ 1 µM		83% @ 1 µM			10		>10	
F-4	cinética de unión lenta	cinética de unión lenta	19% @ 1 µM		18% @ 1 µM			63		2,6	
F-5		0,86	84% @ 1 µM		69% @ 1 µM			4,1	17	1,4	56% @ 1 µM
G-1	0,592		90		81% @ 1 µM			10	435	>10	
G-10	2,6	3	48% @ 1 µM		33% @ 1 µM			5,7	180	5,1	

G-11	0,17	0,11	2,5	7% @ 1 μM	19	NI @ 1 μM	16% @ 1 μM	4,4	64	5,6	
G-2	1,78							120		>10	
G-3	0,197		11,2		91% @ 1 μM			9,8	280	>10	
G-4	0,79	0,1	72		77% @ 1 μM			16		>10	
G-5	1,86	0,35	69		68% @ 1 μM			8,4		>10	
G-6	1,98		65		74% @ 1 μM			12	59	10	
G-7	0,65	0,25	27		23			17	190	>10	14% @ 1 μM
G-8	0,73	0,035	5,8		20			12	114	8,7	62% @ 1 μM
G-9		2,5									
H-1	1,19	0,19	41% @ 1 μM		83% @ 1 μM			27		>10	
I-1	8,84							220		>10	
I-2	16% @ 1 μM										
J-1		1,6	38% @ 1 μM		61% @ 1 μM			37			
J-2		0,68	10,5		57			26	180	>10	17% @ 1 μM
J-3		0,92	44% @ 1 μM		54% @ 1 μM			50			
K-1	1,46	1,6	59		79% @ 1 μM			40	>1000	10	
K-10	2,19	0,23	57,7	8% @ 1 μM	26	12% @ 1 μM	17% @ 1 μM	12		4,6	
K-11	3,49		82% @ 1 μM		59% @ 1 μM			37		8,1	
K-12	2,96		48% @ 1 μM		70% @ 1 μM			27		4,7	
K-2	138										
K-3	1,66	3,4		26,000	NI @ 150 μM			430		>10	
K-4	64							380		>10	
K-5	1270										
K-6	200				NI @ 1 mM						
K-7	122										
K-8	707										
K-9	109	10			NI @ 600 μM						
L-1		3% @ 50 nM									

M-1	52										
N-1	3,74	1,3	160	10% @ 1 µM	12% @ 1 µM	18% @ 1 µM	19% @ 1 µM	38	>1000	>10	
N-2		8% @ 50 nM						>100		>10	
O-1		5,5						>300		<3	
O-2		13% @ 50 nM									
O-3		5,8									
P-1	4% @ 50 nM										
Q-1	17% @ 50 nM							100-300			
R-1	49% @ 50 nM							.			
R-10	12,1	6,9	23% @ 1 µM					28		>10	
R-11		unión lenta 59% @ 50 nM	59% @ 1 µM		30% @ 1 µM			31			
R-12		4,4	45% @ 1 µM		62% @ 1µM			15		5,9	
R-13		16,5	5% @ 1 µM		7% @ 1 µM			19	120	1,8	
R-14		3,4	87% @ 1 µM		96% @ 1 µM			14	345	5,7	
R-15		8,8	26% @ 1 µM		41% @ 1 µM			36	130	3,1	
R-16		2,3						13		5,6	
R-17		7,4						32			
R-18		3,1						18		>10	
R-19		13,9						64		1,7	
R-2	2,53							110		0,43	
R-20		19% @ 50 nM						155		2,6	
R-3	67% @ 5 µM							50		9,7	
R-4	9,93	2,4	28% @ 1 µM					88		9,9	
R-5	11,2	1,7						89		10	
R-6	16% @ 5 µM										
R-7	325										
R-8	4% @ 5 µM										
R-9	9% @ 1 µM										

R-21		42% @ 50 nM									
R-22		52% @ 50 nM	13% @ 1 μM		21% @ 1 μM				> 100		
R-23		50% @ 50 nM									
R-24		62% @ 50 nM									
R-25		6.6							155		
S-1	2% @ 1 μM										
S-2	28% @ 1 μM										
S-3	8,7	0,76						180			
S-4	20% @ 50 nM							>300			
S-5	4,2							>300			
S-6	6% @ 50 nM										
S-7		19% @ 50 nM						>300			
S-8		1,4									
T-1	13,6										
U-1	68										
U-2	12,4							100		>10	
V-1		2									
V-2	13							180		10	
V-3	42% @ 1 μM										
V-4		0,045	22% @ 1 μM		37% @ 1 μM			27	>1000		40% @ 1 μM
V-5		1,4									
V-6		12% @ 50 nM									
V-7		2,6									
V-8		0% @ 50 nM									
V-9		22									
V-10		16% @ 50 μM									
V-11		18% @ 50 nM									
V-12		18% @ 50 nM									
V-13		17% @ 50 nM									

V-15		30% @ 50 nM									
W-1		0,12	88% @ 1 µM		67% @ 1 µM			23			
W-2		1,5	19% @ 1 µM		18% @ 1 µM			120			
W-3		0,7	65% @ 1 µM		56% @ 1 uM			220			
X-1		1,5	59% @ 1 µM		28% @ 1 µM			27	330		
X-2		9,1									
X-3		2,2						30-100		4,6	
X-4		4,1	11% @ 1 µM		11% @ 1 µM			71	>1000	6,1	
X-5		1,3						29		3,7	
Y-1		6% @ 50 nM						>700			
Y-2		NI @ 50 nM									
Z-1	NI @ 5 µM										
AA-1	59%@ 50 nM	2.8	44%@ 1µM		39%@ 1µM				25		
AA-2		25							80		
BB-1		10.8							940		
CC-1		20%@ 50 nM									
CC-2		30%@ 50 nM									
DD-1		5.6							700		
EE-1		3.4	53%@ 1µM		32%@ 1µM				180		

Los compuestos de los ejemplos detallados arriba pueden ser formulados para crear composiciones farmacéuticas de acuerdo a los ejemplos generales mencionados a continuación.

Ejemplo 1: Composición Parenteral

Con el fin de preparar una composición farmacéutica parenteral adecuada para la administración vía inyección, 100 mg de una sal soluble en agua de un compuesto de la Fórmula I se disuelven en DMSO y a continuación se mezclan con 10 mL de salino

estéril en un 0,9%. La mezcla se incorpora dentro de una unidad de dosificación adecuada para la administración vía inyección.

Ejemplo 2: Composición Oral

Con el fin de preparar una composición para la administración oral, se mezclan 100 mg de un compuesto de la Fórmula I con 750 mg de lactosa. La mezcla se incorpora dentro de una unidad de dosificación adecuada para ser administrada por vía oral, como lo es por ejemplo una cápsula de gel firme.

Ejemplo 3: Composición intraocular

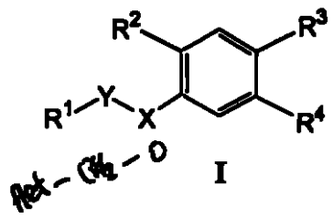
Para preparar un compuesto farmacéutico de liberación sostenida para ser administrado por vía intraocular, un compuesto de la Fórmula I se suspende en una solución neutra isotónica de ácido hialurónico (1.5% conc.) en un tampón de fosfato (pH 7.4) para formar una suspensión al 1%.

Cabe mencionar que la descripción aquí mencionada sirve de ejemplo y es explicatoria en naturaleza, además, se efectúa con la intención de ilustrar la invención y sus expresiones. A través de la experimentación rutinaria, las personas capacitadas en el campo podrán reconocer las modificaciones y variaciones aparentes que podrán ser efectuadas sin alejarse del espíritu de la invención. Por lo tanto, la intención de la invención es que esta no se defina por la descripción mencionada arriba, sino que por las siguientes afirmaciones y sus equivalentes.

AFIRMACIONES

Se afirma lo siguiente:

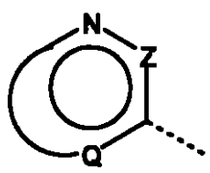
1. Un compuesto de la Fórmula I:



I

en donde:

R^1 es una fracción de la fórmula



donde

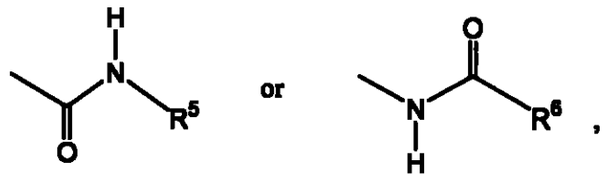
Z es CH o NH, y Q es una fracción, de manera que R^1 es un heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido o no sustituido el cual contiene por lo menos dos átomos de carbono en el sistema anular del heteroarilo;

X es seleccionado a partir de CH_2, O, S, y NH;

Y es seleccionado a partir de CH_2, O, y S, siempre y cuando por lo menos uno de los X e Y es CH_2, o que X e Y juntos con el enlace encontrado allí mismo formen un ciclopropilo;

R^2 y R^3 son independientemente seleccionados a partir del hidrógeno, metilo, halógeno, trifluorometilo, y del ciano; y

R^4 es

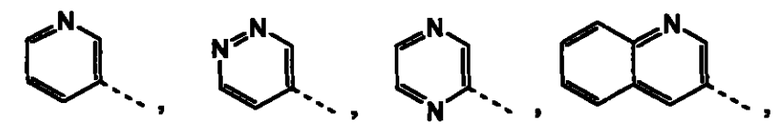


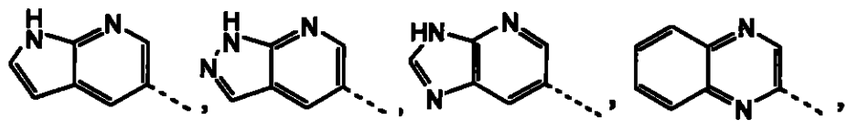
donde R^5 es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, O-R^7, NR^8R^9, alquilo C_1-C_8 o un grupo heterocicloalquilo monocíclico, sustituido o no sustituido; R^6 es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquenil, O-R^7, C(O)R^7, NR^8R^9, alquilo C_2-C_8 o un grupo heterocicloalquilo monocíclico, sustituido o no sustituido; donde R^7 es un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido o no sustituido; R^8 es un hidrógeno o un alquilo, sustituido o no sustituido; y R^9 es un alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, sustituido o no sustituido;

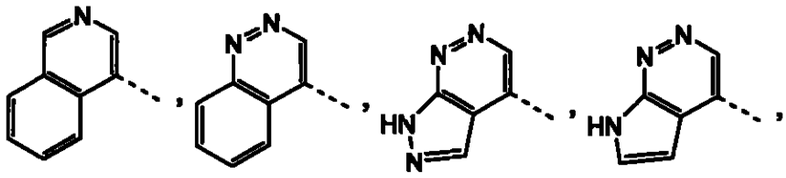
o un profármaco farmacéuticamente aceptado, un metabolito farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptada.

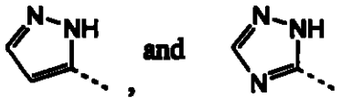
2. Un compuesto de la Fórmula I, en donde:

R^1 es un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado a partir de:









and

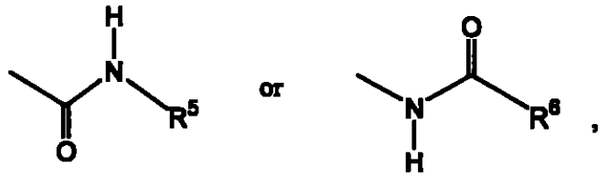
;

X es seleccionado a partir de CH_2, O, y S;

Y es seleccionado a partir de CH_2 y S, siempre y cuando por lo menos uno de los X e Y es CH_2;

R^2 y R^3 son independientemente seleccionados a partir del hidrógeno, metilo, flúor, y cloro, y

R^4 es

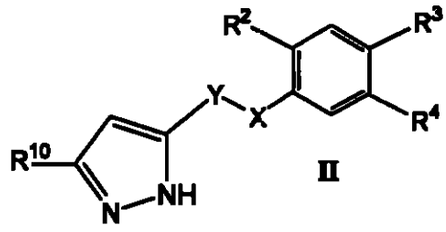


donde R^5 es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, O-R^7, NR^8R^9, alquilo C_1-C_8, o un grupo heterocicloalquilo monocíclico, sustituido o no sustituido;

R^6 es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquenil, O-R^7, C(O)R^7, NR^8R^9, alquilo C_2-C_8, o grupo heterocicloalquilo monocíclico, sustituido o no sustituido; donde R^7 es un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, sustituido o no sustituido; R^8 es un hidrógeno o un alquilo sustituido o no sustituido; y R^9 es un alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

o un profármaco farmacéuticamente aceptado, un metabolito farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptada.

3. Un compuesto de la Fórmula II:



II

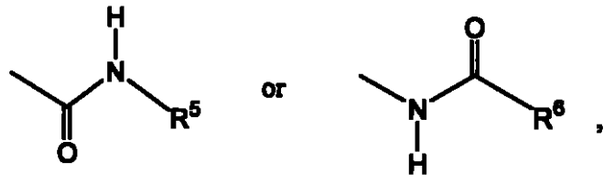
en donde:

X es seleccionado a partir de CH_2, O, y S;

Y es seleccionado a partir de CH_2 y S, siempre y cuando por lo menos uno de los X e Y es CH_2;

R^2 y R^3 son independientemente seleccionados del hidrógeno, metilo, flúor, y cloro;

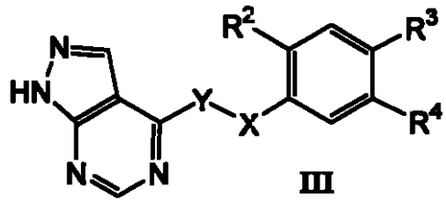
R^4 es



donde R^5 y R^6 son cada uno independientemente un arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; y R^{10} es un alquenil, arilo, heteroarilo, o HNR^9 sustituido o no sustituido; donde R^9 es un alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

o un profármaco farmacéuticamente aceptado, un metabolito farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptada.

4. Un compuesto de la Fórmula III:



III

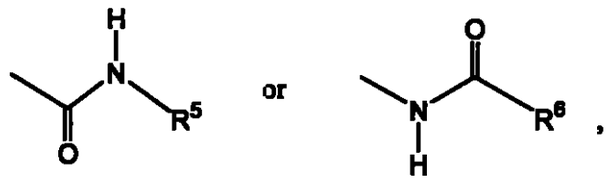
en donde:

X es seleccionado a partir de CH_2, O, S, y NH;

Y es seleccionado a partir de CH_2, O, y S, siempre y cuando por los menos uno de los X e Y es CH_2, o que X e Y junto con el enlace encontrado allí mismo formen un ciclopropilo;

R^2 y R^3 son independientemente seleccionados a partir del hidrógeno, metilo, halógeno, trifluorometilo y ciano; y

R^4 es



donde R^5 es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, O-R^7, NR^8R^9, alquilo C_1-C_8, o grupo heterocicloalquilo monocíclico, sustituido o no sustituido; R^6 es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquenil, O-R^7, C(O)R^7, NR^8R^9, alquilo C_2-C_8, o grupo heterocicloalquilo monocíclico, sustituido o no sustituido; donde R^7 es un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^8 es un hidrógeno o un alquilo sustituido o no sustituido; y R^9 es un alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

o un profármaco farmacéuticamente aceptado, un metabolito farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptada.

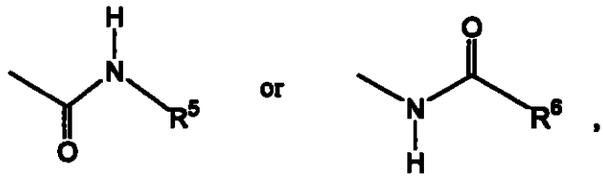
5. Un compuesto de acuerdo a la afirmación 4, en donde:

X es seleccionado a partir de CH_2, O, y S;

Y es seleccionado a partir de CH_2 y S, siempre y cuando por lo menos uno de los X e Y es CH_2;

R^2 y R^3 son independientemente seleccionados a partir del hidrógeno, metilo, flúor, y cloro; y

R^4 es



donde R^5 y R^6 son cada uno independientemente un arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido.

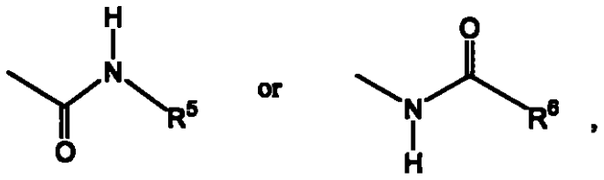
6. Un compuesto de acuerdo a la afirmación 5, en donde:

X es CH_2;

Y es S;

R^2 y R^3 son independientemente seleccionados a partir del hidrógeno, metilo, flúor, y cloro; y

R^4 es



donde R^5 y R^6 son cada uno independientemente un arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido.

7. Una composición farmacéutica que consta de:

(a) una cantidad considerada terapéuticamente eficaz de un compuesto, un profármaco farmacéuticamente aceptado, un metabolito farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptada de la afirmación 1; y

(b) un excipiente, diluyente, o un excipiente líquido farmacéuticamente aceptado.

8. Un método para el tratamiento de las enfermedades en los mamíferos en donde la actividad proteína cinasa actúa de mediador, y que consiste en administrarle a un mamífero necesitado una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, un profármaco farmacéuticamente aceptado, un metabolito farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptada según se define en la afirmación 1.

9. Un método de acuerdo a la afirmación 8, en donde la enfermedad del mamífero está asociada al crecimiento tumoral, proliferación celular o angiogénesis.

10. Un método para modular o inhibir la actividad de un receptor de la proteína cinasa, que consiste en poner al receptor cinasa en contacto con una cantidad eficaz de un compuesto, un profármaco farmacéuticamente aceptado, un metabolito farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptada según se define en la afirmación 1.

11. Un método de acuerdo a la afirmación 10, en donde el receptor de la proteína cinasa es un receptor VEGF.

252

ABSTRACTO

Se describen los compuestos de las amidas que modulan y/o inhiben la actividad de ciertas proteínas cinasa. Estos compuestos y las composiciones farmacéuticas que los contienen son capaces de actuar como mediador de la señal de transducción de la tirosina cinasa con el fin de modular y/o inhibir la proliferación celular indeseada. La invención también va dirigida al uso terapéutico o profiláctico de las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, y a los métodos para el tratamiento del cáncer y de otras enfermedades asociadas a la angiogénesis y/o proliferación celular indeseada, tal como lo son la retinopatía diabética, neovascularización del glaucoma, artritis reumatoide, y soriasis, mediante la administración de cantidades eficaces de dichos compuestos.

NOTA: Se retira el folio 736, correspondiente al extracto para publicación.

Folios 754 y 755 borrados

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [ ] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Descripción de la invención [ ]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño . [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [ ]
- Representación gráfica del esquema de trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha:

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
CARLOS R. OLARTE

REFERENCIA:	Radicación No.	01-3118
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0933
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar el poder otorgado al abogado que aparece en la solicitud como apoderado, con el lleno de los requisitos exigidos en el Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o á su causante (art. 26-k,Dec 486/2000).

- Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00).

- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en la solicitud no aparece la misma. (Art. 27-b, D 486/00).

- Debe indicarse tanto el nombre como el domicilio del inventor (Art. 27-e, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

29 MAR. 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia