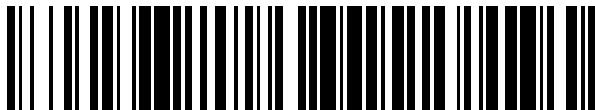


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 665 890**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.12.2012 PCT/CN2012/086357**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.07.2013 WO13097601**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2012 E 12863599 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017 EP 2797918**

(54) Título: **Inhibidores de bromodominio**

(30) Prioridad:

30.12.2011 WO PCT/CN2011/002224

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

30.04.2018

(73) Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US**

(72) Inventor/es:

**WANG, LE;
PRATT, JOHN K.;
MCDANIEL, KEITH F.;
DAI, YUJIA;
FIDANZE, STEVEN D.;
HASVOLD, LISA;
HOLMS, JAMES H.;
KATI, WARREN M.;
LIU, DACHUN;
MANTEI, ROBERT A.;
MCQUELLAN, WILLIAM J;
SHEPPARD, GEORGE S. y
WADA, CAROL K.**

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 665 890 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de bromodomino

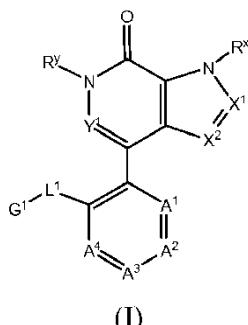
Antecedentes

Los bromodomios se refieren a plegamientos estructurales de proteínas conservados que unen restos de lisina N-acetilados que se encuentran en algunas proteínas. La familia BET de proteínas que contiene bromodomino está compuesta de cuatro miembros (BRD2, BRD3, BRD4 y BRDt). Cada miembro de la familia BET usa dos bromodomios para reconocer restos de lisina N-acetilados que se encuentran principalmente, pero no exclusivamente, en las colas amino terminales de proteínas histona. Estas interacciones modulan la expresión de genes reclutando factores de transcripción en sitios del genoma específicos dentro de la cromatina. Por ejemplo, 5 BRD4 unida a histona recluta el factor de transcripción P-TEFb en promotores, dando como resultado la expresión de un subconjunto de genes implicados en el avance del ciclo celular (Yang et al., *Mol. Cell. Biol.* 28: 967-976 (2008)). BRD2 y BRD3 también funcionan como reguladores de la transcripción de genes de promoción del crecimiento (LeRoy et al., *Mol. Cell* 30: 51-60 (2008)). Se ha establecido recientemente que los miembros de la familia BET son importantes para el mantenimiento de varios tipos de cáncer (Zuber et al., *Nature* 478: 524-528 10 (2011); Mertz et al; *Proc. Nat'l. Acad. Sci.* 108: 16669-16674 (2011); Delmore et al., *Cell* 146: 1-14, (2011); Dawson et al., *Nature* 478: 529-533 (2011)). Los miembros de la familia BET también se han implicado en la mediación de 15 respuestas inflamatorias agudas por la ruta canónica de NF-KB (Huang et al., *Mol. Cell. Biol.* 29: 1375-1387 (2009)) dando como resultado la regulación por aumento de genes asociados con la producción de citoquinas (Nicodeme et al., *Nature* 468: 1119-1123, (2010)). Además, la función del bromodomino también se ha implicado en la enfermedad renal (Zhang, et al., *J. Biol. Chem.* 287: 28840-28851 (2012)). La función de BRD2 también se ha 20 asociado con una predisposición a la dislipidemia o regulación inadecuada de la adipogénesis, perfiles inflamatorios elevados y mayor susceptibilidad a enfermedades autoinmunitarias (Denis, *Discovery Medicine* 10: 489-499 (2010)). El virus de inmunodeficiencia humana usa BRD4 para iniciar la transcripción del ARN vírico a partir de ADN vírico integrado establemente (Jang et al., *Mol. Cell*, 19: 523-534 (2005)). También se ha mostrado que los inhibidores del 25 bromodomino BET reactivan la transcripción del VIH en modelos de infección de células T latente e infección de monocitos latente (Banerjee, et al, *J. Leukocyte Biol.* doi:10.1189/jlb.0312165). BRDt tiene una función importante en la espermatogénesis (Matzuk, et al., *Cell* 150: 673-684 (2012)). Por consiguiente, hay una necesidad médica actual de desarrollar nuevos fármacos para tratar enfermedades e indicaciones que implican la función del bromodomino, incluyendo la función del bromodomino BET.

30 Se conocen de los documentos WO 2011/161031, WO 2011/054848, WO 2011/054843, WO 2011/143669 y WO 2006/129623, compuestos que actúan contra el cáncer y enfermedades inflamatorias. Dichos compuestos tienen núcleos de benzotriazolodiazepina, tetrahidroquinolinona o tiofenodiazepinatriazol.

Resumen

35 En un aspecto la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables,



(I)

en donde

 R^x es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; R^y es alquilo C₁-C₃, -(alquilenil C₂-C₃)-OH, o halogenoalquilo C₁-C₃;40 X^1 es N o CR^{x1} en donde

R^{x1} es hidrógeno, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -C(O)OR^{ax1}, -C(O)NR^{bx1}R^{cx1}, -C(O)R^{dx1}, S(O)₂R^{dx1}, -S(O)₂NR^{bx1}R^{cx1}, G^{x1}, halogenoalquilo C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆;

en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OR^{ax1}, SR^{ax1}, S(O)R^{dx1}, S(O)₂R^{dx1},

$\text{NR}^{\text{bx1}}\text{R}^{\text{cx1}}$, $-\text{C(O)R}^{\text{ax1}}$, $-\text{C(O)OR}^{\text{ax1}}$, $-\text{C(O)NR}^{\text{bx1}}\text{R}^{\text{cx1}}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{bx1}}\text{R}^{\text{cx1}}$, y G^{x1} ;

R^{ax1} , R^{bx1} , y R^{cx1} , en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, G^a, o -(alquilenil C₁-C₆)-G^a;

5 R^{dx1} , en cada caso, son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, G^a, o -(alquilenil C₁-C₆)-G^a;

X^2 es N o CR^{x2}; en donde

R^{x2} es hidrógeno, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, $-\text{C(O)OR}^{\text{ax2}}$, $-\text{C(O)NR}^{\text{bx2}}\text{R}^{\text{cx2}}$, $-\text{C(O)R}^{\text{dx2}}$, $-\text{C(O)H}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{dx2}}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{bx2}}\text{R}^{\text{cx2}}$, G^{x2}, halogenoalquilo C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆;

10 en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OR^{ax2} , SR^{ax2} , $\text{S(O)R}^{\text{dx2}}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{dx2}}$,

$\text{NR}^{\text{bx2}}\text{R}^{\text{cx2}}$, $-\text{C(O)R}^{\text{ax2}}$, $-\text{C(O)OR}^{\text{ax2}}$, $-\text{C(O)NR}^{\text{bx2}}\text{R}^{\text{cx2}}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{bx2}}\text{R}^{\text{cx2}}$, y G^{x2} ;

R^{ax2} , R^{bx2} , y R^{cx2} , en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, G^b, o -(alquilenil C₁-C₆)-G^b;

R^{dx2} , en cada caso, es independientemente alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, G^b, o -(alquilenil C₁-C₆)-G^b;

15 Y^1 es N o CR^u; en donde R^u es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno, o halogenoalquilo C₁-C₆;

A^1 es N o CR¹, A^2 es N o CR², A^3 es N o CR³; y A^4 es N o CR⁴; con la condición de que cero, uno, dos o tres de A¹, A², A³, y A⁴ son N;

R^1 , R^3 , y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₆, CN, o NO₂;

20 R^2 es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₆, -CN, NO₂,

G^{2a} , $-\text{OR}^{2a}$, $-\text{OC(O)R}^{2d}$, $-\text{OC(O)NR}^{2b}\text{R}^{2c}$, $-\text{SR}^{2a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{2d}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{2b}\text{R}^{2c}$, $-\text{C(O)R}^{2d}$, $-\text{C(O)OR}^{2a}$, $-\text{C(O)NR}^{2b}\text{R}^{2c}$, $-\text{NR}^{2b}\text{R}^{2c}$, $-\text{N(R}^{2e})\text{C(O)R}^{2d}$, $-\text{N(R}^{2e})\text{S(O)}_2\text{R}^{2d}$, $-\text{N(R}^{2e})\text{C(O)O(R}^{2d})$, $-\text{N(R}^{2e})\text{C(O)NR}^{2b}\text{R}^{2c}$, $-\text{N(R}^{2e})\text{S(O)}_2\text{NR}^{2b}\text{R}^{2c}$, $-(\text{alquilenil C}_1\text{-C}_6)\text{-G}^{2a}$, $-(\text{alquilenil C}_1\text{-C}_6)\text{-OR}^{2a}$, $-(\text{alquilenil C}_1\text{-C}_6)\text{-OC(O)R}^{2d}$, $-(\text{alquilenil C}_1\text{-C}_6)\text{-OC(O)NR}^{2b}\text{R}^{2c}$, $-(\text{alquilenil C}_1\text{-C}_6)\text{-OC(O)NR}^{2b}\text{R}^{2c}$, $-(\text{alquilenil C}_1\text{-C}_6)\text{-S(O)}_2\text{R}^{2d}$, $-(\text{alquilenil C}_1\text{-C}_6)\text{-S(O)}_2\text{NR}^{2b}\text{R}^{2c}$, $-(\text{alquilenil C}_1\text{-C}_6)\text{-C(O)R}^{2d}$, $-(\text{alquilenil C}_1\text{-C}_6)\text{-C(O)OR}^{2a}$, $-(\text{alquilenil C}_1\text{-C}_6)\text{-C(O)NR}^{2b}\text{R}^{2c}$, $-(\text{alquilenil C}_1\text{-C}_6)\text{-N(R}^{2e})\text{C(O)R}^{2d}$, $-(\text{alquilenil C}_1\text{-C}_6)\text{-N(R}^{2e})\text{S(O)}_2\text{R}^{2d}$, $-(\text{alquilenil C}_1\text{-C}_6)\text{-N(R}^{2e})\text{C(O)O(R}^{2a})$, $-(\text{alquilenil C}_1\text{-C}_6)\text{-N(R}^{2e})\text{C(O)NR}^{2b}\text{R}^{2c}$, $-(\text{alquilenil C}_1\text{-C}_6)\text{-N(R}^{2e})\text{S(O)}_2\text{NR}^{2b}\text{R}^{2c}$, y $-(\text{alquilenil C}_1\text{-C}_6)\text{-CN}$;

25 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2e} , en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, G^{2b}, o alquilo C₁-C₆ en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un substituyente seleccionado del grupo que consiste en $-\text{OR}^{z1}$,

30 $\text{NR}^{z1}\text{R}^{z2}$, $-\text{C(O)OR}^{z1}$, $-\text{C(O)NR}^{z1}\text{R}^{z2}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{z1}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{z1}\text{R}^{z2}$, y G^{2b} ;

R^{2d} , en cada caso, es independientemente alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, G^{2b}, o alquilo C₁-C₆ en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-\text{OR}^{z1}$, $\text{NR}^{z1}\text{R}^{z2}$, $-\text{C(O)OR}^{z1}$, $-\text{C(O)NR}^{z1}\text{R}^{z2}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{z1}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{z1}\text{R}^{z2}$, y G^{2b} ;

35 R^{z1} y R^{z2} , en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o halogenoalquilo C₁-C₆;

G^{x1} , G^{x2} , G^a , G^b , G^{2a} y G^{2b} , en cada caso, son cada uno independientemente arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o cicloalquenilo, y cada uno de los cuales está independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 de R^v;

40 L^1 está ausente, CH₂, C(O), C(H)(OH), (CH₂)_mO, (CH₂)_mS(O)_n en donde n es 0, 1, o 2; o (CH₂)_mN(R^z) en donde R^z es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, halogenoalquilo C₁-C₃, (alquilenil C₂-C₃)-OH, o ciclopropilo no sustituido;

m es 0 o 1;

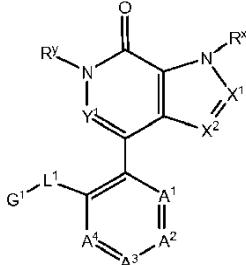
G^1 es alquilo C₁-C₆, alcoxialquilo, G^{1a} o -(alquilenil C₁-C₆)-G^{1a}; en donde cada G^{1a} es independientemente arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o cicloalquenilo, y cada G^{1a} está independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 de R^w;

45 R^v y R^w , en cada caso, son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₆, -CN, oxo, -OR^h, -OC(O)Rⁱ,

5 -OC(O)NR^hR^k, -SR^h, -S(O)₂R^h, -S(O)NR^hR^k, -C(O)R^h, -C(O)-heterociclo monocíclico, -C(O)-heteroarilo monocíclico, -C(O)OR^h, -C(O)NR^hR^k, -NRR^h^k, -N(R^h)C(O)Rⁱ, -N(R^h)S(O)₂Rⁱ, -N(R^h)C(O)O(Rⁱ), -N(R^h)C(O)NR^hR^k, -(alquilenil C₁-C₆)-OR^h, -(alquilenil C₁-C₆)-OC(O)Rⁱ, -(alquilenil C₁-C₆)-OC(O)NR^hR^k, -(alquilenil C₁-C₆)-S(O)R^h, -(alquilenil C₁-C₆)-S(O)₂NR^hR^k, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)R^h, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)OR^h, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)NR^hR^k-(alquilenil C₁-C₆)-NR^hR^k, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^h)C(O)Rⁱ, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^h)S(O)₂Rⁱ, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^h)C(O)O(Rⁱ), -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^h)C(O)NR^hR^k, o -(alquilenil C₁-C₆)-CN;

10 R^h, Rⁱ, R^k, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o halogenoalquilo C₁-C₆; y Rⁱ, en cada caso, es independientemente alquilo C₁-C₆ o halogenoalquilo C₁-C₆.

15 En un aspecto la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables,



(I)

en donde

R^x es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R^y es alquilo C₁-C₃, -(alquilenil C₂-C₃)-OH, o halogenoalquilo C₁-C₃;

15 X¹ es N o CR^{x1} en donde

R^{x1} es hidrógeno, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -C(O)OR^{ax1}, -C(O)NR^{bx1}R^{cx1}, -C(O)R^{dx1}, S(O)₂R^{dx1}, -S(O)NR^{bx1}R^{cx1}, G^{x1}, halogenoalquilo C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆; en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OR^{ax1}, SR^{ax1}, S(O)R^{ax1}, S(O)₂R^{ax1},

NR^{bx1}R^{cx1}, -C(O)R^{ax1}, -C(O)OR^{ax1}, -C(O)NR^{bx1}R^{cx1}, -S(O)NR^{bx1}R^{cx1}, y G^{x1};

20 R^{ax1}, R^{bx1} y R^{cx1}, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, G^a, o -(alquilenil C₁-C₆)-G^a;

R^{dx1}, en cada caso, son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, G^a, o -(alquilenil C₁-C₆)-G^a;

X² es N o CR^{x2}; en donde

25 R^{x2} es hidrógeno, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -C(O)OR^{ax2}, -C(O)NR^{bx2}R^{cx2}, -C(O)R^{dx2}, S(O)₂R^{dx2}, -S(O)NR^{bx2}R^{cx2}, G^{x2}, halogenoalquilo C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆; en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OR^{ax2}, SR^{ax2}, S(O)R^{ax2}, S(O)₂R^{ax2},

NR^{bx2}R^{cx2}, -C(O)R^{ax2}, -C(O)OR^{ax2}, -C(O)NR^{bx2}R^{cx2}, -S(O)NR^{bx2}R^{cx2}, y G^{x2};

30 R^{ax2}, R^{bx2} y R^{cx2}, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, G^b, o -(alquilenil C₁-C₆)-G^b;

R^{dx2}, en cada caso, es independientemente alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, G^b, o -(alquilenil C₁-C₆)-G^b;

Y¹ es N o CR^u; en donde R^u es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno, o halogenoalquilo C₁-C₆;

35 A¹ es N o CR¹, A² es N o CR², A³ es N o CR³; y A⁴ es N o CR⁴; con la condición de que cero, uno, dos o tres de A¹, A², A³ y A⁴ son N;

R¹, R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₆, CN, o NO₂;

- 5 R^2 es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₆, -CN, NO₂, G^{2a}, -OR^{2a}, -OC(O)R^{2d}, -OC(O)NR^{2b}R^{2c}, -SR^{2a}, -S(O)₂R^{2d}, -S(O)NR^{2b}R^{2c}, -C(O)R^{2d}, -C(O)OR^{2a}, -C(O)NR^{2b}R^{2c}, -NR^{2b}R^{2c}, -N(R^{2e})C(O)R^{2d}, -N(R^{2e})S(O)₂R^{2d}, -N(R^{2e})C(O)O(R^{2d}), -N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}, -N(R^{2e})S(O)NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-G^{2a}, -(alquilenil C₁-C₆)-OR^{2a}, -(alquilenil C₁-C₆)-OC(O)R^{2d}, -(alquilenil C₁-C₆)-OC(O)NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-S(O)₂R^{2d}, -(alquilenil C₁-C₆)-S(O)NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)R^{2d}, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)OR^{2a}, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^{2e})C(O)R^{2d}, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^{2e})S(O)₂R^{2d}, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^{2e})C(O)O(R^{2a}), -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^{2e})S(O)NR^{2b}R^{2c}, y -(alquilenil C₁-C₆)-CN;
- 10 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2e}, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, G^{2b}, o alquilo C₁-C₆ en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un substituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{z1},
- 15 NR^{z1}R^{z2}, -C(O)OR^{z1}, -C(O)NR^{z1}R^{z2}, -S(O)₂R^{z1}, -S(O)NR^{z1}R^{z2}, y G^{2b};
- 15 R^{2d}, en cada caso, es independientemente alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, G^{2b}, o alquilo C₁-C₆ en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{z1}, NR^{z1}R^{z2}, -C(O)OR^{z1}, -C(O)NR^{z1}R^{z2}, -S(O)₂R^{z1}, -S(O)NR^{z1}R^{z2}, y G^{2b};
- 20 R^{z1} y R^{z2}, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o halogenoalquilo C₁-C₆;
- 20 G^{x1}, G^{x2}, G^a, G^b, G^{2a} y G^{2b}, en cada caso, son cada uno independientemente arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, o cicloalquenilo, y cada uno de los cuales está independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 de R^v;
- 25 L¹ está ausente, CH₂, C(O), (CH₂)_mO, (CH₂)_mS(O)_n en donde n es 0, 1, o 2; o (CH₂)_mN(R^z) en donde R^z es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, halogenoalquilo C₁-C₃, (alquilenil C₂-C₃)-OH, o ciclopropilo no sustituido;
- 25 m es 0 o 1;
- 25 G¹ es G^{1a} o -(alquilenil C₁-C₆)-G^{1a}; en donde cada G^{1a} es independientemente arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o cicloalquenilo, y cada G^{1a} está independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 de R^w;
- 30 25 R^v y R^w, en cada caso, son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₆, -CN, oxo, -OR^h, -OC(O)R^h, -OC(O)NR^hR^k, -SR^h, -S(O)₂R^h, -S(O)NR^hR^k, -C(O)R^h, -C(O)OR^h, -C(O)NR^hR^k, -NR^hR^k, -N(R^h)C(O)Rⁱ, -N(R^h)S(O)₂Rⁱ, -N(R^h)C(O)O(Rⁱ), -N(R^h)C(O)NR^hR^k, -(alquilenil C₁-C₆)-OR^h, -(alquilenil C₁-C₆)-OC(O)Rⁱ, -(alquilenil C₁-C₆)-OC(O)NR^hR^k, -(alquilenil C₁-C₆)-S(O)₂R^h, -(alquilenil C₁-C₆)-S(O)NR^hR^k, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)R^h, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)OR^h, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)NR^hR^k, -(alquilenil C₁-C₆)-NR^hR^k, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^h)C(O)Rⁱ, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^h)S(O)₂Rⁱ, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^h)C(O)O(Rⁱ), -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^h)C(O)NR^hR^k, o -(alquilenil C₁-C₆)-CN;
- 35 30 R^h, Rⁱ, R^k, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o halogenoalquilo C₁-C₆; y R¹, en cada caso, es independientemente alquilo C₁-C₆ o halogenoalquilo C₁-C₆.
- 35 Los compuestos de la presente invención son útiles en métodos para tratar o prevenir trastornos que mejoran por 35 inhibición de BET. Dichos métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), solo, o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 40 Algunos de los métodos se dirigen a tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria o cáncer o SIDA.
- 40 Los compuestos de la presente invención son útiles en métodos de tratamiento del cáncer en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia de células T aguda, carcinoma de células basales, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer de cuello uterino, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, 45 leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma difuso de células B grandes, cambios disprólerativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo a receptores de estrógeno, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma, glioblastoma, glosarcoma, enfermedad de la cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiosarcoma, leucemia, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfangioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (de Hodgkin y no de Hodgkin), tumores malignos y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, neoplasias linfoideas de origen de células T o células B, leucemia, linfoma, carcinoma medular,

meduloblastoma, melanoma, meningoíoma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, carcinoma de línea media-NUT (NMC), cáncer de pulmón no microcítico, oligodendroglíoma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomiosarcoma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón microcítico, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer de útero y tumor de Wilms. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico. En realizaciones particulares, los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en citarabina, bortezomib y 5-azacitidina.

Los compuestos de la presente invención son útiles en métodos de tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a un sujeto que lo necesite, en donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en: enfermedad de Addison, gota aguda, espondilitis anquilosante, asma, aterosclerosis, enfermedad de Behcet, enfermedades bullosas de la piel, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de Crohn, dermatitis, eccema, arteritis de células gigantes, glomerulonefritis, hepatitis, hipofisitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Kawasaki, nefritis lúpica, esclerosis múltiple, miocarditis, miositis, nefritis, rechazo de trasplante de órganos, osteoartritis, pancreatitis, pericarditis, poliarteritis nodosa, neumonitis, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, escleritis, colangitis esclerosante, septicemia, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, choque tóxico, tiroiditis, diabetes tipo I, colitis ulcerosa, uveítis, vitílico, vasculitis y granulomatosis de Wegener. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional.

Los compuestos de la presente invención son útiles en métodos de tratamiento de una enfermedad o afección renal crónica en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a un sujeto que lo necesite, en donde dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en nefropatía diabética, nefropatía hipertensiva, nefropatía asociada con el VIH, glomerulonefritis, nefritis lúpica, nefropatía por IgA, glomeruloesclerosis segmentaria y focal, glomerulonefritis membranosa, enfermedad con cambios mínimos, enfermedad renal poliquística y nefritis intersticial tubular. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional.

Los compuestos de la presente invención son útiles en métodos de tratamiento de un daño o enfermedad o afección renal aguda en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un sujeto que lo necesite, en donde dicho daño o enfermedad o afección renal aguda se selecciona del grupo que consiste en: isquemia-reperfusión inducida, cirugía cardiaca y mayor inducida, intervención coronaria percutánea inducida, agente de radiocontraste inducido, septicemia inducida, neumonía inducida y toxicidad por fármacos inducida. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional.

Los compuestos de la presente invención son útiles en métodos de tratamiento del SIDA en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional.

Los compuestos de la presente invención son útiles en métodos de tratamiento de la obesidad, dislipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad de Alzheimer, síndrome metabólico, esteatosis hepática, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, retinopatía diabética o neuropatía diabética, en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional.

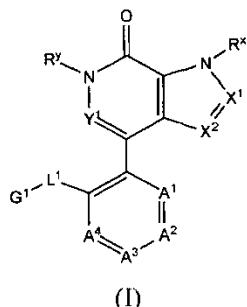
Los compuestos de la presente invención son útiles en métodos para prevenir la concepción inhibiendo la espermatogénesis en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional.

Un aspecto adicional de la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), solo o en combinación con un segundo agente farmacéutico activo, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir afecciones y trastornos descritos en la presente memoria, con o sin un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solo o en combinación con un segundo agente farmacéuticamente activo.

Descripción detallada

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula (I)



- 10 en donde A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , X^1 , X^2 , Y^1 , L^1 , G^1 , R^x y R^y se han definido antes en el resumen de la invención y más adelante en la descripción detallada. Además, también se describen composiciones que comprenden dichos compuestos y dichos compuestos y composiciones para usar en métodos para tratar afecciones y trastornos.

15 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener una o más variables que aparecen más de una vez en cualquier sustituyente o en las fórmulas de la presente memoria. La definición de una variable en cada caso es independiente de su definición en otro caso. Además, están permitidas combinaciones de sustituyentes solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que se pueden aislar de una mezcla de reacción.

a). Definiciones

- 20 Se observa que, como se usa en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones previstas, la forma singular "un", "una" y "el", "la" incluye referencias plurales, salvo que el contexto dicte claramente otra cosa. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye un solo compuesto así como uno o más de los compuestos iguales o diferentes, la referencia a "opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo farmacéuticamente aceptable opcional, así como uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y similares.

Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, salvo que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen los significados indicados:

- 25 El término "alquenilo" como se usa en la presente memoria, significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno. El término "alquenilo C_2-C_6 " significa un grupo alquenilo que contiene 2-6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de alquenilo incluyen buta-1,3-dienilo, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo.

- 30 El término "alquenileno" significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono y contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquenileno incluyen, pero no se limitan a, $-CH=CH-$ y $-CH_2CH=CH-$.

35 El término "alquilo" como se usa en la presente memoria, significa un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, saturada. En algunos casos, el número de átomos de carbono en el resto alquilo está indicado por el prefijo " C_x-C_y ", en donde x es el número mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono en el sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo "alquilo C_1-C_6 " se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y "alquilo C_1-C_3 " se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilpropilo, 1-etylpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

- 45 El término "alquileno" o "alquilenilo" significa un radical divalente derivado de una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada, por ejemplo, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono (alquilenilo C_1-C_6) o de 1 a 4 átomos de carbono o de 2 a 3 átomos de carbono (alquilenilo C_2-C_3). Los ejemplos de alquileno y alquilenilo incluyen, pero no se limitan a, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$.

El término "alquinilo" como se usa en la presente memoria, significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno. El término "alquinilo C₂-C₆" significa un grupo alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

El término "arilo" como se usa en la presente memoria, significa fenilo o un arilo bicíclico. El arilo bicíclico es naftilo o un fenilo condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un fenilo condensado con un cicloalquenilo monocíclico. Los ejemplos no limitantes de los grupos arilo incluyen dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo y tetrahidronaftalenilo. Los arilos bicíclicos están unidos al resto molecular original por cualquier átomo de carbono contenido dentro de los sistemas de anillos bicíclicos y pueden no estar sustituidos o estar sustituidos, como se define en las reivindicaciones.

El término "cicloalquilo" como se usa en la presente memoria, se refiere a un radical que es un alquilo cíclico monocíclico, un cicloalquilo bicíclico o un cicloalquilo espiránico. El cicloalquilo monocíclico es un sistema de anillo carbocíclico que contiene de tres a ocho átomos de carbono, cero heteroátomos y cero dobles enlaces. Los ejemplos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El cicloalquilo bicíclico es un cicloalquilo monocíclico condensado a un anillo de cicloalquilo monocíclico. Los grupos cicloalquilo monocíclicos y bicíclicos pueden contener uno o dos puentes alquíleno, consistiendo cada uno en uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono de longitud, y cada puente une dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillos. Los ejemplos no limitantes de sistemas de anillos bicíclicos incluyen biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano, y biciclo[4.2.1]nonano, triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano (octahidro-2,5-metanopentaleno o noradamantano), y triciclo[3.3.1.1.0^{3,7}]decano (adamantano). Un cicloalquilo espiránico es un cicloalquilo monocíclico en donde dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono del anillo de cicloalquilo monocíclico junto con dicho átomo de carbono forman un segundo anillo de cicloalquilo monocíclico. Los grupos cicloalquilo monocíclicos, bicíclicos y espiránicos pueden no estar sustituidos o estar sustituidos, como se define en las reivindicaciones, y están unidos al resto molecular original por cualquier átomo sustituible contenido dentro del sistema de anillo.

El término "cicloalquenilo" como se usa en la presente memoria, se refiere a un radical de anillo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico. El cicloalquenilo monocíclico tiene cuatro, cinco, seis, siete u ocho átomos de carbono y cero heteroátomos. Los sistemas de anillos de cuatro miembros tienen un doble enlace, los sistemas de anillos de cinco o seis miembros tienen uno o dos dobles enlaces, y los sistemas de anillos de siete u ocho miembros tienen uno, dos o tres dobles enlaces. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquenilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno. El cicloalquenilo bicíclico es un cicloalquenilo monocíclico condensado con un grupo cicloalquilo monocíclico, o un cicloalquenilo monocíclico condensado con un grupo cicloalquenilo monocíclico. El anillo de cicloalqueno monocíclico o bicíclico puede contener uno o dos puentes alquíleno, consistiendo cada uno en uno, dos o tres átomos de carbono, y cada uno une dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillos. Los ejemplos representativos de los grupos cicloalquenilo bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indeno, octahidronaftalenilo y 1,6-dihidro-pentaleno. Los cicloalquenilos monocíclicos y bicíclicos pueden estar unidos al resto molecular original por cualquier átomo sustituible contenido dentro de los sistemas de anillo, y puede no estar sustituido o estar sustituido, como se define en las reivindicaciones.

El término "halogeno-" o "halógeno" como se usa en la presente memoria, significa Cl, Br, I y F.

El término "halogenoalquilo" como se usa en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno se sustituyen por halógeno. El término "halogenoalquilo C₁-C₆" significa un grupo alquilo C₁-C₆, se define en la presente memoria, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno se sustituyen por halógeno. El término "halogenoalquilo C₁-C₃" significa un grupo alquilo C₁-C₃, como se define en la presente memoria, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se sustituyen por halógeno. Los ejemplos representativos de halogenoalquilo incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, 2-cloro-3-fluoropentilo, trifluorobutilo y trifluoropropilo.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" como se usa en la presente memoria, significa un radical de un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico o un heterociclo espiránico. Un heterociclo monocíclico es un anillo carbocíclico, de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros que también contiene al menos un heteroátomo independientemente seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. Un anillo de tres o cuatro miembros contiene cero o un doble enlace, y un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. Cuando están presentes dos átomos de O o un átomo de O y un átomo de S en un anillo heterocíclico, entonces los dos átomos de O o un átomo de O y un átomo de S están directamente unidos entre sí. Un anillo de cinco miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. Los ejemplos de anillos heterocíclicos de cinco miembros incluyen los que contienen en el anillo: 1 O; 1 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S y 1 N; 1 S, y 2 N; 1 O y 1 N; o 1 O y 2 N. Los ejemplos de grupos heterocíclicos de 5 miembros incluyen tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, dihidrotienilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, imidazolinilo, isoxazolidinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, y 3-pirrolinilo. Un anillo de seis miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos, o tres

heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. Los ejemplos de anillos heterocíclicos de seis miembros incluyen los que contienen en el anillo: 1 O; 2 O; 1 S; 2 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S, 1 O, y 1 N; 1 S y 1 N; 1 S y 2 N; 1 S y 1 O; 1 S y 2 O; 1 Q y 1 N; y 1 O y 2 N. Los ejemplos de grupos heterocíclicos de 6 miembros incluyen tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-ditianilo, hexahidropirimidina, morfolinilo, piperazinilo, 5 piperidinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxo-hexahidro-1-tiopiranilo, 1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolinilo, tiomorfolinilo, tioxanilo y tritanilo. Los anillos de siete y ocho miembros contienen cero, uno, dos, o tres dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. Los ejemplos representativos de heterociclos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, azetidinilo, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditolanilo, 1,3-ditianilo, 10 imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxetanilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, tiopiranilo y tritanilo. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico condensado con un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico condensado con un cicloalquenilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico condensado con un heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de heterociclos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, benzopiranilo, benzotiopiranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilo, 2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, 15 hexahidropirano[3,4-b][1,4]oxazin-1(5H)-ilo. El heterociclo monocíclico y el heterociclo bicíclico pueden contener uno o dos puentes alquílico o un puente alquenílico o mezclas de los mismos, consistiendo cada uno en más de cuatro átomos de carbono y uniendo cada uno dos átomos no adyacentes del sistema de anillos. Los ejemplos de dichos heterociclos con puente incluyen, pero no se limitan a, azabiciclo[2.2.1]heptilo (que incluye 2-azabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo), 8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-ilo, octahidro-2,5-epoxipentaleno, hexahidro-2H-2,5-metanociclopenta[b]furano, 20 hexahidro-1H-1,4-metanociclopenta[c]furano, aza-adamantano (1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano) y oxa-adamantano (2-oxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano). Un heterociclo espiránico es un heterociclo monocíclico en donde dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono del anillo heterociclo monocíclico junto con dicho átomo de carbono forman un segundo sistema de anillo seleccionado de un cicloalquilo monocíclico, un cicloalquilo bicíclico, un heterociclo monocíclico, o un heterociclo bicíclico. Los ejemplos de heterociclo espiránico incluyen, pero no se limitan a, 6-azaespiro[2.5]oct-6-ilo, 1'H,4H-espiro[1,3-benzodioxina-2,4'-piperidin]-1'-ilo, 1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-30 piperidin]-1'-ilo, y 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-ilo. Los heterociclos monocíclicos, bicíclicos y espiránicos pueden no estar sustituidos o estar sustituidos, como se define en las reivindicaciones. Los heterociclos monocíclicos, bicíclicos y espiránicos están unidos al resto molecular original por cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en los sistemas de anillos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre en los anillos heterocíclicos pueden estar opcionalmente oxidados (p. ej. 1,1-dioxidotetrahidrotienilo, 1,1-dioxido-1,2-tiazolidinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo)) y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados.

El término "heteroarilo" como se usa en la presente memoria, significa un heteroarilo monocíclico y un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de cinco o seis miembros. El anillo de cinco miembros contiene dos dobles enlaces. El anillo de cinco miembros puede contener un heteroátomo seleccionado de O o S; o uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, 1,3-tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico condensado con un fenilo, o un heteroarilo monocíclico condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico condensado con un cicloalquenilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico condensado con un heteroarilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico condensado con un heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzoxadiazolilo, ftalazinilo, 2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-ilo, 6,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-ilo, 6,7-dihidro-1,3-benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 45 indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridoimidazolilo, quinolinilo, 2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-ilo, tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ilo. Los grupos heteroarilo monocíclicos y bicíclicos pueden no estar sustituidos o estar sustituidos, como se define en las reivindicaciones, y están conectados al resto molecular original por cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido en los sistemas de anillos. El átomo de nitrógeno en los anillos heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado y puede estar opcionalmente cuaternizado.

El término "heteroátomo" como se usa en la presente memoria, significa un nitrógeno, oxígeno y azufre.

55 55 El término "oxo" como se usa en la presente memoria, significa un grupo =O.

Si un resto se describe como "sustituido" en las reivindicaciones, un radical no hidrógeno está en el lugar del radical hidrógeno de cualquier átomo sustituible del resto. Por lo tanto, por ejemplo, un resto heterociclo sustituido es un resto heterociclo en el que al menos un radical no hidrógeno está en el lugar de un radical hidrógeno en el heterociclo. Hay que reconocer que si hay más de una sustitución en un resto, cada radical no hidrógeno puede ser igual o diferente (salvo que se exponga otra cosa).

60 Si un resto se describe como que está "opcionalmente sustituido" en las reivindicaciones, el resto puede bien (1) no estar sustituido o (2) estar sustituido. Si un resto se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta un

número particular de radicales no hidrógeno, el resto puede bien (1) no estar sustituido, o (2) estar sustituido con hasta ese número particular de radicales no hidrógeno o por el máximo número de posiciones sustituibles en el resto, cualquiera que sea el menor. Por lo tanto, por ejemplo, si un resto se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 radicales no hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría opcionalmente sustituido con hasta solo tantos radicales no hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. Para ilustrar, el tetrazolilo (que solo tiene una posición sustituible) estaría opcionalmente sustituido con hasta un radical no hidrógeno. Para ilustrar más, si un nitrógeno de amino se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales no hidrógeno, entonces el nitrógeno de un amino primario estará opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales no hidrógeno, mientras que un nitrógeno de amino secundario estará opcionalmente sustituido con hasta solo 1 radical no hidrógeno.

Los términos "trata", "tratar" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o eliminar una enfermedad y/o los síntomas que la acompañan.

Los términos "previene", "prevenir" y "prevención" se refieren a un método de prevención del inicio de una enfermedad y/o los síntomas que la acompañan o para impedir que un sujeto adquiera una enfermedad. Como se usa en la presente memoria, "previene", "prevenir" y "prevención" también incluyen retrasar el inicio de una enfermedad y/o los síntomas que la acompañan y reducir el riesgo de que un sujeto adquiera una enfermedad.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, suficiente para prevenir el desarrollo o aliviar en alguna medida uno o más síntomas de la afección o trastorno que se está tratando, cuando se administra solo o junto con otro agente farmacéutico o tratamiento en un sujeto particular o población particular. Por ejemplo, en un ser humano u otro mamífero, una cantidad terapéuticamente eficaz se puede determinar experimentalmente en un laboratorio o marco clínico, o puede ser la cantidad requerida por las directrices de la Administración de Alimentos y Medicamentos De Estados Unidos, o agencia extranjera equivalente, para la enfermedad particular y el sujeto que se está tratando.

El término "sujeto" se define en la presente memoria para referirse a animales tales como mamíferos, que incluyen, pero no se limitan a, primates (p. ej., seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

b. Compuestos

Los compuestos de la invención tienen la fórmula general (I) como se ha descrito antes.

Los valores particulares de los grupos variables en los compuestos de fórmula (I) son como siguen. Dichos valores se pueden usar donde sea adecuada con cualesquier otros valores, definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas en lo que antecede o en lo sucesivo.

En los compuestos de fórmula (I), R^x es como se define en el Resumen. Por ejemplo, en algunas realizaciones R^x es hidrógeno o metilo. En algunas realizaciones, R^x es hidrógeno.

R^y, en los compuestos de fórmula (I), es como se describe en el Resumen. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^y es alquilo C₁-C₃ (p. ej., metilo, etilo). En algunas realizaciones, R^y es metilo.

X¹ es como se describe en el Resumen. Por ejemplo, en algunas realizaciones, X¹ es N. En algunas realizaciones, X¹ es CR^{x1}. R^{x1} es como se define en el Resumen o realizaciones de la presente memoria. En algunas realizaciones, R^{x1} es hidrógeno, alquenilo C₂-C₆, -C(O)OR^{ax1}, -C(O)NR^{bx1}R^{cx1}, -C(O)R^{dx1}, G^{x1}, o alquilo C₁-C₆ en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OR^{ax1}, NR^{bx1}R^{cx1}, y G^{x1}. En algunas realizaciones, R^{x1} es hidrógeno, -C(O)OR^{ax1}, -C(O)NR^{bx1}R^{cx1}, G^{x1}, o alquilo C₁-C₆ en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con OR^{ax1}. En algunas realizaciones, R^{x1} es hidrógeno, -C(O)OR^{ax1}, -C(O)NR^{bx1}R^{cx1}, fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo C₁-C₆ en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con OR^{ax1}. En algunas realizaciones, R^{x1} es hidrógeno, -C(O)OR^{ax1}, o -C(O)NR^{bx1}R^{cx1}. En algunas realizaciones, R^{x1} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido. En algunas realizaciones, R^{x1} es -C(O)OR^{ax1}, -C(O)NR^{bx1}R^{cx1}, o alquilo C₁-C₆ sustituido con OR^{ax1}. En algunas realizaciones, R^{x1} es hidrógeno o -C(O)NR^{bx1}R^{cx1}.

En algunas realizaciones, R^{x1} es hidrógeno. R^{ax1}, R^{bx1}, R^{cx1}, R^{dx1}, y G^{x1}, son como se describen en el Resumen. Por ejemplo, R^{ax1} y R^{bx1}, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, isopropilo), o halogenoalquilo C₁-C₆ (p. ej., trifluorometilo). En algunas realizaciones, R^{ax1} y R^{bx1}, son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, isopropilo). En algunas realizaciones, R^{ax1} y R^{bx1}, son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, o etilo. R^{cx1}, por ejemplo, es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, isopropilo), o halogenoalquilo C₁-C₆ (p. ej., trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo), en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con G^{x1}. En algunas realizaciones, R^{dx1}, por ejemplo, es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, isopropilo). En algunas realizaciones, R^{x1}, por ejemplo, es G^{x1} o alquilo C₁-C₆ sustituido con G^{x1}; en donde G^{x1} es tiazolilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y halogenoalquilo C₁-C₃.

X² es como se describe en el Resumen. Por ejemplo, en algunas realizaciones, X² es N. En algunas realizaciones, X² es CR^{x2}. R^{x2} es como se define en el Resumen o realizaciones de la presente memoria. En algunas realizaciones,

X^2 es $C(O)H$ o alquilo C_1-C_6 sustituido con un G^{x2} . En algunas realizaciones, X^2 es $C(O)H$ o alquilo C_1-C_3 sustituido con un G^{x2} en donde G^{x2} es piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 alquilos C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R^{x2} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 no sustituido (p. ej., metilo). En algunas realizaciones, R^{x2} es hidrógeno.

5 Y^1 es N o CR^u . Por ejemplo, en algunas realizaciones, Y^1 es N. En algunas realizaciones, Y^1 es CR^u . R^u es como se define en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^u es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 (p. ej., metilo). En algunas realizaciones, R^u es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 (p. ej., metilo). En algunas realizaciones, R^u es hidrógeno o metilo. En algunas realizaciones, R^u es hidrógeno.

10 A^1, A^2, A^3 , y A^4 son como se definen en el Resumen. En algunas realizaciones, A^1 es CR^1 , A^2 es CR^2 , A^3 es CR^3 , y A^4 es CR^4 ; o uno de A^1, A^2, A^3 y A^4 es N. En algunas realizaciones, A^1 es CR^1 , A^2 es CR^2 , A^3 es CR^3 , y A^4 es CR^4 . En algunas realizaciones, uno de A^1, A^2, A^3 y A^4 es N. En las realizaciones en las que uno de A^1, A^2, A^3 y A^4 es N, el ejemplo de un grupo de compuesto incluye, pero no se limita a aquellos en donde A^1 es CR^1 , A^2 es CR^2 , A^3 es CR^3 , y A^4 es N. En algunas realizaciones, dos de A^1, A^2, A^3 , y A^4 son N, por ejemplo, A^1 es N, A^2 es CR^2 , A^3 es N, y A^4 es CR^4 ; o por ejemplo, A^1 es N, A^2 es CR^2 , A^3 es CR^3 , y A^4 es N. En algunas realizaciones, tres de A^1, A^2, A^3 , y A^4 son N, por ejemplo, A^1 es N, A^2 es CR^2 , A^3 es N, y A^4 es N.

15 R^1, R^3 y R^4 , son como se definen en el Resumen. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^1, R^3 , y R^4 , son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 (p. ej., metilo, etilo), halógeno (p. ej., Br, F, o Cl), o CN. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^1, R^3 y R^4 , son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 (p. ej., metilo, etilo), o halogenoalquilo C_1-C_6 (p. ej., trifluorometilo). En algunas realizaciones, R^1, R^3 y R^4 , son cada uno independientemente hidrógeno o metilo. En algunas realizaciones, R^1, R^3 y R^4 son hidrógeno.

20 R^2 es como se describe en el Resumen. En cierta realización, R^2 , por ejemplo, es halógeno, halogenoalquilo (p. ej., CF_3), o -(alquilenil C_1-C_3)-CN. En algunas realizaciones, R^2 , por ejemplo, es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , NO_2 , G^{2a} , $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-C(O)R^{2d}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -(alquilenil C_1-C_6)- G^{2a} , -(alquilenil C_1-C_6)-OR^{2a}, -(alquilenil C_1-C_6)-S(O)₂R^{2d}, -(alquilenil C_1-C_6)-S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C_1-C_6)-C(O)R^{2d}, -(alquilenil C_1-C_6)-C(O)OR^{2a}, -(alquilenil C_1-C_6)-C(O)NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C_1-C_6)-NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C_1-C_6)-N(R^{2e})C(O)R^{2d}, -(alquilenil C_1-C_6)-N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C_1-C_6)-N(R^{2e})S(O)₂R^{2d}. En algunas realizaciones, R^2 , por ejemplo, es hidrógeno, o NO_2 . En algunas realizaciones, R^2 , por ejemplo, es

25 $G^{2a}, -S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-C(O)R^{2d}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -(alquilenil C_1-C_6)- G^{2a} , -(alquilenil C_1-C_6)-OR^{2a}, -(alquilenil C_1-C_6)-S(O)₂R^{2d}, -(alquilenil C_1-C_6)-S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C_1-C_6)-C(O)R^{2d}, -(alquilenil C_1-C_6)-C(O)OR^{2a}, -(alquilenil C_1-C_6)-C(O)NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C_1-C_6)-NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C_1-C_6)-N(R^{2e})C(O)R^{2d}, -(alquilenil C_1-C_6)-N(R^{2e})S(O)₂R^{2d}, o -(alquilenil C_1-C_6)-N(R^{2e})S(O)₂NR^{2b}R^{2c}. En algunas realizaciones, R^2 , por ejemplo, es $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -(alquilenil C_1-C_6)-OR^{2a}, -(alquilenil C_1-C_6)-S(O)₂R^{2d}, -(alquilenil C_1-C_6)-S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C_1-C_6)-C(O)R^{2d}, -(alquilenil C_1-C_6)-C(O)OR^{2a}, -(alquilenil C_1-C_6)-C(O)NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C_1-C_6)-NR^{2b}R^{2c}, o -(alquilenil C_1-C_6)-N(R^{2e})S(O)₂R^{2d}. En algunas realizaciones, R^2 , por ejemplo, es $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, o $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$. En cierta realización, R^2 , por ejemplo, es $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, o -(alquilenil C_1-C_6)-S(O)₂R^{2d}. En cierta realización, R^2 , por ejemplo, es -(alquilenil C_1-C_6)-S(O)₂R^{2d} en donde R^{2d} es alquilo C_1-C_3 . En cierta realización, R^2 , por ejemplo, es $-(CH_2)-S(O)_2R^{2d}$ en donde R^{2d} es metilo o etilo.

30 $G^{2a}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}$ y R^{2e} son como se describen en el Resumen y realizaciones de la presente memoria a continuación.

35 G^{2a} es como se describe en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, G^{2a} es un heterociclo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, G^{2a} es un heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, G^{2a} es 1,2-diÓxido-1,2-tiazolidin-2-ilo o tetrahidropiridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, G^{2a} es 1,2-diÓxido-1,2-tiazolidin-2-ilo opcionalmente sustituido. En cierta realización, G^{2a} es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, G^{2a} es fenilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, G^{2a} es piridinilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, G^{2a} no está sustituido.

40 G^{2a} es como se describe en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, G^{2a} es un heterociclo o un heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, G^{2a} es un heterociclo monocíclico o un heteroarilo monocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, G^{2a} es 1,1-diÓxido-1,2-tiazolidin-2-ilo, pirrolidinilo, morfolinilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, G^{2a} no está sustituido. En ciertas realizaciones, G^{2a} es fenilo opcionalmente sustituido.

45 Cuando el grupo G^{2a} está opcionalmente sustituido, está, por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^v . R^v es como se describe en el Resumen y en la presente memoria, por ejemplo, R^v es alquilo C_1-C_6 (p. ej., metilo),

halógeno (p. ej., F, Cl), halogenoalquilo C₁-C₆, -CN, -NR^jR^k, o -C(O)OR^h; o por ejemplo, R^v es alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), halógeno (p. ej., F, Cl), o halogenoalquilo C₁-C₆.

En las realizaciones en donde R² es -S(O)₂R^{2d}, R^{2d} es como se describe en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. En ciertas realizaciones, R^{2d} es halogenoalquilo C₁-C₆ (p. ej., CF₃), G^{2b}, alquilo C₁-C₆ no sustituido (p. ej., metilo, etilo, isopropilo), o alquilo C₁-C₆ sustituido con un grupo G^{2b}, en donde G^{2b} es fenilo, cicloalquilo monocíclico, o heterociclo monocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En algunas de dichas realizaciones, el grupo G^{2b} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^v en donde R^v es como se describe en el Resumen y en la presente memoria, por ejemplo, cada R^v es independientemente alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), halógeno (p. ej., F, Cl), halogenoalquilo C₁-C₆, -OR^h, -CN, o -NR^jR^k. En ciertas realizaciones, R^{2d} es halogenoalquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ no sustituido. En ciertas realizaciones, R^{2d} es metilo o etilo.

En las realizaciones en donde R² es -S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, R^{2b} y R^{2c} son como se describen en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R^{2b} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido (p. ej., metilo, etilo), y R^{2c} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ no sustituido (p. ej., metilo, etilo), o halogenoalquilo C₁-C₆ (p. ej., 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo). En ciertas realizaciones, R^{2b} es hidrógeno, y R^{2c} es fenilo opcionalmente sustituido, o R^{2c} es -alquilo C₁-C₃ sustituido con un grupo G^{2b} en donde G^{2b} es piridinilo opcionalmente sustituido.

En las realizaciones en donde R² es -C(O)R^{2d}, R^{2d} es como se describe en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R^{2d} es G^{2b} en donde G^{2b} es como se describe en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, G^{2b} es un heterociclo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, G^{2b} es un heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, G^{2b} es 1,1-diÓxido-tiomorfolin-4-ilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidin-1-ilo, o morfolin-4-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Cada G^{2b} está opcionalmente sustituido como se describe en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, cada G^{2b} está independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 R^v. R^v es como se describe en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, cada R^v es independientemente alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), oxo, N(H)C(O)O(alquilo C₁-C₆), -CH₂-C(O)NR^jR^k, -C(O)-heterociclo monocíclico, o -C(O)-heteroarilo monocíclico. En ciertas realizaciones, cada R^v es independientemente alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), oxo, o N(H)C(O)O(alquilo C₁-C₆).

En las realizaciones en donde R² es -C(O)OR^{2a}, R^{2a} es como se describe en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R^{2a} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido (p. ej., metilo, etilo).

En las realizaciones en donde R² es -C(O)NR^{2b}R^{2c}, R^{2b} y R^{2c} son como se describen en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R^{2b} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido (p. ej., metilo), y R^{2c} es hidrógeno, G^{2b}, halogenoalquilo C₁-C₆ (p. ej., 2,2-difluoroetilo), alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{z1}, NR^{z1}Rz², y G^{2b}. R^{z1}, R^{z2} y G^{2b} son como se definen en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, G^{2b} es fenilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, G^{2b} es un cicloalquilo, un heteroarilo, o un heterociclo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, G^{2b} es un cicloalquilo monocíclico, un heteroarilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, G^{2b} es piridinilo, pirimidinilo, indazolilo, indolilo, ciclopentilo, tiazolilo, 1,1-diÓxido-tetrahidrotienilo, tetrahidrofurano, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Cada G^{2b} está opcionalmente sustituido como se describe en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, cada G^{2b} está independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 R^v. R^v es como se describe en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, cada R^v es independientemente alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), halogenoalquilo C₁-C₆, -OR^h, -C(O)OR^h, -S(O)₂R^h, halógeno u oxo. En ciertas realizaciones, cada R^v es independientemente alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) u oxo.

En las realizaciones en donde R² es -NR^{2b}R^{2c}, R^{2b} y R^{2c} son como se describen en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R^{2b} y R^{2c} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido (p. ej., metilo, etilo).

En las realizaciones en donde R² es -N(R^{2e})C(O)R^{2d}, R^{2d} y R^{2e} son como se describen en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R^{2e} hidrógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido (p. ej., metilo, etilo), y R^{2d} es alquilo C₁-C₆ no sustituido (p. ej., metilo, etilo, terc-butilo) o halogenoalquilo C₁-C₆ (p. ej., 2,2,2-trifluoroetilo).

En las realizaciones en donde R² es -N(R^{2e})S(O)₂R^{2d}, R^{2d} y R^{2e} son como se describen en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R^{2e} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido (p. ej., metilo, etilo), y R^{2d} es alquilo C₁-C₆ no sustituido (p. ej., metilo, etilo) o halogenoalquilo C₁-C₆ (p. ej., 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo). En ciertas realizaciones, R^{2e} es hidrógeno y R^{2d} es alquilo C₁-C₆ no sustituido (p. ej., metilo, etilo). En ciertas realizaciones, R^{2e} es C₁-C₆ halogenoalquilo, o alquilo C₁-C₆ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{z1}, -NR^{z1}Rz² y G^{2b}, y R^{2d} es alquilo C₁-C₆ no sustituido (p. ej., metilo, etilo). En ciertas realizaciones, R^{2e} es halogenoalquilo C₁-C₆ (p. ej., 3,3,3-trifluoropropilo), o alquilo C₁-C₃

sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{21}$, $-NR^{21}R^{22}$ y G^{2b} , y R^{2d} es alquilo C₁-C₆ no sustituido (p. ej., metilo, etilo), en donde G^{2b} es cicloalquilo monocíclico (p. ej., ciclopropilo), heterociclo monocíclico (p. ej., pirrolidinilo o tetrahidrofuranilo), o heteroarilo monocíclico (p. ej., piridinilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

- 5 En las realizaciones en donde R² es $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, R^{2b}, R^{2c}, y R^{2e} son como se describen en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R^{2b}, R^{2c} y R^{2e} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido (p. ej., metilo, etilo).

En las realizaciones en donde R² es $-(\text{alquilenil C}_1\text{-C}_6)\text{-OR}^{2a}$, R^{2a} es como se describe en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. En ciertas realizaciones R^{2a} es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R² es -CH₂-OH o -CH₂CH₂-OH.

10 En las realizaciones en donde R² es $-(\text{alquilenil C}_1\text{-C}_6)\text{-C(O)OR}^{2a}$, R^{2a} es como se describe en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, R^{2a} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido (p. ej., metilo, etilo).

15 En las realizaciones en donde R² es $-(\text{alquilenil C}_1\text{-C}_6)\text{-C(O)NR}^{2b}R^{2c}$, R^{2b} y R^{2c} son como se describen en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R^{2b} y R^{2c} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido (p. ej., metilo, etilo).

En las realizaciones en donde R² es $-(\text{alquilenil C}_1\text{-C}_6)\text{-N}(R^{2e})\text{C(O)R}^{2d}$, R^{2d} y R^{2e} son como se describen en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R^{2e} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido (p. ej., metilo, etilo), y R^{2d} es alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con C(O)OR²¹.

20 En las realizaciones en donde R² es $-(\text{alquilenil C}_1\text{-C}_6)\text{-S(O)}_2\text{R}^{2d}$, R^{2d} es como se describe en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R^{2d} es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ no sustituido. En ciertas realizaciones, R^{2d} es alquilo C₁-C₃ no sustituido. En ciertas realizaciones, R^{2d} es metilo o etilo. En ciertas realizaciones, R^{2d} es fenilo opcionalmente sustituido.

25 L¹ es como se expone en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, L¹ está ausente, CH₂, C(H)(OH), C(O), (CH₂)_mO, o (CH₂)_mN(R^z). Por ejemplo, en ciertas realizaciones, L¹ es CH₂, C(O), (CH₂)_mO, o (CH₂)_mN(R^z). En ciertas realizaciones, L¹ es (CH₂)_mO o (CH₂)_mN(R^z). En ciertas realizaciones, L¹ es (CH₂)_mO. En ciertas realizaciones, L¹ es (CH₂)_mN(R^z).

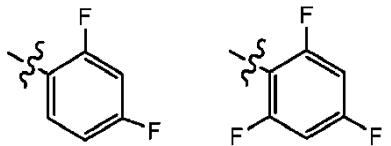
La variable, m, es 0 o 1. En ciertas realizaciones, m es 0. En ciertas realizaciones, m es 1.

30 R^z, es como se expone en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, R^z es hidrógeno o alquilo C₁-C₃. En ciertas realizaciones, R^z es hidrógeno.

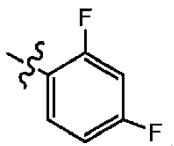
G¹ es como se expone en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, G¹ es G^{1a}. En ciertas realizaciones, G¹ es $-(\text{alquilenil C}_1\text{-C}_6)\text{-G}^{1a}$. En ciertas realizaciones, G¹ es alquilo C₁-C₆ o alcoxialquilo. En ciertas realizaciones, G¹ es alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, isobutilo o 2,2-dimetilpropilo). En ciertas realizaciones, G¹ es alcoxialquilo.

35 G^{1a} es como se define en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones G^{1a} es arilo, heterociclo o cicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-5 Rw. En ciertas realizaciones G^{1a} es arilo, heterociclo, heteroarilo o cicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-5 Rw. En ciertas realizaciones G^{1a} es arilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones G^{1a} es heterociclo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones G^{1a} es heteroarilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones G^{1a} es cicloalquilo opcionalmente sustituido.

40 En las realizaciones en donde G^{1a} es arilo opcionalmente sustituido, G^{1a}, por ejemplo, es fenilo, naftilo o indanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, G^{1a}, por ejemplo, es fenilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, G^{1a}, por ejemplo, es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos (p. ej., F). En ciertas realizaciones, G^{1a} es



45 En ciertas realizaciones, G^{1a} es fenilo no sustituido o



En las realizaciones en donde G^{1a} es heterociclo opcionalmente sustituido, los ejemplos del heterociclo incluyen, pero no se limitan a, oxetanilo, tetrahidrofuranilo (p. ej., tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo), pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidrotiopiranilo y tetrahidropiranilo (p. ej., tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidropiran-3-ilo), cada uno de los cuales (incluyendo los anillos de ejemplos) está opcionalmente sustituido.

5 En las realizaciones en donde G^{1a} es heteroarilo opcionalmente sustituido, G^{1a} , por ejemplo, es pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

10 En las realizaciones en donde G^{1a} es cicloalquilo opcionalmente sustituido (p. ej., cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido), los ejemplos del cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]heptilo y adamantilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, G^{1a} es cicloalquilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, G^{1a} es cicloalquilo no sustituido. En ciertas realizaciones, G^{1a} es un cicloalquilo sustituido. En ciertas realizaciones, G^{1a} es ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1 o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ (p. ej., metilo), O(alquilo C₁-C₃), y halógeno. En ciertas realizaciones, G^{1a} es ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1 o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo y O(CH₃). En ciertas realizaciones, G^{1a} es 4,4-difluorociclohexilo. En ciertas realizaciones, G^{1a} es ciclopropilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, G^{1a} es ciclopropilo no sustituido.

15 Los sustituyentes opcionales de G^{1a} son como se expone en el Resumen y realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, cada G^{1a} está independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^w. En ciertas realizaciones, R^w es, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, -CN, halógeno (p. ej., F, Cl), oxo, halogenoalquilo C₁-C₆ (p. ej., trifluorometilo), -OR^h,

20 NR^jR^k, -S(O)₂R^h, -C(O)R^h, -C(O)OR^h, -C(O)NR^jR^k, -(alquilenil C₁-C₃)-OR^h, o -(alquilenil C₁-C₃)C(O)NR^jR^k. En ciertas realizaciones, R^w es, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, -CN, halógeno (p. ej., F, Cl), o halogenoalquilo C₁-C₆ (p. ej., trifluorometilo). En ciertas realizaciones, R^w es halógeno, -OR^h, o alquilo C₁-C₆. En ciertas realizaciones, R^w es halógeno. En ciertas realizaciones, R^w es F.

25 Se observa que están contemplados los compuestos de fórmula (I) con combinaciones de las realizaciones anteriores, incluyendo realizaciones particulares, más particulares y preferidas. Todas las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) formados por combinación de las realizaciones de sustituyentes descritos antes están dentro del alcance de la invención de los autores de la invención, y se proporcionan a continuación algunas 30 realizaciones ilustrativas de los compuestos de fórmula (I).

35 Por consiguiente, un aspecto de la invención se dirige a un grupo de compuestos de fórmula (I) en donde L¹ es (CH₂)_mO y G^{1a} es G^{1a} y G^{1a} es como se ha descrito en el Resumen y realizaciones de la presente memoria antes.

40 Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y¹ es N; X¹ es CR^{x1}; y X² es CR^{x2}.

45 Otros ejemplos más de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y¹ es N; X¹ es CR^{x1}; X² es CR^{x2}, R^y es metilo, y L¹ es CH₂, C(O), (CH₂)_mO, o (CH₂)_mN(R^z). En ciertas realizaciones, L¹ es (CH₂)_mO. En otras realizaciones más, L¹ es (CH₂)_mO y m es 0. En otras realizaciones más, L¹ es (CH₂)_mO y m es 1. En ciertas realizaciones, L¹ es (CH₂)_mN(R^z). En ciertas realizaciones, L¹ es (CH₂)_mN(R^z) y m es 0. En otras realizaciones más, L¹ es (CH₂)_mN(R^z) y m es 1. R^z tiene valores como se ha descrito en el Resumen y realizaciones de la presente memoria anteriormente.

50 Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y¹ es N; X¹ es CR^{x1}; X² es CR^{x2}, R^y es metilo, L¹ es (CH₂)_mO, y G¹ es -(alquilenil C₁-C₆)-G^{1a} en donde G^{1a} es fenilo opcionalmente sustituido.

55 Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y¹ es N; X¹ es CR^{x1}; X² es CR^{x2}, R^y es metilo, L¹ es (CH₂)_mO, y G¹ es -(alquilenil C₁-C₆)-G^{1a} en donde G^{1a} es cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, G^{1a} es ciclopropilo no sustituido.

60 Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y¹ es N; X¹ es CR^{x1}; X² es CR^{x2}, R^y es metilo, L¹ es (CH₂)_mO, y G¹ es G^{1a}.

- Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y¹ es N; X¹ es CR^{x1}; X² es CR^{x2}, R^y es metilo, L¹ es (CH₂)_mO, G¹ es G^{1a}, y G^{1a} es arilo opcionalmente sustituido.
- Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y¹ es N; X¹ es CR^{x1}; X² es CR^{x2}, R^y es metilo, L¹ es (CH₂)_mO, G¹ es G^{1a}, y G^{1a} es fenilo opcionalmente sustituido.
- 5 Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y¹ es N; X¹ es CR^{x1}; X² es CR^{x2}, R^y es metilo, L¹ es (CH₂)_mO, G¹ es G^{1a}, y G^{1a} es cicloalquilo opcionalmente sustituido (p. ej., cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido).
- 10 Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y¹ es N; X¹ es CR^{x1}; X² es CR^{x2}, R^y es metilo, L¹ es (CH₂)_mO, G¹ es G^{1a}, y G^{1a} es heterociclo opcionalmente sustituido (p. ej., heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido).
- 15 Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y¹ es CR^u; X¹ es CR^{x1}; y X² es CR^{x2}.
- 20 Otros ejemplos más de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y¹ es CR^u; X¹ es CR^{x1}; X² es CR^{x2}, y R^y es metilo.
- 25 Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y¹ es CR^u; X¹ es CR^{x1}; X² es CR^{x2}, R^y es metilo, L¹ es CH₂, C(O), (CH₂)_mO, o (CH₂)_mN(R^z). En ciertas realizaciones, L¹ es (CH₂)_mO. En otras realizaciones más, L¹ es (CH₂)_mO y m es 0. En otras realizaciones más, L¹ es (CH₂)_mO y m es 1. En ciertas realizaciones, L¹ es (CH₂)_mN(R^z). En ciertas realizaciones, L¹ es (CH₂)_mN(R^z) y m es 0. En otras realizaciones más, L¹ es (CH₂)_mN(R^z) y m es 1. R^z tiene el significado como se ha descrito en el Resumen y realizaciones de la presente memoria anteriormente.
- 30 Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y¹ es CR^u; X¹ es CR^{x1}; X² es CR^{x2}, R^y es metilo, L¹ es (CH₂)_mN(R^z), m es 0, R^z es hidrógeno, y G¹ es G^{1a} en donde G^{1a} es fenilo, heterociclo monocíclico (p. ej., tetrahidrofuranilo), o cicloalquilo monocíclico (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo), cada uno de los cuales (incluyendo los anillos de ejemplo) está opcionalmente sustituido.
- 35 Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y¹ es CR^u; X¹ es CR^{x1}; X² es CR^{x2}, R^y es metilo, L¹ es (CH₂)_mN(R^z), m es 0, R^z es hidrógeno, y G¹ es G^{1a} en donde G^{1a} es fenilo, heterociclo monocíclico (p. ej., tetrahidrofuranilo), o cicloalquilo monocíclico (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo), cada uno de los cuales (incluyendo los anillos de ejemplo) está opcionalmente sustituido.
- 40 Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y¹ es CR^u; X¹ es CR^{x1}; X² es CR^{x2}, R^y es metilo, L¹ es (CH₂)_mO, y G¹ es alquilo C₁-C₆ o alcoxialquilo. En ciertas realizaciones, G¹ es alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, isobutilo o 2,2-dimetilpropilo). En ciertas realizaciones, G¹ es alcoxialquilo.
- 45 Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y¹ es CR^u; X¹ es CR^{x1}; X² es CR^{x2}, R^y es metilo, L¹ es (CH₂)_mO, y G¹ es -(alquilenil C₁-C₆)-G^{1a} en donde G^{1a} es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, G^{1a} es -(alquilenil C₁-C₆)-G^{1a} en donde G^{1a} es cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido). En algunas realizaciones, G^{1a} es -(CH₂)-G^{1a} en donde G^{1a} es cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido). En ciertas realizaciones, G^{1a} es heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido (p. ej., tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido). En ciertas realizaciones, G^{1a} es ciclopropilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, G^{1a} es ciclopropilo no sustituido.
- 50 Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y¹ es CR^u; X¹ es CR^{x1}; X² es CR^{x2}, R^y es metilo, L¹ es (CH₂)_mO, y G¹ es G^{1a}.
- Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y¹ es CR^u; X¹ es CR^{x1}; X² es CR^{x2}, R^y es metilo, L¹ es (CH₂)_mO, G¹ es G^{1a}, y G^{1a} es arilo opcionalmente sustituido.
- Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y¹ es CR^u; X¹ es CR^{x1}; X² es CR^{x2}, R^y es metilo, L¹ es (CH₂)_mO, G¹ es G^{1a}, y G^{1a} es fenilo opcionalmente sustituido.

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y^1 es CR^u ; X^1 es CR^{x1} ; X^2 es CR^{x2} , R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, G^1 es G^{1a} , y G^{1a} es cicloalquilo opcionalmente sustituido (p. ej., cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido).

- 5 Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y^1 es CR^u ; X^1 es CR^{x1} ; X^2 es CR^{x2} , R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, G^1 es G^{1a} , y G^{1a} es heterociclo opcionalmente sustituido (p. ej., heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido).
- 10 Otros ejemplos más de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y^1 es CR^u ; X^1 es N; X^2 es CR^{x2} , y R^y es metilo.
- 15 Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y^1 es CR^u ; X^1 es N; X^2 es CR^{x2} , R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, y G^1 es G^{1a} .
- 20 Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y^1 es CR^u ; X^1 es N; X^2 es CR^{x2} , R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, G^1 es G^{1a} , y G^{1a} es arilo opcionalmente sustituido.
- 25 Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y^1 es CR^u ; X^1 es N; X^2 es CR^{x2} , R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, G^1 es G^{1a} , y G^{1a} es fenilo opcionalmente sustituido.
- 30 Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y^1 es CR^u ; X^1 es N; X^2 es CR^{x2} , R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, G^1 es G^{1a} , y G^{1a} es cicloalquilo opcionalmente sustituido (p. ej., cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido).
- 35 Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirigen a aquellos en donde Y^1 es CR^u ; X^1 es N; X^2 es CR^{x2} , R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, y G^1 es G^{1a} - (alquienil C₁-C₆) - G^{1a} en donde G^{1a} es cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, G^{1a} es ciclopropilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, G^{1a} es ciclopropilo no sustituido.
- 40 Dentro de cada grupo de compuestos de fórmula (I) descritos en la presente memoria anteriormente, A^1 , A^2 , A^3 y A^4 tienen los significados descritos en el Resumen y realizaciones de la presente memoria anteriormente.
- 45 Por ejemplo, dentro de cada grupo de compuestos de fórmula (I) descritos en la presente memoria anteriormente, los ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos en donde A^1 es CR^1 , A^2 es CR^2 , A^3 es CR^3 , y A^4 es CR^4 ; o uno de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 es N.
- 50 Otros ejemplos de un subgrupo incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde A^1 es CR^1 , A^2 es CR^2 , A^3 es CR^3 , y A^4 es CR^4 .
- 55 Otros ejemplos de un subgrupo incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde uno de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 es N.
- 60 Otros ejemplos más de un subgrupo incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde A^1 es CR^1 , A^2 es CR^2 , A^3 es CR^3 y A^4 es N.
- 65 Otros ejemplos más de un subgrupo incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde dos de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 son N.
- 70 Otros ejemplos más de un subgrupo incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde A^1 es N, A^2 es CR^2 , A^3 es N, y A^4 es CR^4 .
- 75 Otros ejemplos más de un subgrupo incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde A^1 es N, A^2 es CR^2 , A^3 es CR^3 , y A^4 es N.
- 80 Otros ejemplos más de un subgrupo incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde tres de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 son N.
- 85 Otros ejemplos más de un subgrupo incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde A^1 es N, A^2 es CR^2 , A^3 es N, y A^4 es N.

De todos los grupos y subgrupos de compuestos de fórmula (I) descritos en los párrafos precedentes, R¹, R², R³, R⁴, R^x, R^u, R^{x1}, R^{x2}, m, y los sustituyentes optionales G¹ son como se han descrito en el Resumen y realizaciones de la presente memoria anteriormente.

Por ejemplo, de todos los grupos y subgrupos de compuestos de fórmula (I) descritos en los párrafos precedentes, R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, NO₂,

G^{2a}, -S(O)₂R^{2d}, -S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -C(O)R^{2d}, -C(O)OR^{2a}, -C(O)NR^{2b}R^{2c}, -NR^{2b}R^{2c}, -N(R^{2e})C(O)R^{2d}, -N(R^{2e})S(O)₂R^{2d}, -N(R^{2e})S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-G^{2a}, -(alquilenil C₁-C₆)-OR^{2a}, -(alquilenil C₁-C₆)-S(O)₂R^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)R^{2d}, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)OR^{2a}, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^{2e})C(O)R^{2d}, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^{2e})S(O)₂R^{2d}, o -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^{2e})S(O)₂NR^{2b}R^{2c}. En ciertas realizaciones, R² es -S(O)₂R^{2d}, -S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -N(R^{2e})S(O)₂R^{2d}, o -N(R^{2e})S(O)₂NR^{2b}R^{2c}. En algunas realizaciones, R² es -S(O)₂R^{2d}, -S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -N(R^{2e})S(O)₂R^{2d}, o -(alquilenil C₁-C₆)-S(O)₂R^{2d}.

Por ejemplo, de todos los grupos y subgrupos de compuestos de fórmula (I) descritos en los párrafos precedentes, R² es -S(O)₂R^{2d}, -S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -N(R^{2e})S(O)₂R^{2d}, o -N(R^{2e})S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, y R^x es hidrógeno o metilo. En ciertas realizaciones, R^x es hidrógeno.

Por ejemplo, de todos los grupos y subgrupos de compuestos de fórmula (I) descritos en los párrafos precedentes, R² es -S(O)₂R^{2d}, -S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -N(R^{2e})S(O)₂R^{2d}, o -N(R^{2e})S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, R^x es hidrógeno, y R^{x1} es hidrógeno, -C(O)OR^{ax1}, -C(O)NR^{bx1}R^{cx1}, G^{x1}, o alquilo C₁-C₆ en donde el alquilo C₁-C₆ está optionalmente sustituido con OR^{ax1}. En ciertas realizaciones, R^{x1} es hidrógeno, -C(O)OR^{ax1}, o -C(O)NR^{bx1}R^{cx1}.

Por ejemplo, de todos los grupos y subgrupos de compuestos de fórmula (I) descritos en los párrafos precedentes, R² es -S(O)₂R^{2d}, -S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -N(R^{2e})S(O)₂R^{2d}, o -N(R^{2e})S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, R^x es hidrógeno, R^{x1} es hidrógeno, -C(O)OR^{ax1}, o -C(O)NR^{bx1}R^{cx1} y R^{x2} es hidrógeno.

Por ejemplo, de todos los grupos y subgrupos de compuestos de fórmula (I) descritos en los párrafos precedentes, R² es -S(O)₂R^{2d}, -S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -N(R^{2e})S(O)₂R^{2d}, o -(alquilenil C₁-C₆)S(O)₂R^{2d}, R^x es hidrógeno, R^{x1} es hidrógeno o -C(O)NR^{bx1}R^{cx1}, y R^{x2} es hidrógeno.

Un aspecto de la invención se dirige a compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

R^x es hidrógeno;

R^y es metilo;

Y¹ es CR^u en donde R^u es hidrógeno;

X¹ es CR^{x1} en donde R^{x1} es hidrógeno o -C(O)NR^{bx1}R^{cx1};

X² es CR^{x2} en donde R^{x2} es hidrógeno;

L¹ es (CH₂)_mO en donde m es 0;

G¹ es G^{1a} o -(alquilenil C₁-C₆)-G^{1a}, en donde G^{1a} es fenilo optionalmente sustituido o cicloalquilo optionalmente sustituido; y

R² es -S(O)₂R^{2d}, -S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -N(R^{2e})S(O)₂R^{2d}, o -(alquilenil C₁-C₆)-S(O)₂R^{2d}.

En algunas de dichas realizaciones, A¹ es CR¹, A² es CR², A³ es CR³, y A⁴ es CR⁴. En algunas realizaciones adicionales, A¹ es CR¹, A² es CR², A³ es CR³, y A⁴ es N.

Otro aspecto de la invención se dirige a compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

R^x es hidrógeno;

R^y es metilo;

Y¹ es CR^u en donde R^u es hidrógeno;

X¹ es CR^{x1} en donde R^{x1} es hidrógeno;

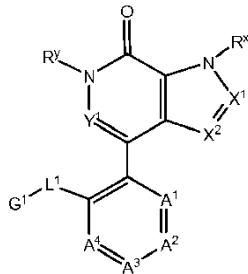
X² es CR^{x2} en donde R^{x2} es hidrógeno;

L¹ es (CH₂)_mN(R^z) o en donde m es 0 y R^z es hidrógeno;

G^1 es -(alquienil C₁-C₆)-G^{1a}, en donde G^{1a} es cicloalquilo opcionalmente sustituido; y R² es -S(O)₂R^{2d}, -S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -N(R^{2e})S(O)₂R^{2d}, o -(alquienil C₁-C₆)-S(O)₂R^{2d}.

En algunas de dichas realizaciones, A¹ es CR¹, A² es CR², A³ es CR³, y A⁴ es CR⁴. En algunas realizaciones adicionales, A¹ es CR¹, A² es CR², A³ es CR³, y A⁴ es N.

- 5 En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables,



(I)

en donde

R^X es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

- 10 R^Y es alquilo C₁-C₃, -(alquienil C₂-C₃)-OH, o halogenoalquilo C₁-C₃;

X¹ es N o CR^{x1} en donde

R^{x1} es hidrógeno, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -C(O)OR^{ax1}, -C(O)NR^{bx1}R^{cx1}, -C(O)R^{dx1}, S(O)₂R^{dx1}, -S(O)₂NR^{bx1}R^{cx1}, G^{x1}, halogenoalquilo C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆; en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OR^{ax1}, SR^{ax1}, S(O)R^{dx1}, S(O)₂R^{dx1}, NR^{bx1}R^{cx1}, -C(O)R^{ax1}, -C(O)OR^{ax1}, -C(O)NR^{bx1}R^{cx1}, -S(O)₂NR^{bx1}R^{cx1}, y G^{x1};

R^{ax1}, R^{bx1} y R^{cx1}, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, G^a, o -(alquienil C₁-C₆)-G^a;

R^{dx1}, en cada caso, son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, G^a o -(alquienil C₁-C₆)-G^a;

- 20 X² es N o CR^{x2}; en donde

R^{x2} es hidrógeno, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -C(O)OR^{ax2}, -C(O)NR^{bx2}R^{cx2}, -C(O)R^{dx2}, S(O)₂R^{dx2}, -S(O)₂NR^{bx2}R^{cx2}, G^{x2}, halogenoalquilo C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆; en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OR^{ax2}, SR^{ax2}, S(O)R^{dx2}, S(O)₂R^{dx2}, NR^{bx2}R^{cx2}, -C(O)R^{ax2}, -C(O)OR^{ax2}, -C(O)NR^{bx2}R^{cx2}, -S(O)₂NR^{bx2}R^{cx2}, y G^{x2};

- 25 R^{ax2}, R^{bx2}, y R^{cx2}, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, G^b, o -(alquienil C₁-C₆)-G^b;

R^{dx2}, en cada caso, es independientemente alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, G^b, o -(alquienil C₁-C₆)-G^b;

Y¹ es N o CR^u; en donde R^u es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno o halogenoalquilo C₁-C₆;

- 30 A¹ es N o CR¹, A² es N o CR², A³ es N o CR³; y A⁴ es N o CR⁴; con la condición de que cero, uno, dos o tres de A¹, A², A³ y A⁴ son N;

R¹, R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₆, CN, NO₂, G^{2a}, -OR^{2a}, -OC(O)R^{2d}, -OC(O)NR^{2b}R^{2c}, -SR^{2a}, -S(O)₂R^{2d}, -S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -C(O)R^{2d}, -C(O)OR^{2a}, -C(O)NR^{2b}R^{2c}, -NR^{2b}R^{2c}, -N(R^{2e})C(O)R^{2d}, -N(R^{2e})S(O)₂R^{2d}, -N(R^{2e})C(O)O(R^{2d}), -N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}, -N(R^{2e})S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -(alquienil C₁-C₆)-G^{2a}, -(alquienil C₁-C₆)-OR^{2a}, -(alquienil C₁-C₆)-OC(O)R^{2d}, -(alquienil C₁-C₆)-OC(O)NR^{2b}R^{2c}, -(alquienil C₁-C₆)-S(O)₂R^{2d}, -(alquienil C₁-C₆)-S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -(alquienil C₁-C₆)-C(O)R^{2d}, -(alquienil C₁-C₆)-C(O)OR^{2a}, -(alquienil C₁-C₆)-N(R^{2e})C(O)R^{2d}, -(alquienil C₁-C₆)-N(R^{2e})S(O)₂R^{2d},

- 35 R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₆, -CN, NO₂, G^{2a}, -OR^{2a}, -OC(O)R^{2d}, -OC(O)NR^{2b}R^{2c}, -SR^{2a}, -S(O)₂R^{2d}, -S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -C(O)R^{2d}, -C(O)OR^{2a}, -C(O)NR^{2b}R^{2c}, -NR^{2b}R^{2c}, -N(R^{2e})C(O)R^{2d}, -N(R^{2e})S(O)₂R^{2d}, -N(R^{2e})C(O)O(R^{2d}), -N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}, -N(R^{2e})S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -(alquienil C₁-C₆)-G^{2a}, -(alquienil C₁-C₆)-OR^{2a}, -(alquienil C₁-C₆)-OC(O)R^{2d}, -(alquienil C₁-C₆)-OC(O)NR^{2b}R^{2c}, -(alquienil C₁-C₆)-S(O)₂R^{2d}, -(alquienil C₁-C₆)-S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -(alquienil C₁-C₆)-C(O)R^{2d}, -(alquienil C₁-C₆)-C(O)OR^{2a}, -(alquienil C₁-C₆)-N(R^{2e})C(O)R^{2d}, -(alquienil C₁-C₆)-N(R^{2e})S(O)₂R^{2d},

- (alquilenil C₁-C₆)-N(R^{2e})C(O)O(R^{2a}), -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^{2e})S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, y
-(alquilenil C₁-C₆)-CN;

5 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2e}, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, G^{2b}, o alquilo C₁-C₆ en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un substituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{z1},

NR^{z1}R^{z2}, -C(O)OR^{z1}, -C(O)NR^{z1}R^{z2}, -S(O)₂R^{z1}, -S(O)₂NR^{z1}R^{z2} y G^{2b};

R^{2d}, en cada caso, es independientemente alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, G^{2b}, o alquilo C₁-C₆ en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un substituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{z1}, NR^{z1}R^{z2}, -C(O)OR^{z1}, -C(O)NR^{z1}R^{z2}, -S(O)₂R^{z1}, -S(O)₂NR^{z1}R^{z2} y G^{2b};

10 R^{z1} y R^{z2}, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o halogenoalquilo C₁-C₆;

G^{x1}, G^{x2}, G^a, G^b, G^{2a} y G^{2b}, en cada caso, son cada uno independientemente arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o cicloalquenilo, y cada uno de los cuales está independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 de R^v;

15 L¹ está ausente, CH₂, C(O), (CH₂)_mO, (CH₂)_mS(O)_n en donde n es 0, 1, o 2; o (CH₂)_mN(R^z) en donde R^z es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, halogenoalquilo C₁-C₃, (alquilenil C₂-C₃)-OH, o ciclopropilo no sustituido;

m es 0 o 1;

G¹ es G^{1a} o -(alquilenil C₁-C₆)-G^{1a}; en donde cada G^{1a} es independientemente arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o cicloalquenilo, y cada G^{1a} está independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 de R^w;

20 R^v y R^w, en cada caso, son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₆, -CN,

25 oxo, -OR^h, -OC(O)Rⁱ, -OC(O)NR^jR^k, -SR^h, -S(O)₂R^h, -S(O)₂NR^jR^k, -C(O)R^h, -C(O)OR^h, -C(O)NR^jR^k, -NR^jR^k, -N(R^h)C(O)Rⁱ, -N(R^h)S(O)₂Rⁱ, -N(R^h)C(O)O(R¹), -N(R^h)C(O)NR^jR^k, -(alquilenil C₁-C₆)-OR^h, -(alquilenil C₁-C₆)-OC(O)Rⁱ, -(alquilenil C₁-C₆)-OC(O)NR^jR^k, -(alquilenil C₁-C₆)-S(O)₂R^h, -(alquilenil C₁-C₆)-S(O)₂NR^jR^k, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)R^h, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)OR^h, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)NR^jR^k, -(alquilenil C₁-C₆)-NR^hR^k, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^h)C(O)Rⁱ, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^h)S(O)₂Rⁱ, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^h)C(O)O(R¹), -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^h)C(O)NR^jR^k, o -(alquilenil C₁-C₆)-CN;

25 R^h, Rⁱ, R^k, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o halogenoalquilo C₁-C₆; y

Rⁱ, en cada caso, es independientemente alquilo C₁-C₆ o halogenoalquilo C₁-C₆.

30 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más átomos sustituidos de forma asimétrica. Los compuestos de fórmula I también pueden existir como estereoisómeros individuales (que incluyen enantiómeros y diastereoisómeros) y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de fórmula I se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros asimétricos o quirales o por preparación de mezclas racémicas seguido de resolución del estereoisómero individual usando métodos conocidos para los expertos en la técnica. Los ejemplos de resolución son, por ejemplo, (i) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereoisómeros por recristalización o cromatografía, seguido de liberación del producto ópticamente puro; o (ii) separación de la mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros en columnas cromatográficas quirales.

35 Los compuestos de fórmula I también pueden incluir los diferentes isómeros geométricos y mezclas de los mismos que resultan de la disposición de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono, un doble enlace carbono-nitrógeno, un grupo cicloalquilo o un grupo heterociclo. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-nitrógeno se designan como configuración Z o E y los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o heterociclo se designan como configuración cis o trans.

40 Dentro de la presente invención, debe entenderse que los compuestos descritos en la presente memoria pueden presentar el fenómeno de la tautomería y todos los isómeros tautómeros están incluidos en el alcance de la invención.

45 Por lo tanto, los dibujos de fórmulas dentro de esta memoria descriptiva pueden representar solo uno de los posibles tautómeros, o formas estereoisómeras. Debe entenderse que la invención abarca cualquier forma tautómera o estereoisómera y mezclas de las mismas, y no se limita simplemente a uno cualquiera de la forma tautómera o estereoisómera usada en los dibujos de las fórmulas.

50 Los compuestos de fórmula (I) de ejemplo incluyen, pero no se limitan a:

6-metil-4-(2-fenoxifenil)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

- 6-metil-4-(5-nitro-2-fenoxifenil)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-(5-amino-2-fenoxifenil)-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]metanosulfonamida;
 2,2,2-trifluoro-N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]etanosulfonamida;
- 5 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]acetamida;
 N-metil-N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]metanosulfonamida;
 3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibenzoato de etilo;
 ácido 3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibenzoico;
 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(piridin-3-iloxi)fenil]metanosulfonamida;
- 10 6-metil-4-[2-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 N-etil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibenzamida;
 3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxy-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)benzamida;
 N-ciclopentil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibenzamida;
 N-(2,2-difluoroethyl)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibenzamida;
- 15 3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxy-N-(1,3-tiazol-2-il)benzamida;
 N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibenzamida;
 3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibenzamida;
 4-[5-(hidroximetil)-2-fenoxifenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]etanosulfonamida;
- 20 diamida del ácido N,N-dimetil-N'-(3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil)sulfúrico;
 N-[5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-fenoxypiridin-3-il]metanosulfonamida;
 N-[3-fluoro-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]metanosulfonamida;
 N-[4-(2-cianofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida;
- 25 25 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida;
 N-[3-cloro-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]metanosulfonamida;
 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]metanosulfonamida;
 6-metil-4-[2-fenoxi-5-(1H-pirazol-1-ilmetil)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]metanosulfonamida;
- 30 30 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-[2-(trifluorometil)fenoxi]fenil}metanosulfonamida;
 N-[4-(4-cianofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida;
 N-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida;
 ácido [4-(benciloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]acético;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida;
- 35 35 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]acetamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-3,3,3-trifluoropropanamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-2,2-dimetilpropanamida;

4-(ciclopentilamino)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzoato de etilo;

4-{5-[(1,1-dioxido-1,2-tiazolidin-2-il)metil]-2-fenoxifenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;

ácido 4-[{3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibencíl]amino}-4-oxobutanoico;

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(1,1-dioxido-1,2-tiazolidin-2-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;

5 4-[2-(bencíloxi)-5-(2-hidroxietil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;

[4-(bencíloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]acetato de metilo;

2-[4-(bencíloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-etylacetamida;

2-[4-(bencíloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N,N-dimetilacetamida;

N-[4-(3,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida;

10 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(2,4,6-trifluorofenoxy)fenil]metanosulfonamida;

4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida;

4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida;

4-{2-(2,4-difluorofenoxy)-5-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)carbonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;

4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)benzamida;

15 {1-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzóil]pirrolidin-3-il}carbamato de terc-butilo;

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;

20 N-[4-(ciclohexiloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida;

N-[4-(ciclopentiloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida;

N-{4-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil}metanosulfonamida;

N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)fenil]metanosulfonamida;

6-metil-4-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;

25 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(2,4,6-trifluorofenoxy)fenil]etanosulfonamida;

N-[4-(bencíloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida;

N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-2-fluoroetanosulfonamida;

diamida del ácido N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N'-metilsulfúrico;

30 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]etanosulfonamida;

6-metil-7-oxo-4-(2-fenoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de metilo;

1,6-dimetil-7-oxo-4-(2-fenoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de metilo;

4-(5-amino-2-fenoxifenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo;

ácido 6-metil-4-(5-(metilsulfonamido)-2-fenoxifenil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico;

35 6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo;

N-etyl-6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida;

6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida;

4-(5-amino-2-fenoxifenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxilato de etilo;

- 4-[5-(etilamino)-2-fenoxifenil]-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxilato de etilo;
- 4-{5-[etil(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxilato de etilo;
- ácido 6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxílico;
- 6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxamida;
- 5 6-metil-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxamida;
- N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il)-4-fenoxifenil]metanosulfonamida;
- N-etil-6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxamida;
- 6-metil-4-(2-fenoxifenil)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-d]piridazin-7-ona;
- 10 N-etil-N,6-dimetil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxamida;
- 4-{4-[(etilsulfonil)amino]-2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenoxi}benzamida;
- 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-fenoxifenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)piridina-3-sulfonamida;
- 15 N-metil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)piridina-3-sulfonamida;
- 6-metil-4-(2-fenoxifenil)-2-fenil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- N-{3-[2-(hidroximetil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-4-fenoxifenil}metanosulfonamida;
- N-[4-(4-cianofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida;
- 2-fluoro-N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]etanosulfonamida;
- 20 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]propano-1-sulfonamida;
- N-[4-(4-cianofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]propano-1-sulfonamida;
- N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(2,4,6-trifluorofenoxi)fenil]propano-1-sulfonamida;
- 3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibencenosulfonamida;
- 6-(ciclohexilamino)-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida;
- 25 6-(ciclohexilamino)-N-metil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida;
- diamida del ácido N-metil-N'-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(2,4,6-trifluorofenoxi)fenil]sulfúrico;
- N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]propano-1-sulfonamida;
- 30 2,2,2-trifluoro-N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]etanosulfonamida;
- N-[4-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida;
- N-[4-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]propano-1-sulfonamida;
- N-[4-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetanosulfonamida;
- 35 diamida del ácido N-[4-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N'-metilsulfúrico;
- N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)fenil]etanosulfonamida;
- N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)fenil]propano-1-sulfonamida;
- 40 2,2,2-trifluoro-N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)fenil]etanosulfonamida;

- diamida del ácido N-metil-N'-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)fenil]sulfútico;
- N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]etanosulfonamida;
- N,N-dimetil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)piridina-3-sulfonamida;
- 5 5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(fenilamino)piridina-3-sulfonamida;
- N-metil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(fenilamino)piridina-3-sulfonamida;
- N-[4-(4-cianofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-2-fluoroetanosulfonamida;
- 2-fluoro-N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(2,4,6-trifluorofenoxy)fenil]etanosulfonamida;
- N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]propano-1-sulfonamida;
- 10 4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(pirimidin-2-il)benzamida;
- 4-(2,4-difluorofenoxy)-N-(2,6-dimetoxipirimidin-3-il)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida;
- 4-(2,4-difluorofenoxy)-N-(1H-indazol-6-il)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-{[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 15 4-(2,4-difluorofenoxy)-N-[4-(dimetilamino)fenil]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida;
- 4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(piridin-4-ilmetil)benzamida;
- 4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)ethyl]benzamida;
- 4-(2,4-difluorofenoxy)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida;
- 20 4-(2,4-difluorofenoxy)-N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)ethyl]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida;
- N-(3,4-difluorobencil)-4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida;
- 4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]benzamida;
- 25 2-{4-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzoil]piperazin-1-il}-N,N-dimetilacetamida;
- 4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida;
- 4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(piridin-2-ilmetil)benzamida;
- 30 4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(3,4,5-trimetoxibencil)benzamida;
- 4-(2,4-difluorofenoxy)-N-[2-(dimetilamino)ethyl]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida;
- N-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)ethyl]-4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida;
- 35 4-(2,4-difluorofenoxy)-N-[2-(1H-indol-3-il)ethyl]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-{[4-(furan-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- {1-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzoil]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo;
- 4-{[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzoil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-{[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]carbonil}fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 40 4-[2-(4-clorobenzoil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

- 4-{2-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(pirimidin-5-iloxi)fenil]etanosulfonamida;
 N-{3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}etanosulfonamida;
 5 N-{4-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil}etanosulfonamida;
 N-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida;
 N-[4-(ciclopropilmethoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida;
 10 4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 4-[2-(ciclohexilamino)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[5-amino-2-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-d]piridazin-7-ona;
 15 4-[2-(2-fluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(3-fluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(4-fluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 20 4-[2-(2-clorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(3-clorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(4-clorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 25 3-[2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(metilsulfonil)fenoxi]benzonitrilo;
 4-[2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(metilsulfonil)fenoxi]benzonitrilo;
 6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 30 4-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il)fenil]metanosulfonamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il)fenil]etanosulfonamida;
 35 4-[2-(isoquinolin-5-iloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-(quinolin-6-iloxi)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 2-{4-[2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}acetamida;
 4-[2-(3-aminofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-(tetrahidrofuran-3-ilamino)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{2-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{5-(etilsulfonil)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-4-iloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(isoquinolin-7-iloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2,5-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(3,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

- 4-[2-(3,5-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 6-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-[2-(2-metoxifenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 6-metil-4-{2-[(2-metilpiridin-3-il)oxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 5 4-{2-[3-(dimetilamino)fenoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 2-[2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(metilsulfonil)fenoxi]benzonitriло;
 4-[2-(3-cloro-2-fluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 10 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-(naftalen-1-iloxi)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-[2-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-[2-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-(quinolin-7-iloxi)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 15 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-(piridin-3-iloxi)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[4-(propan-2-il)fenoxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-[2-(isoquinolin-8-iloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-(3,4,5-trifluorofenoxy)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 20 4-(2-bencilfenil)-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-(bifenil-2-il)-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-[2-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-iloxi)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-{5-(etilsulfonil)-2-[(4-oxociclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 25 4-{2-[(ciclopropilmethyl)amino]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-{5-(etilsulfonil)-2-[(cis-4-hidroxyciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-{5-(etilsulfonil)-2-[(trans-4-hidroxyciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 30 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-{2-[(3-fluorooxetan-3-il)metoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 6-(ciclopropilmethoxy)-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida;
 6-(ciclopropilmethoxy)-N-metil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida;
 6-[(ciclopropilmethyl)amino]-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida;
 35 6-[(ciclopropilmethyl)amino]-N-metil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida;
 4-{5-(etilsulfonil)-2-[(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-{5-(etilsulfonil)-2-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;

- 4-[2-(ciclobutiloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-[2-(ciclopentilmetoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-[2-(ciclohexiloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-[2-(ciclopentiloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 5 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etoxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-[2-(2-ciclopropiletoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-[2-(cicloheptiloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 6-metil-4-[2-(2-metilpropoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 10 6-metil-4-[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(metilsulfonil)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 6-metil-4-{2-[(2-metilciclopropil)metoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-[2-(ciclohexilmethoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 6-metil-4-{2-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]metoxi]fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 15 6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[2-(morpholin-4-il)etoxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-[(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]metoxi]fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-{2-[(1-terc-butoxipropan-2-il)oxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-{2-[(1S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 6-metil-4-{2-[(1-metilciclopropil)metoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 20 6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 6-metil-4-{2-[(4-metilciclohexil)oxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-[2-(ciclobutilmetoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]ciclopropanosulfonamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-2-metoxietanosulfonamida;
 25 6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-[(ciclopropilmetil)amino]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 4-[(ciclopropilmetil)amino]-N-metil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 4-{2-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 30 6-(2,4-difluorofenoxi)-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida;
 4-{2-(ciclopropilmetoxi)-5-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 6-[(ciclopropilmetil)amino]-N,N-dimetil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida;
 6-(2,4-difluorofenoxi)-N-metil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida;
 35 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-metilfenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-{5-(etilsulfonil)-2-[(cis-4-metoxiciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida;

- 4-(ciclopropilmetoxi)-N-metil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
- N-[4-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-N-etil-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida;
- 5 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-7-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-(morpholin-4-ilcarbonil)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 10 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-7-oxo-N-(1,3-tiazol-2-il)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida;
- 4-[2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(metilsulfonil)fenoxi]piperidina-1-carboxilato de etilo;
- 4-[2-etoxi-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 4-{5-(etilsulfonil)-2-[(trans-4-metoxiciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 15 4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(propan-2-ilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- N-[4-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida;
- N-[4-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida;
- 4-[5-(etilsulfonil)-2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-iloxi)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 4-{2-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 20 6-(2,4-difluorofenoxy)-N,N-dimetil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida;
- 4-[2-(ciclopropilamino)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 4-(5-(etilsulfonil)-2-(cis-4-metoxi-4-metilciclohexiloxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-N,N,6-trimetil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida;
- 6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 25 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(propan-2-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 6-(ciclopropilmetoxi)-N,N-dietil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida;
- 4-(ciclopropilmetoxi)-N,N-dimetil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
- 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorofenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(trifluorometil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 30 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-2-(hidroximetil)-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 4-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-iloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-2-(1-hidroxietil)-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-2-[dimetilamino]metil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-(morpholin-4-ilmetil)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 35 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-[(fenilamino)metil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-[(1,3-tiazol-2-ilamino)metil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-[(tetrahidrofuran-3-ilamino)metil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- 4-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-(fenilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- 4-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-(morpholin-4-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- 5 4-{2-(2,4-difluorofenoxy)-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)piridin-3-il]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-[(piridin-3-iloxy)metil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- 4-[5-(ciclopropilsulfonil)-2-(2,4-difluorofenoxy)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-(prop-1-en-2-il)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- 10 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-(fenoximetil)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(morpholin-4-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(etilsulfonil)piridin-3-il]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-2-(morpholin-4-il)etanosulfonamida;
- 15 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-[2-(dimetilamino)etil]etanosulfonamida;
- 4-{2-(2,4-difluorofenoxy)-5-[(etilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- 4-{2-(2,4-difluorofenoxy)-5-[2-(etilsulfonil)propan-2-il]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- 20 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-2-(dimetilamino)etanosulfonamida;
- 4-[4-(etilsulfonil)-2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenoxi]piperidina-1-carboxilato de etilo;
- 4-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- 4-{2-[(1-acetylpiridin-4-il)oxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- 25 4-[4-(etilsulfonil)-2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenoxi]benzonitrilo;
- 4-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- 4-{2-(2,4-difluorofenoxy)-5-[(fenilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- 4-{2-[(2,2-difluorocyclopropyl)metoxi]-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- 4-{2-(ciclopropilmethoxy)-5-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- 30 4-{2-[2-(2-hidroxietil)fenoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- 4-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-[[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- 4-{2-(2,4-difluorofenoxy)-5-[(metilsulfonil)metil]piridin-3-il}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- 4-[4-(etilsulfonil)-2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 35 4-(ciclopropilmethoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-fenilbencenosulfonamida;
- 4-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- 4-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-(piridin-3-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- 4-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-(morpholin-4-ilmetil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
- 4-{5-(etilsulfonil)-2-[3-(hidroximetil)fenoxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;

- 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida;
 4-{2-(2,4-difluorofenoxy)-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-ona;
- 5 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-ona;
 N-[2-ciano-4-(2,4-difluorofenoxy)-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida;
 4-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo;
- 10 4-[5-(6-aminopiridin-3-il)-2-(ciclopropilmetoxi)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{2-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-7-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida;
 4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 15 4-[5-(etilsulfonil)-2-(pirrolidin-1-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[5-(etilsulfonil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{2-[(4-fluorofenil)amino]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(piridin-3-ilmetil)bencenosulfonamida;
 4-[4-(ciclopropilmetoxi)-3'-fluorobifenil-3-il]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 20 4-{2-[(4-fluorofenil)amino]-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 [4-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]acetonitrilo;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-[2-(hidroximetil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]fenil]etanosulfonamida;
- 25 4-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-{6-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}fenil]etanosulfonamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-{6-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}fenil]etanosulfonamida;
 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 30 4-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-(2-metoxietil)etanosulfonamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-(piridin-2-ilmetil)etanosulfonamida;
 N-(ciclopropilmetil)-N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida;
- 35 4-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]etanosulfonamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)etanosulfonamida;
- 40 4-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)etanosulfonamida;
 4-(ciclopropilmetoxi)-N-(4-fluorofenil)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida;

- 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(3-formil-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida;
 N-{4-(2,4-difluorofenoxy)-3-[6-metil-3-(morfolin-4-ilmetil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]fenil}etanosulfonamida;
- 5 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-[6-metil-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]fenil]etanosulfonamida;
 4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4'-(ciclopropilmetoxi)-3'-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bifenil-3-carbonitrilo; y
 4-{2-(ciclopropilmetoxi)-5-[(4-hidroxipiperidin-1-il)sulfonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona.
- 10 En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula I se selecciona del grupo que consiste en:
 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida;
 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-fenoxifenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 N-metil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)piridina-3-sulfonamida;
- 15 N-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida;
 6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida;
 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]metanosulfonamida;
 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(2,4,6-trifluorofenoxy)fenil]etanosulfonamida;
 N-{4-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil}metanosulfonamida; y
- 20 N-[4-(4-fluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
 En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula I se selecciona del grupo que consiste en:
 4-{2-(2,4-difluorofenoxy)-5-[(metilsulfonil)metil]piridin-3-il}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida;
- 25 4-(ciclopropilmetoxi)-N-metil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 4-{2-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-(5-(etilsulfonil)-2-(cis-4-metoxi-4-metilciclohexiloxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona;
 6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida;
 4-{2-(2,4-difluorofenoxy)-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 30 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{5-(etilsulfonil)-2-[(trans-4-metoxiciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[(ciclopropilmetil)amino]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
- 35 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(ciclohexiloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona; y
 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]etanosulfonamida;
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente invención es la N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula I se pueden usar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La frase "sal farmacéuticamente aceptable" significa aquellas sales que son, basado en el buen criterio médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de seres humanos o animales inferiores sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, y son proporcionados con una relación beneficio/riesgo razonable.

Las sales farmacéuticamente aceptables se han descrito en S. M. Berge et al. *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66: 1-19.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener un grupo funcional básico o ácido, o ambos, y se pueden convertir en una sal farmacéuticamente aceptable, cuando se desee, usando un ácido o base adecuada. Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento final y purificación de los compuestos de la invención.

Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen, pero no se limitan a, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietansulfonato (isotónato), lactato, malato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmitoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato. También los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo tales como, pero no limitados a cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como, pero no limitado a cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearyl; haluros de arilalquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Se obtienen de este modo productos dispersables o solubles en agua o aceite. Los ejemplos de ácidos que se pueden usar para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico.

Las sales de adición básicas se pueden preparar in situ durante el aislamiento final y purificación de compuestos de esta invención, haciendo reaccionar un resto que contiene ácido carboxílico con una base adecuada tal como, pero no limitada al hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión de metal farmacéuticamente aceptable o con amoniaco o una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como, pero no limitado a sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, y similares y cationes amina y amonio cuaternario no tóxicos que incluyen amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina y similares. Otros ejemplos de aminas orgánicas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y similares.

La expresión "profármaco farmacéuticamente aceptable" o "profármaco" como se usa en la presente memoria, representa aquellos fármacos de los compuestos de la presente invención que son, basado en el buen criterio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, proporcionados con una relación beneficio/riesgo razonable.

La presente invención contempla los compuestos de fórmula (I) formados por medios sintéticos o formados por biotransformación in vivo de un profármaco.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas, que incluyen formas hidratadas, tales como hemihidratos. En general, las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua y etanol entre otros, son equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la invención.

45 Síntesis general

Los compuestos descritos en la presente memoria, incluyendo los compuestos de fórmula general (I) y ejemplos específicos, se pueden preparar, por ejemplo, por las rutas de reacción representadas en los esquemas 1-5. Las variables A¹, A², A³, A⁴, X¹, X², Y¹, L¹, G¹, R^X, y R^Y usadas en los siguientes esquemas tienen los significados expuestos en las secciones de resumen y descripción detallada, salvo que se indique otra cosa.

50 Las abreviaturas usadas en las descripciones de los esquemas y los ejemplos específicos tienen los siguientes significados: n-BuLi o BuLi para n-butil-litio, DBU para 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, DIAD para azodicarboxilato de diisopropilo; DME para 1,2-dimetoxietano, DMF para dimetilformamida, DMSO para dimetilsulfóxido, EtOAc para acetato de etilo; mCPBA para ácido 3-cloroperbenzoico, MeOH para metanol; Pd(PPh₃)₄ para tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), HPLC preparativa para la HPLC preparativa; THF para tetrahidrofurano, TFA para ácido trifluoroacético, y HPLC para cromatografía líquida de alto rendimiento.

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar (a) por tratamiento de un haluro de arilo, un mesilato de arilo o un triflato de arilo con un ácido arilborónico o derivados del mismo (p. ej., ésteres borónicos) en condiciones de acoplamiento de Suzuki (N. Miyama y A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95:2457-2483, *J. Organomet. Chem.* 1999, 576:147-148), y (b) eliminación del grupo protector (PG), como se ilustra en el esquema 1. Por lo tanto, el 5 acoplamiento de compuestos de fórmula (1) en donde R¹⁰¹ es Br, Cl, mesilato, o triflato con compuestos de fórmula (2) en donde R¹⁰² es ácido borónico o derivados del mismo (p. ej., ésteres borónicos), o el acoplamiento de (1) en donde R¹⁰¹ es ácido borónico o derivados del mismo (p. ej., ésteres borónicos) con compuestos (2) en donde R¹⁰² es Br, Cl, mesilato o triflato, proporciona los compuestos intermedios de fórmula (3). En general, la reacción de 10 acoplamiento se realiza en presencia de un catalizador de paladio y una base, y opcionalmente en presencia de un ligando, y en un disolvente adecuado a temperatura elevada (por ejemplo, de aproximadamente 80°C a aproximadamente 150°C). La reacción se puede facilitar por radiación de microondas. Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen, pero no se limitan a, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y acetato de paladio(II). Los ejemplos de bases adecuadas que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, 15 carbonatos o fosfatos de sodio, potasio y cesio; y fluoruro de cesio. Los ejemplos de ligandos adecuados incluyen, pero no se limitan a, 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamanto, 2-diclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-phos), y 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno. Los ejemplos no limitantes del disolvente adecuado incluyen metanol, dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidropirano y agua o una mezcla de los mismos.

Alternativamente, el tratamiento del compuesto de fórmula (1) en donde R¹⁰¹ es Br, Cl, o triflato con el ácido borónico 20 de fórmula (4), seguido de desplazamiento del átomo fluoruro en (4) con un alcohol o amina adecuado de fórmula G¹-L¹-H en donde L¹ es O o NH, proporciona los compuestos de fórmula (3) o fórmula (I) en donde R^x es hidrógeno.

El desplazamiento del flúor con un alcohol o amina se puede lograr en un disolvente tal como, pero no limitado a 25 dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dioxano o tetrahidrofurano, y en presencia de una base tal como, pero no limitada a carbonato de cesio, carbonato de potasio o hidruro sódico y a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 120°C.

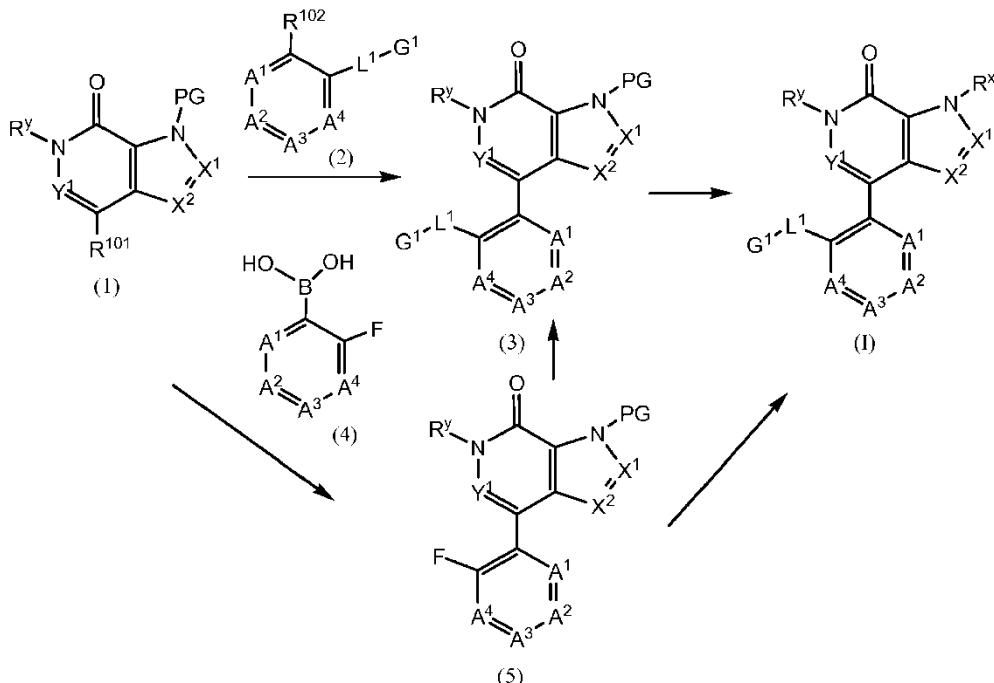
El grupo protector (PG) se puede eliminar in situ durante la reacción de desplazamiento o las condiciones de acoplamiento descritas antes.

Alternativamente, la eliminación del grupo protector (PG) para dar los compuestos de fórmula general (I) en donde 30 R^x es hidrógeno se puede llevar a cabo usando condiciones de reacción conocidas en general por un experto en la técnica, o modificaciones de la misma. Por ejemplo, el grupo protector tosilo se puede eliminar en presencia de una base tal como, pero no limitada a carbonato de cesio, hidróxido sódico o hidruro sódico. La reacción se lleva a cabo en general en presencia de un disolvente adecuado tal como, pero no limitado a dimetilsulfóxido, metanol o tetrahidrofurano, y a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 120°C. El grupo protector bencilo se puede eliminar por hidrogenación en presencia de un catalizador tal como, pero no limitado a paladio 35 sobre carbón y en atmósfera de hidrógeno. La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un disolvente tal como, pero no limitado a metanol o acetato de etilo, y a aproximadamente temperatura ambiente.

La eliminación del grupo protector (trimetilsilil)etoximetilo se puede lograr por tratamiento con una base tal como, pero no limitada a carbonato de cesio o hidruro sódico, o con un reactivo fluoruro tal como, pero no limitado a TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio). La reacción en general se lleva a cabo en presencia de un disolvente adecuado tal 40 como, pero no limitado a dimetilsulfóxido, etanol o tetrahidrofurano, y a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 120°C. La eliminación del grupo protector (trimetilsilil)etoximetilo también se puede lograr por tratamiento con un ácido suave tal como, pero no limitado a ácido clorhídrico acuoso. La reacción en general se lleva a cabo en presencia de un disolvente adecuado tal como, pero no limitado a etanol o metanol y a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 80 °C.

45 La conversión de compuestos de fórmula (I) en donde R^x es hidrógeno a (I) en donde R^x es alquilo C₁-C₃ se puede lograr con un agente alquilante de fórmula R^xR¹⁰³ en donde R¹⁰³ es halógeno, triflato o mesilato. En general, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como, pero no limitada a hidruro sódico o carbonato potásico, y en un disolvente tal como, pero no limitado a tetrahidrofurano o dimetilformamida, y a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 120°C.

Esquema 1



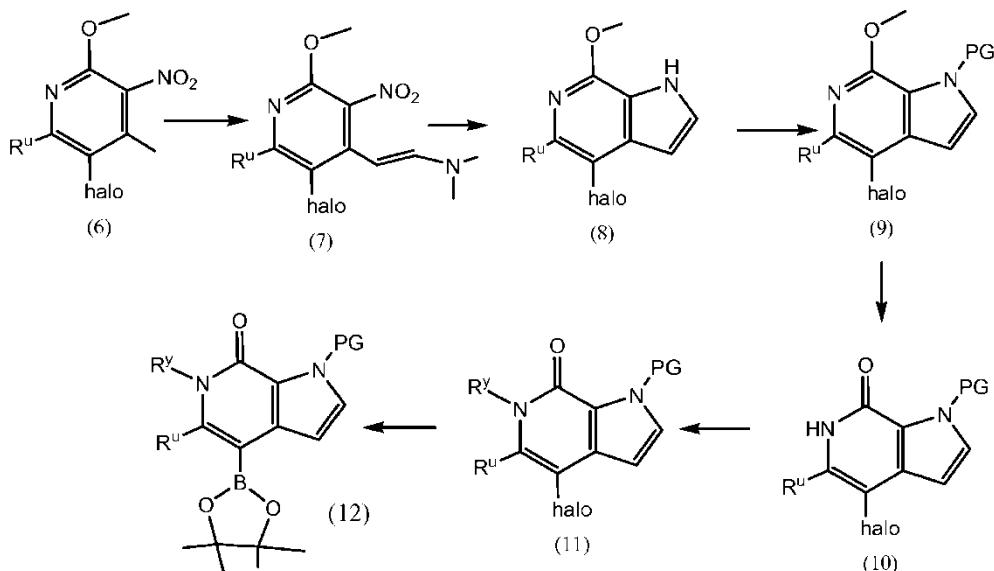
Los compuestos de fórmula (1) en donde Y^1 es CR^u , X^1 y X^2 son CH, y R^u es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o halogenoalquilo C₁-C₆, se pueden preparar por métodos sintéticos generales como se muestra en el esquema 2.

- 5 El tratamiento de los compuestos de fórmula (6) en donde halo es Br, Cl o I, con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmelanamina a temperatura elevada (p. ej., de aproximadamente 60°C a aproximadamente 100°C), en ausencia o presencia de una base, y en un disolvente tal como, pero no limitado a DMF, proporciona compuestos de fórmula (7). Los ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, metanolato de litio o sodio. La hidrogenación catalítica de (7) en presencia de un catalizador tal como, pero no limitado a níquel Raney y en atmósfera de hidrógeno (aproximadamente 2,1 kg/cm² (30 psi)) y en un disolvente tal como, pero no limitado a acetato de etilo, a aproximadamente temperatura ambiente, en general proporciona compuestos de fórmula (8). La protección del átomo de nitrógeno con un grupo protector tal como, pero no limitado a grupo bencilo, tosilo y (trimetilsilil)etoxi)metilo se puede obtener de la reacción con un haluro adecuado en presencia de una base fuerte tal como, pero no limitado a hidruro sódico, para proporcionar los compuestos de fórmula (9).
- 10 15 El tratamiento de (9) con un ácido tal como, pero no limitado a ácido clorhídrico o ácido bromhídrico y en un disolvente tal como, pero no limitado a dioxano o agua, de aproximadamente 40°C a aproximadamente 100°C, típicamente proporciona compuestos de fórmula (10).

La alquilación de (10) con un haluro o mesilato, en presencia de una base tal como, pero no limitado a hidruro sódico, carbonato de cesio o carbonato potásico, y en un disolvente tal como, pero no limitado a dimetilformamida o dimetilsulfóxido a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C típicamente proporciona compuestos de fórmula (11).

20 25 El tratamiento de los compuestos de fórmula (11) con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en general proporciona compuestos de fórmula (12). En general, la conversión se puede facilitar por un catalizador de paladio tal como, pero no limitado a tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), tris(dibencilidenaacetona)dipaladio(0), o acetato de paladio(II), un ligando opcional tal como, pero no limitado a 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-phos), o 1,1'-bis(difenilfosfano)ferroceno, y una base tal como, pero no limitado a carbonatos, acetatos o fosfatos de sodio, potasio y cesio; y fluoruro de cesio. Los ejemplos no limitantes de disolventes adecuados incluyen metanol, dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidropirano, y agua, o una mezcla de los mismos.

Esquema 2



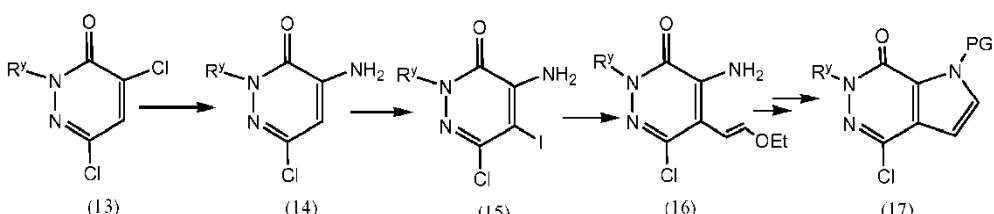
Se indica un procedimiento adecuado para preparar compuestos de fórmula (1) en donde Y^1 es N, R^{101} es Cl, y X^1 y X^2 son CH, en el esquema 3.

5 El tratamiento de (13) con hidróxido amónico de aproximadamente 100°C a aproximadamente 150°C puede proporcionar aminas de fórmula (14).

10 La yodación de (14) con N-yodosuccinimida en un disolvente tal como, pero no limitado a acetonitrilo o acetona, a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 85°C, típicamente da compuestos de fórmula (15). El posterior acoplamiento con (E)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano usando condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki como se describe en el esquema 1 proporciona compuestos de fórmula (16). La ciclación de (16) seguido de protección del átomo de nitrógeno típicamente proporciona compuestos de fórmula (17).

La ciclación de (16) se puede llevar a cabo en presencia de un ácido tal como, pero no limitado un ácido acético o ácido clorhídrico y a una temperatura elevada (p. ej., de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C).

Esquema 3



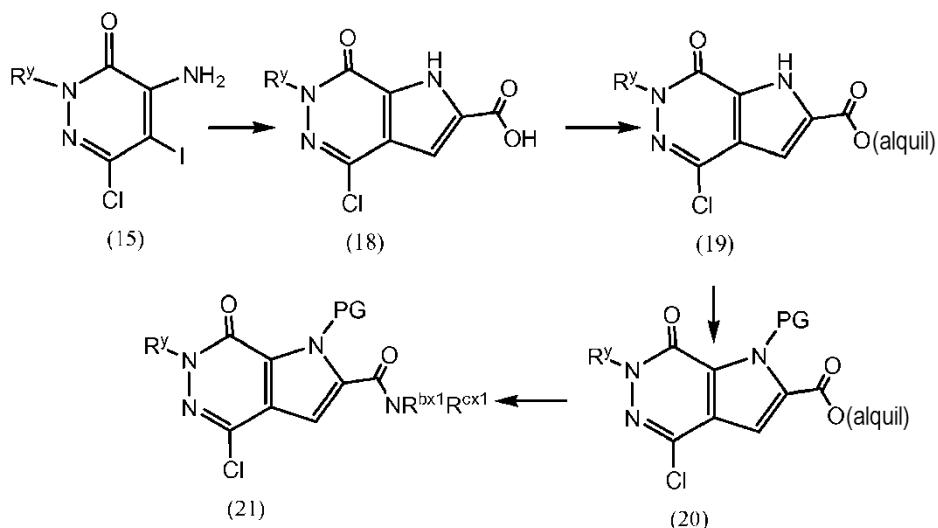
15 Los compuestos de fórmula (1) en donde Y^1 es N, R^{101} es Cl, X^1 es $-COOR^{ax1}$ o $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, R^{ax1} , R^{bx1} y R^{cx1} son hidrógeno o alquilo C₁-C₆, y X^2 es CH se pueden preparar usando la ruta sintética ilustrada en el esquema 4.

20 El tratamiento de (15) con ácido pirúvico en presencia de un catalizador de paladio tal como, pero no limitado a acetato de paladio(II), y una base tal como, pero no limitado a DBU, y en un disolvente tal como, pero no limitado a DMF y a temperatura elevada (p. ej., de aproximadamente 80°C a aproximadamente 150°C) en general da como resultado ácidos de fórmula (18). La esterificación de (18) a (19) se puede llevar a cabo en condiciones de reacción conocidas para un experto en la técnica, por ejemplo, por tratamiento con un alcohol en condiciones ácidas. La posterior protección de (19) usando condiciones de reacción descritas en el esquema 2 para la conversión de (8) a (9) puede proporcionar los compuestos de fórmula (20). La transformación de (20) a (21) se puede llevar a cabo por una reacción por pasos de (a) hidrólisis del éster al correspondiente ácido y (b) conversión del ácido a las correspondientes amidas.

25 El ácido se puede transformar en el cloruro de ácido adecuado por tratamiento con cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de DMF a aproximadamente temperatura ambiente, y en un disolvente adecuado tal como, pero no limitado a tetrahidrofurano o diclorometano.

El cloruro de ácido resultante se puede convertir en las amidas de fórmula (21) por tratamiento con una amina de fórmula $\text{HNR}^{\text{bx1}}\text{R}^{\text{cx1}}$ en un disolvente tal como, pero no limitado a tetrahidrofurano, dimetilformamida o díclorometano a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 50°C, opcionalmente en presencia de una base tal como, pero no limitada a trietilamina, diisopropiletilamina o carbonato potásico, y opcionalmente en presencia de un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina. Alternativamente, el ácido se puede hacer reaccionar con la amina de fórmula $\text{HNR}^{\text{bx1}}\text{R}^{\text{cx1}}$ en un disolvente tal como, pero no limitado a tetrahidrofurano o dimetilformamida en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPC1), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diciclohexilcarbodiimida soportada sobre polímero (PS-DCC), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), o tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), en presencia o ausencia de un auxiliar de acoplamiento tal como, pero no limitado a 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) o 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBT). La reacción se puede llevar a cabo en general en presencia o ausencia de una base tal como, pero no limitada a N-metil-morfolina, trietilamina o diisopropiletilamina.

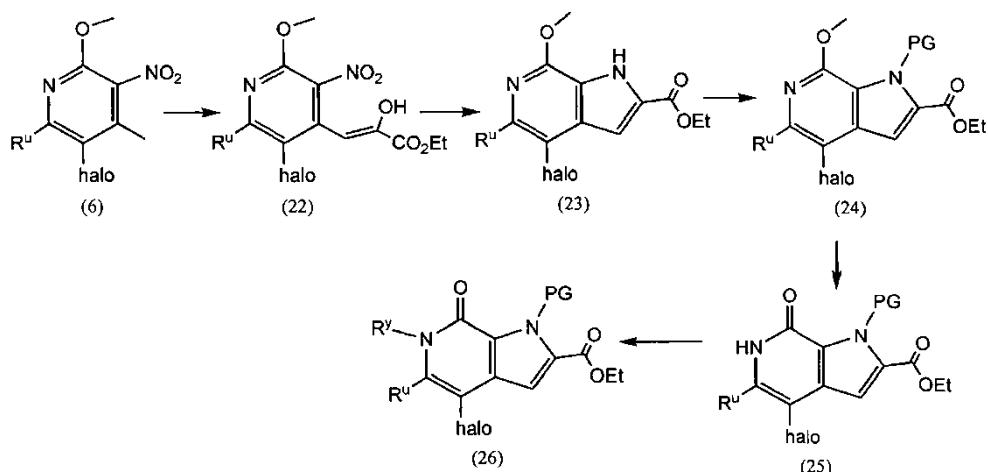
Esquema 4



El esquema 5 demuestra un procedimiento general para la preparación de compuestos de fórmula (1) en donde Y^1 es CR^{u} , R^{101} es halógeno, X^1 es $-\text{COOR}^{\text{ax1}}$ o $-\text{C(O)NR}^{\text{bx1}}\text{R}^{\text{cx1}}$, R^{ax1} , R^{bx1} y R^{cx1} son hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, y X^2 es CH .

- Un éster de fórmula (23) se puede obtener de (a) tratamiento de (6) con oxalato de dietilo en presencia de una base tal como, pero no limitada a etóxido potásico o etóxido sódico, en un disolvente tal como, pero no limitado a etóxido potásico o etóxido sódico, en un disolvente tal como, pero no limitado a etanol, dioxano o éter dietílico, y a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C; y (b) ciclación del compuesto (22) resultante en presencia de hierro y en etanol y ácido acético, a una temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C. La conversión de (23) en (26) se puede lograr usando condiciones de reacción descritas anteriormente.
- Un éster de etilo de fórmula (26) posteriormente se puede hidrolizar a los correspondientes ácidos. Los ácidos resultantes se pueden transformar en un éster o amida adecuados como se describe en el esquema 4.

Esquema 5



Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción para cada etapa individual se pueden variar dependiendo de los reaccionantes particulares usados y sustituyentes presentes en los reaccionantes usados. Salvo que se especifique otra cosa, los disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción las puede seleccionar fácilmente un experto en la técnica. Se proporcionan procedimientos específicos en la sección de ejemplos sintéticos. Las reacciones se pueden procesar más en la forma convencional, p. ej., eliminando el disolvente del residuo y purificando más de acuerdo con metodologías conocidas en general en la técnica tales como, pero no limitadas a cristalización, destilación, extracción, trituración y cromatografía. Salvo que se describa otra cosa, los materiales de partida y reactivos están disponibles en el mercado o los puede preparar un experto en la técnica a partir de materiales disponibles en el mercado usando métodos descritos en la bibliografía química.

Los experimentos rutinarios, que incluyen la manipulación adecuada de las condiciones de reacción, reactivos y secuencia de la ruta sintética, protección de cualquier grupo funcional químico que pueda no ser compatible con las condiciones de reacción, y desprotección en un punto adecuado de la secuencia de reacciones del método, están incluidos en el alcance de la invención. Los grupos protectores adecuados y los métodos para la protección y desprotección de diferentes sustituyentes usando dichos grupos protectores adecuados son bien conocidos en la técnica; se pueden encontrar ejemplos de los mismos en T. Greene y P. Wuts, "Protecting Groups in Chemical Synthesis" (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). La síntesis de los compuestos de la invención se puede llevar a cabo por métodos análogos a los descritos en los esquemas sintéticos descritos antes en la presente memoria y en ejemplos específicos.

Los materiales de parida, si no están disponibles en el mercado, se pueden preparar por procedimientos seleccionados de técnicas de química orgánica convencionales, técnicas que son análogas a las síntesis de compuestos estructuralmente similares conocidos, o técnicas que son análogas a los esquemas descritos antes o los procedimientos descritos en la sección de ejemplos sintéticos.

25 Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, se puede obtener llevando a cabo uno de los procedimientos descritos en la presente memoria usando un material de partida ópticamente activo (preparado, por ejemplo, por inducción asimétrica de una etapa de reacción adecuada), o por resolución de una mezcla de los estereoisómeros del compuesto o compuestos intermedios, usando un procedimiento convencional (tales como separación cromatográfica, recristalización o resolución enzimática).

30 De forma similar, cuando se requiere un isómero geométrico puro de un compuesto de la invención, se puede obtener llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores usando un isómero geométrico puro como un material de partida, o por resolución de una mezcla de isómeros geométricos del compuesto o compuestos intermedios, usando un procedimiento convencional tal como separación cromatográfica.

Composiciones farmacéuticas

35 Esta invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un vehículo, diluyente o excipiente para el mismo farmacéuticamente aceptable. La frase "composición farmacéutica" se refiere a una composición adecuada para la administración en uso médico o veterinario.

40 Las composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto de fórmula (I), solo o en combinación con un segundo agente farmacéutico activo, se pueden administrar a los sujetos por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (en forma de polvos, pomadas o gotas), bucal, o como un pulverizador oral o nasal. El término "parenteral" como se usa en la presente memoria, se refiere a modo de

administración que incluye la inyección a infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente memoria, significa una carga sólida, semisólida o líquida inerte, no tóxica, material de encapsulación o auxiliar de formulación de cualquier tipo.

- 5 Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como, pero no limitados a lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como, pero no limitados a almidón de maíz y de patata; celulosa y sus derivados tales como, pero no limitados a carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como, pero no limitados a manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como, pero no limitados a aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como prolilenglicol; ésteres tales como, pero no limitados a oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento tales como, pero no limitados a hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua exenta de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones tampón de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como, pero no limitados a laurilsulfato sódico y esteearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de desmoldeo, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes, también pueden estar presentes en la composición, según el criterio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas, estériles, farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de usar. Los ejemplos de soportes, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos o no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), aceites vegetales (tales como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (tales como oleato de etilo) y mezclas adecuadas de los mismos. Se puede mantener la fluidez adecuada, por ejemplo, usando materiales de recubrimiento tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partículas requerido en el caso de dispersiones y usando tensioactivos.

Estas composiciones pueden contener también adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diferentes agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol-sóblico y similares. Puede ser también conveniente incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro sódico, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede llevar a cabo por la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto del fármaco, es conveniente ralentizar la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede llevar a cabo usando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retrasada de un fármaco administrado por vía parenteral se puede llevar a cabo disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo de aceite.

Las formas de depósito inyectables se hacen formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y la naturaleza del polímero particular usado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y polí(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias o por incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril, justo antes de usar.

Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas sólidas pueden contener de 1% a 95% (p/p) de un compuesto de fórmula 1. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I puede estar presente en la forma farmacéutica sólida en un intervalo de 5% a 70% (p/p). En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, inerte, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico, y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, algunos silicatos y carbonato sódico; e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes tales como talco, esteearato de calcio, esteearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes de tamponamiento.

- La composición farmacéutica puede ser una forma farmacéutica unitaria. En dicha forma la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo. La forma farmacéutica unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de la preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. La forma farmacéutica unitaria también puede ser la propia cápsula, comprimido, sello o pastilla, o puede ser el número adecuado de cualquiera de ellos en forma envasada. La cantidad del componente activo en una preparación de dosis unitaria puede variar o se puede ajustar de 0,1 mg a 1000 mg, de 1 mg a 100 mg, o de 1% a 95% (p/p) de una dosis unitaria, de acuerdo con la aplicación particular y la potencia del componente activo. Si se desea, la composición también puede contener otros agentes terapéuticos compatibles.
- 5 La dosis que se va a administrar a un sujeto se puede determinar por la eficacia del compuesto particular usado y la afección del sujeto, así como el peso corporal o el área superficial del sujeto que se va a tratar. El tamaño de la dosis se determinará por la existencia, naturaleza y extensión de cualesquier efectos secundarios adversos que acompañan la administración de un compuesto particular en un sujeto particular. En la determinación de la cantidad eficaz del compuesto que se va a administrar en el tratamiento o profilaxis del trastorno que se está tratando, el médico puede evaluar factores tales como los niveles en el plasma que circula del compuesto, toxicidades del compuesto y/o la evolución de la enfermedad, etc. En general, el equivalente de dosis de un compuesto es de aproximadamente 1 µg/kg a 100 mg/kg para un sujeto típico.
- 10 Para la administración, los compuestos de fórmula I se pueden administrar con una tasa determinada por factores que pueden incluir, pero no se limitan a, la DL₅₀ del compuesto, el perfil farmacocinético del compuesto, fármacos contraindicados, y los efectos secundarios del compuesto en diferentes concentraciones, aplicados a la masa y salud general del sujeto. La administración se puede llevar a cabo en una sola dosis o en dosis divididas.
- 15 20 Los compuestos usados en el método farmacéutico de la descripción se pueden administrar con una dosis inicial de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg diarios. En ciertas realizaciones, el intervalo de dosis diario es de 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Sin embargo, las dosis se pueden variar dependiendo de los requisitos del sujeto, la gravedad de la afección que se está tratando y el compuesto que se está usando. La determinación de la dosis adecuada para una situación particular depende de la experiencia del profesional. El tratamiento se puede iniciar con dosis más pequeñas, que son menores que la dosis óptima del compuesto. Después, la dosis se aumenta en incrementos pequeños hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias dadas. Por conveniencia, la dosis diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día, si se desea.
- 25 30 Los compuestos activos también se pueden usar composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina cargadas blandas y duras, usando vehículos tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.
- 35 40 Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser una composición de modo que liberan el o los ingredientes activos solo, o preferiblemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de una forma retardada. Los ejemplos de composiciones embebidas que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.
- 45 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es adecuado, con uno o más de los vehículos mencionados antes.
- 50 Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuate, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofururílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso y sorbitán, y mezclas de los mismos.
- 55 Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, agentes saborizantes y perfumantes.
- 50 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados, ésteres de sorbitol y sorbitán polioxietilenados, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto, y mezclas de los mismos.
- 55 Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con vehículos no irritantes adecuados o vehículos tales como manteca de cacao, polietilenglicoles o una cera para suppositorio, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal, y por lo tanto se funden en el recto o cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Los compuestos de fórmula I se pueden administrar en forma de liposomas. Los liposomas en general se pueden obtener a partir de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilaminares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de fórmula (I), estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los ejemplos de lípidos incluyen, pero no se limitan a, fosfolípidos naturales y sintéticos y fosfatidilcolinas (lecitinas), usadas por separado o juntas.

Se han descrito métodos para formar liposomas, véase por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 et seq.

10 Las formas farmacéuticas para administración tópica de un compuesto descrito en la presente memoria, incluyen polvos, pulverizadores, pomadas e inhaladores. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualesquier conservantes, tampones o propulsores necesarios que pueda requerir. Las formulaciones oftálmicas, pomadas, polvos y soluciones oculares también están contemplados como dentro del alcance de esta invención.

15 Métodos de uso

Los compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, y las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar a un sujeto que padece un trastorno o afección mediada por el bromodomnio. El término "administrar" se refiere al método de poner en contacto un compuesto con un sujeto. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I se pueden administrar por inyección, es decir, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal, parenteral o intraperitoneal. También, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden administrar por inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. Además, los compuestos de fórmula I se pueden administrar por vía transdérmica, tópica, por implante, transdérmica, tópica y por implante. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I se pueden suministrar por vía oral. Los compuestos también se pueden suministrar por vía rectal, bucal, intravaginal, ocular, o por insuflación. Los trastornos y afecciones mediados por bromodomnio se pueden tratar de forma profiláctica, de forma aguda y crónica usando compuestos de fórmula I, dependiendo de la naturaleza del trastorno o afección. Típicamente, el huésped o sujeto en cada uno de estos métodos es un ser humano, aunque otros mamíferos también se pueden beneficiar de la administración de un compuesto de fórmula I.

30 Un "trastorno o afección mediado por bromodomnio" se caracteriza por la participación de uno o más bromodomios (p. ej., BRD4) en el comienzo, manifestación de uno o más síntomas o marcadores de la enfermedad, gravedad o evolución de dicho trastorno o afección. Por consiguiente, los compuestos de fórmula I se pueden usar para tratar el cáncer, incluyendo, pero no limitado a neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia de células T aguda, carcinoma de células basales, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer de cuello uterino, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma difuso de células B grandes, cambios displásicos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, epidermoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo a receptores de estrógeno, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma, glioblastoma, gliosarcoma, enfermedad de la cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiosarcoma, leucemia, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfagoendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (de Hodgkin y no de Hodgkin), tumores malignos y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, neoplasias linfoides de origen de células T o células B, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, carcinoma de línea media-NUT (NMC), cáncer de pulmón no microcítico, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomiosarcoma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón microcítico, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer de útero y tumor de Wilms.

55 Además los compuestos de fórmula I se pueden usar para tratar enfermedades inflamatorias, afecciones inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias, que incluyen, pero no se limitan a: enfermedad de Addison, gota aguda, espondilitis anquilosante, asma, aterosclerosis, enfermedad de Behcet, enfermedades bullosas de la piel, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de Crohn, dermatitis, eccema, arteritis de células gigantes, glomerulonefritis, hepatitis, hipofisitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Kawasaki, nefritis lúpica, esclerosis múltiple, miocarditis, miositis, nefritis, rechazo de trasplante de órganos, osteoarthritis, pancreatitis, pericarditis, poliarteritis nodosa, neumonitis, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide,

escleritis, colangitis esclerosante, septicemia, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, choque tóxico, tiroiditis, diabetes tipo I, colitis ulcerosa, uveítis, vitílico, vasculitis y granulomatosis de Wegener.

Los compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para tratar el SIDA.

- 5 Los compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para tratar una enfermedad o afección renal crónica, que incluye, pero no se limita a: nefropatía diabética, nefropatía hipertensiva, nefropatía asociada con el VIH, glomerulonefritis, nefritis lúpica, nefropatía por IgA, glomeruloesclerosis segmentaria y focal, glomerulonefritis membranosa, enfermedad con cambios mínimos, enfermedad renal poliquística y nefritis intersticial tubular.
- 10 Los compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para tratar un daño o enfermedad o afección renal aguda que incluye, pero no se limita a: isquemia-reperfusión inducida, cirugía cardiaca y mayor inducida, intervención coronaria percutánea inducida, agente de radiocontraste inducido, septicemia inducida, neumonía inducida y toxicidad por fármacos inducida.
- 15 Los compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para tratar para tratar la obesidad, dislipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad de Alzheimer, síndrome metabólico, esteatosis hepática, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, retinopatía diabética o neuropatía diabética.
- 20 Los compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para proporcionar anticoncepción masculina en un sujeto varón que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un sujeto varón que lo necesite.
- 25 Los compuestos de fórmula I se pueden coadministrar a un sujeto. El término "coadministrar" significa la administración de dos o más agentes o tratamientos farmacéuticos (p. ej., tratamiento con radiación) que se administran a un sujeto por combinación en la misma composición o composiciones farmacéuticas separadas. Por lo tanto, la coadministración implica la administración al mismo tiempo de una sola composición farmacéutica que comprende dos o más agentes, o la administración de dos o más composiciones diferentes al mismo sujeto, al mismo tiempo o en tiempos diferentes.
- 30 Los compuestos de la invención se pueden coadministrar con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes para tratar un cáncer, donde ejemplos de los agentes incluyen radiación, agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, antivíricos, inhibidores de la aurora quinasa, inhibidores de promotores de la apoptosis (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de la ruta de receptores de muerte, inhibidores de Bcr-Abl quinasa, anticuerpos BiTE (Bi-específicos de células T engager), conjugados de anticuerpo-fármaco, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de ciclooxygenasa-2, DVD (anticuerpos de dominio variable doble), inhibidores del receptor homólogo viral del oncogén de leucemia (ErbB2), inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, compuestos inmunológicos, inhibidores de inhibidores de las proteínas de apoptosis (IAP), antibióticos intercalantes, inhibidores de quinasa, inhibidores de quinesina, inhibidores de Jak2, inhibidores de la diana de rapamicina en mamíferos, microARN, inhibidores de quinasa regulada por señales extracelulares activadas por mitógenos, proteínas de unión multivalente, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de poli-ADP (difosfato de adenosina)-ribosa polimerasa (PARP), compuestos quimioterapéuticos de platino, inhibidores de quinasas polo (Plk), inhibidores de fosfoinositida-3 quinasa (bromodominio), inhibidores de proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de receptores tirosina quinasa, alcaloides de plantas etinoides/deltoides, ácidos ribonucleicos inhibidores pequeños (siARN), inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de ubiquitina ligasa, y similares, y en combinación con do o más de estos agentes.
- 35 Los anticuerpos BiTE son anticuerpos bi-específicos que dirigen a las células T a atacar las células de cáncer por la unión simultánea a dos células. La célula T ataca entonces la célula de cáncer diana. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares. Sin estar limitados por la teoría, uno de los mecanismos por los que las células T provocan la apoptosis de la célula de cáncer diana es por exocitosis de componentes de los gránulos citolíticos, que incluyen perforina y granzima B. En relación con esto, se ha mostrado que Bcl-2 podría atenuar la inducción de la apoptosis tanto por la perforina como la granzima B. Estos datos sugieren que la inhibición de Bcl-2 podría potenciar los efectos citotóxicos provocados por las células T cuando se dirigen a células de cáncer (V.R. Sutton, D.L. Vaux y J.A. Trapani, *J. of Immunology* 1997, 158 (12), 5783).
- 40 Los ARNip son moléculas que tienen bases de ARN endógeno o nucleótidos químicamente modificados. Las modificaciones no anulan la actividad celular, sino que más bien dan una mayor estabilidad y/o mayor potencia celular. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótido, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietil-ribonucleótidos, combinaciones de los mismos y similares. Los ARNip pueden tener longitudes (p. ej., 10-200 pb) y estructuras (p. ej., horquillas, cadenas sencillas/dobles, abombamientos, mellas/huecos, apareamientos erróneos) que varían y son procesados en las células para proporcionar el silenciamiento de genes activos. Un ARNip bicatenario (dsARN) puede tener el mismo número de

nucleótidos en cada cadena (extremos romos) o extremos asimétricos (salientes). El extremo saliente de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la cadena del mismo sentido y/o la cadena de sentido contrario, así como estar presente en los extremos 5' y/o 3' de una cadena dada.

- 5 Las proteínas de unión multivalente son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión a antígenos.
 10 Las proteínas de unión multivalentes se diseñan para tener los tres o más sitios de unión a antígenos y en general son anticuerpos que no se encuentran de forma natural. La expresión "proteína de unión multiespecífica" significa una proteína de unión capaz de unir dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de unión de dominio variable doble (DVD) son proteínas de unión tetravalentes o multivalentes que se unen a proteínas que comprenden dos o más sitios de unión a antígenos. Dichos DVD pueden ser monoespecíficos (es decir, capaces de unir un antígeno) o multiespecíficos (es decir, capaz de unir dos o más antígenos). Las proteínas de unión a DVD que comprenden dos polipéptidos de DVD de cadena pesada y dos polipéptidos de DVD de cadena ligera se denominan Ig de DVD. Cada mitad de una Ig de DVD comprende un polipéptido de DVD de cadena pesada, un polipéptido de DVD de cadena ligera, y dos sitios de unión al antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera con un total de 6 CDR implicados en la unión al antígeno por el sitio de unión al antígeno. Los DVD multiespecíficos incluyen proteínas de unión a DVD que unen DLL4 y VEGF, o C-met y EFGR o ErbB3 y EGFR.

20 Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apaziquona, bendamustina, brostalicina, busulfán, carboquona, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINE® (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepá, TREANDA® (bendamustina), treosulfán, rofosfamida y similares.

25 Los inhibidores de angiogénesis incluyen inhibidores de receptores de tirosina quinasa específica endotelial (Tie-2), inhibidores de receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores de receptor del factor de crecimiento insulínico-2 (IGFR-2), inhibidores de metaloproteinasa de la matriz-2 (MMP-2), inhibidores de metaloproteinasa de la matriz-9 (MMP-9), inhibidores de receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores de receptor tirosina quinasa de factor de crecimiento endotelial (VEGFR), y similares.

30 Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (pemetrexed disodio, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR (5-etil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), enocitabina, etnilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o en combinación con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxiurea, ALKERAN® (melfalán), mercaptopericina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurin, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.

Los antivirales incluyen ritonavir, hidroxichloroquina y similares.

35 Los inhibidores de quinasa aurora incluyen ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, inhibidores de quinasa Aurora A específicos, inhibidores de quinasa Aurora B específicos e inhibidores de quinasa pan-Aurora, y similares.

40 Los inhibidores de la proteína Bcl-2 incluyen AT-101 ((-)gosipol), GENASENSE® (G3139 o oblimersen (oligonucleótido de sentido contrario que se dirige a Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclax), ABT-199, y similares.

Los inhibidores de quinasa Bcr-Abl incluyen DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) y similares.

45 Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 y similares.

Los inhibidores de COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX® (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamofenil-1H-pirrole), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, VIOXX® (rofecoxib) y similares.

50 Los inhibidores de EGFR incluyen anticuerpos para EGFR, ABX-EGF, anti-EGFR immunoliposomas, vacuna contra EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib o OSI-774), TP-38, proteína de fusión de EGFR, TYKERB® (lapatinib) y similares.

55 Los inhibidores del receptor de ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna contra HER2), APC-8024 (vacuna contra HER-2), anticuerpo anti-HER2/neu biespecífico, B7.her2IgG3, anticuerpos AS HER2 biespecíficos trifuncionales, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.

- Los inhibidores de histona deacetilasa incluyen depsipeptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido hidroxámico de la suberoilnilida (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.
- 5 Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB® (anticuerpo recombinante humano contra HSP-90), NCS-683664, PU24FC1, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.
- Los Inhibidores de inhibidores de proteínas de apoptosis incluyen HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 y similares.
- 10 Los conjugados de anticuerpo y fármaco incluyen anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 y similares
- 15 Los activadores de la ruta de receptores de muerte incluyen TRAIL, anticuerpos u otros agentes que se dirigen a TRAIL o receptores de muerte (p. ej., DR4 y DR5) tales como Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y trastuzumab.
- Los inhibidores de quinesina incluyen inhibidores de Eg5 tales como AZD4877, ARRY-520; inhibidores de CENPE tales como GSK923295A, y similares.
- 20 15 Los inhibidores de JAK-2 incluyen CEP-701 (lesaurtinib), XL019 e INCIB018424 y similares. Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059, y similares.
- Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores competitivos de ATP TORC1/TORC2, que incluyen PI-103, PP242, PP30, Torin 1, y similares.
- 25 20 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (ketoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENNE® (piroxicam), crema de ibuprofeno, ALEVE® (naproxeno) y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenaco), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetina), LODINE® (etodolac), TORADOL® (ketorolac), DAYPRO® (oxaprozina), y similares.
- Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.
- 30 25 Los compuestos quimioterapéuticos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino) eptaplatino, lobplatino, nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatino), satraplatino, picoplatino, y similares.
- Los inhibidores de quinasa polo incluyen BI-2536 y similares.
- 35 30 Los inhibidores de fosfoinositida-3 quinasa (PI3K) incluyen wortmanina, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 y similares.
- 40 35 Los análogos de trombospondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.
- Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) y Chiron, (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptanib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474), GA101, ofatumumab, ABT-806 (mAb-806), anticuerpos específicos de ErbB3, anticuerpos específicos de BSG2, anticuerpos específicos de DLL4 y anticuerpos específicos de C-met, y similares.
- 45 40 Los antibióticos incluyen antibióticos intercalantes aclarubicin, actinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorubicina liposomal), elsamitrucina, epirubicina, glarbuicina, ZAVEDOS® (idarubician), mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebecamicina, stimalamer, estreptozocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina, y similares.
- 50 45 Los inhibidores de topoisomerasa incluyen aclarubicina, 9-aminocamtotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecán, BN-80915, CAMPTOSAR® (hidrocloruro de irinotecán), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecán, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORUBICIN® (epirubicina), etopósito, exatecán, 10-hidroxicamtotecina, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, oratecina, pirarbucina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecán y similares.
- Los anticuerpos incluyen AVASTIN® (bevacizumab), anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos de IGFIR, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab, anticuerpos contra CD20 tipos I y II, y similares.
- 50 50 Las terapias hormonales incluyen ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetrorelix), degarelix, deslorelin, DESOPAN® (trilostano), dexametasona,

- DROGENIL® (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), AFEMA™ (fadrozol), FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® (doxercalciferol), RENAGEL® (carbonato de sevelamer), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrato de tamoxifeno), PLENAXIS™ (abarelix), prednisona, PROPECIA® (finasteride), rilostano, SUPREFACT® (buserelina), TRELSTAR® (hormona liberadora de la hormona lutenizante (LHRH)), VANTAS® (implante de Histrelina), VETORYL® (trilostano o modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y similares.
- Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitrol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (aliretinoina), ATRAGEN® (tretinoína liposomal), TARGRETIN® (bexaroteno), LGD-1550 y similares.
- 10 Los inhibidores de PARP incluyen ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y similares.
- Los alcaloides de plantas incluyen, pero no se limitan a, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina, y similares.
- 15 Los inhibidores de proteasoma incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171, y similares.
- Los ejemplos de compuestos inmunológicos incluyen interferones y otros agentes inmunopotenciadores. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-la, ACTIMMUNE® (interferón gamma-1b) o interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos, y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE®, (IFN- α), BAM-002 (glutatión oxidada), BEROMUN® (tasonermina), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno de linfocito citotóxico 4), decarbazina, denileuquina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinano, interferón alfa leucocitario, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna contra melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargramostim, sizofilan, teceleuquina, THERACYS® (Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (sustancia específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (Tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleuquina), ZADAXIN® (timafasin), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetan) y similares.
- 20 Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de organismos vivos o las respuestas biológicas, tales como supervivencia, crecimiento o diferenciación de células tisulares para dirigirlas para tener actividad antitumoral, e incluyen krestina, lentinana, sizofirana, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex, y similares.
- 25 Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de organismos vivos o las respuestas biológicas, tales como supervivencia, crecimiento o diferenciación de células tisulares para dirigirlas para tener actividad antitumoral, e incluyen krestina, lentinana, sizofirana, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex, y similares.
- 30 Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C o Arabinósido C), arabinósido de citosina, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triacetiluridina troxacitabina), y similares.
- Los análogos de purina incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURI-NETHOL® (mercaptopurina).
- 35 Los agentes antimitóticos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética), y similares.
- Los inhibidores de ubiquitina ligasa incluyen inhibidores de MDM2, tales como nutlinas, inhibidores de NEDD8 tales como MLN4924, y similares.
- 40 Los compuestos de esta invención también se pueden usar como radiosensibilizadores que potencian la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen radioterapia de haz externo, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuente sellada, no sellada, y similares.
- Adicionalmente, los compuestos que tienen la fórmula (I) se pueden combinar con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de farnesil transferasa), ADVEXIN® (vacuna contra AdSCMV-p53), ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli-L:poli-C12U, un ARN sintético), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-dionandrosta-1,4-dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combrestatina) BEC2 (mitumomab), caquectina o caqueexina (factor de necrosis tumoral), canvaxina (vacuna), CEAVAC® (vacuna contra cáncer), CELEUK® (celmoleuquina), CEPLENE® (dihidrocloruro de histamina), CERVARIX® (vacuna contra papilomavirus humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CYPAT™ (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalítico y de translocación de la toxina de la difteria fusionada por un conector His-Ala al factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID-107R™ (toxinas de difteria), dacarbazine, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de esqualamina), DIMERICINE® (loción de liposomas T4N5), discodermolida, DX-895 If (mesilato de exatecán), enzastaurina, EP0906 (epitolona B), GARDASIL® (vacuna recombinante contra el papilomavirus humano cuadrivalente (Tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna contra conjugado de gangliósido), GVAX® (vacuna contra cáncer

de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxicarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekina besudotox), exotoxina IL-13-pseudomonas, interferón- α , interferón- γ , JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), Isonafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (glucuronato de trimetrexato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), 5 ONCOPHAGE® (tratamiento de vacuna contra melanoma), ONCOVAX® (vacuna contra IL-2), ORATHECIN™ (rubitecán), OSIDEM® (fármaco celular basado en anticuerpos), OVAREX® MAb (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponinas de aglicona de ginseng que comprenden 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna contra el cáncer en investigación), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazina, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxitral), SOMATULINE® LA (lanreotida), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (*Streptomyces staurospores*), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), Thymitaq (dihidrocloruro de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFERADE™ (adenovector: vehículo de ADN que contiene el gen para el factor de necrosis tumoral- α), 10 TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentán), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (trióxido de arsenio), VIRULIZIN®, ucrania (derivados de alcaloides de la planta celandina mayor), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), 15 XCYTRIN® (motexafin gadolinio), XINLAY™ (atrasentano), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), ZOMETA® (ácido zolendrónico), zorubicina, y similares.

Los compuestos de la invención también se pueden coadministrar con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno 20 o más agentes para tratar una enfermedad o afección inflamatoria, o enfermedad autoinmunitaria, donde los ejemplos de los agentes incluyen metotrexato, tofacitinib, 6-mercaptopurina, azatioprina sulfasalazina, mesalazina, olsalazina cloroquinina/hidroxichloroquina, pencilmicina, aurotiomalato (intramuscular y oral), azatioprina, cochicina, corticosteroides (oral, inhalado e inyección local), agonistas de receptores adrenérgicos beta-2 (salbutamol, terbutalina, salmeteral), xantinas (teofilina, aminofilina), cromoglicato, nedocromilo, ketotifeno, ipratropio y oxitropio, 25 ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato de mofetilo, leflunomida, AINE, por ejemplo, ibuprofeno, corticosteroides tales como prednisolona, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes adrenérgicos, agentes que interfieren con la señalización por citoquinas proinflamatorias tales como TNF o IL-1 (p. ej., NIK, IKK, p38 o inhibidores de MAP quinasa), inhibidores 30 de enzima convertidora de IL-1, inhibidores de la señalización de células T tales como inhibidores de quinasa, inhibidores de metaloproteinasa, sulfasalazina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, receptores de citoquina solubles y derivados de los mismos (p. ej., receptores de TNF p55 o p75 solubles y los derivados p75TNFRIG (etanercept) y p55TNFRIG (Lenercept), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), citoquinas antiinflamatorias (p. ej., IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGF), celecoxib, ácido fólico, sulfato de hidroxichloroquina, rofecoxib, etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab, tocilizumab, abatacept, naproxeno, valdecoxib, 35 sulfasalazina, metilprednisolona, meloxicam, acetato de metilprednisolona, tiomalato de oro y sodio, aspirina, acetónido de triamcinolona, napsilato de propoxifeno/apap, folato, nabumetona, diclofenac, piroxicam, etodolac, diclofenaco de sodio, oxaprozina, oxicodona HCl, bitartrato de hidrocodona/apap, diclofenaco de sodio/misoprostol, fentanilo, anakinra, tramadol HCl, salsalato, sulindac, cianocobalamín/fa/piridoxina, acetaminofeno, alendronato de sodio, prednisolona, cortisona, betametasona, sulfato de morfina, hidrocloruro de lidocaína, indometacina, 40 glucosamina sulf/condroitin, amitriptilina HCl, sulfadiazina, oxicodona HCl/acetaminofeno, olopatadina HCl misoprostol, naproxeno de sodio, omeprazol, ciclofosfamida, rituximab, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, anti-IL-12, Anti-IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, Roflumilast, IC-485, CDC-801, agonistas de S1P1 (tales como FTY720), inhibidores de la familia de PKC (tales como Ruboxistaurina o AEB-071) y Mesopram. En ciertas realizaciones, las combinaciones incluyen metotrexato o leflunomida y en casos de artritis reumatoide 45 moderada o grave, ciclosporina y anticuerpos anti-TNF como se ha indicado antes.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para enfermedad intestinal inflamatoria con los cuales se puede coadministrar un compuesto de fórmula (I) de la invención, incluyen los siguientes: budenosida; factor de crecimiento epidérmico; corticosteroides; ciclosporina, sulfasalazina; aminosalicilatos; 6-mercaptopurina; azatioprina; metronidazol; inhibidores de lipoxigenasa; mesalamina; olsalazina; balsalazida; antioxidantes; inhibidores de tromboxano; antagonistas del receptor de IL-1; anticuerpos monoclonales anti-IL-1; anticuerpos monoclonales anti-IL-6; factores de crecimiento; inhibidores de elastasa; compuestos de piridinil-imidazol; anticuerpos contra o antagonistas de otras citoquinas o factores de crecimiento humanos, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-23, EMAP-II, GM-CSF, FGF, y PDGF; moléculas de superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 o sus ligandos; metotrexato; ciclosporina; FK506; 50 rapamicina; micofenolato de mofetilo; leflunomida; AINE, por ejemplo, ibuprofeno; corticosteroides tales como prednisolona; inhibidores de fosfodiesterasa; agonistas de adenosina; agentes antitrombóticos; inhibidores del complemento; agentes adrenérgicos; agentes que interfieren con la señalización por citoquinas proinflamatorias tales como TNF o IL-1 (p. ej., NIK, IKK, o inhibidores de MAP quinasa); inhibidores de la enzima convertidora de IL-1; inhibidores de la enzima convertidora de TNF; inhibidores de señalización de células T tales como inhibidores de quinasa; inhibidores de metaloproteinasa; sulfasalazina; azatioprina; 6-mercaptopurinas; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; receptores de citoquinas solubles y derivados de los mismos (p. ej., receptores de TNF p55 o p75 TNF solubles, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) y citoquinas antiinflamatorias (p. ej., IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGF). Los ejemplos preferidos de los agentes terapéuticos para la enfermedad de Crohn con los que se puede combinar un compuesto de fórmula (I) incluyen los siguientes: antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-

TNF, D2E7 (adalimumab), CA2 (infliximab), CDP 571, construcciones TNFR-Ig, (p75TNFR-IgG (etanercept) e inhibidores de p55TNFR-IgG (LENERCEPT™) e inhibidores de PDE4. Un compuesto de fórmula (I) se puede combinar con corticosteroides, por ejemplo, budesonida y dexametasona; sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico; olsalazina; y agentes que interfieren con la síntesis o acción de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1, por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de IL-1 e IL-1ra; inhibidores de la señalización de células T, por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa; 6-mercaptopurina; IL-11; mesalamina; prednisona; azatioprina; mercaptopurina; infliximab; succinato sódico de metilprednisolona; difenoxilato/atrop sulfato; hidrocloruro de loperamida; metotrexato; omeprazol; folato; ciprofloxacina/dextrosa-agua; bitartrato de hidrocodona/apap; hidrocloruro de tetraciclina; fluocinonida; metronidazol; timerosal/ácido bórico; colestiramina/sacarosa; hidrocloruro de ciprofloxacina; sulfato de hiosciamina; hidrocloruro de meperidina; hidrocloruro de midazolam; oxicodona HCl/acetaminofeno; hidrocloruro de prometazina; fosfato sódico; sulfametoxazol/trimetoprim; celecoxib; policarbofilo; napsilato de propoxifeno; hidrocortisona; multivitaminas; balsalazida disódica; fosfato de codeína/apap; colesevelam HCl; cianocobalamina; ácido fólico; levofloxacina; metilprednisolona; natalizumab e interferón-gamma.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple con los que se puede coadministrar un compuesto de fórmula (I) incluyen los siguientes: corticosteroides; prednisolona; metilprednisolona; azatioprina; ciclofosfamida; ciclosporina; metotrexato; 4-aminopiridina; tizanidina; interferón-1a (AVONEX®; Biogen); interferón-1b (BETASERON®; Chiron/Berlex); interferón-n3 (Interferón Sciences/Fujimoto), interferón- (Alfa Wassermann/J&J), interferón 1A-IF (Serono/Inhale Therapeutics), Peginterferón 2b (Enzon/Schering-Plough), Copolímero 1 (Cop-1; COPAXONE®; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); oxígeno hiperbárico; inmunoglobulina intravenosa; cladribina; anticuerpos contra o antagonistas de otras citoquinas y factores de crecimiento humanos y sus receptores, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-23, IL-15, IL-16, EMAP-II, GM-CSF, FGF, y PDGF. Un compuesto de fórmula (I) se puede combinar con anticuerpos contra moléculas de la superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80, CD86, CD90 o sus ligandos. Un compuesto de fórmula (I) también se puede combinar con agentes tales como metotrexato, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato de mofetilo, leflunomida, un agonista de S1P1, AINE, por ejemplo, ibuprofeno, corticosteroides tales como prednisolona, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes adrenérgicos, agentes que interfieren con la señalización por citoquinas proinflamatorias tales como TNF o IL-1 (p. ej., NIK, IKK, p38 o inhibidores de MAP quinasa), inhibidores de la enzima convertidora de IL-1, inhibidores de TACE, inhibidores de la señalización de células T tales como inhibidores de quinasa, inhibidores de metaloproteinasa, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, receptores de citoquinas solubles y derivados de los mismos (p. ej., receptores de TNF p55 o p75 soluble, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) y citoquinas antiinflamatorias (p. ej., IL-4, IL-10, IL-13 y TGF).

Un compuesto de fórmula (I) también se puede coadministrar con agentes tales como alemtuzumab, dronabinol, daclizumab, mitoxantrona, hidrocloruro de xaliprodeno, fampridina, acetato de glatiramer, natalizumab, sinabidol, -inmunokina NNSO3, ABR-215062, AnergiX.MS, antagonistas de receptores de quimioquina, BBR-2778, calagualina, CPI-1189, LEM (mitoxantrona encapsulada en liposoma), THC.CBD (agonista de canabinoide), MBP-8298, mesopram (inhibidor de PDE4), MNA-715, anticuerpo anti-receptor de IL-6, neurovax, pirfenidona allotrap 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, talampanel, teriflunomida, TGF-beta2, tiplimotida, antagonistas de VLA-4 (por ejemplo, TR-14035, VLA4 Ultrahaler, Antegran-ELAN/Biogen), antagonistas de interferón gamma y agonistas de IL-4.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la espondilitis anquilosante con los que se puede coadministrar un compuesto de fórmula (I) incluyen los siguientes: ibuprofeno, diclofenaco, misoprostol, naproxeno, meloxicam, indometacina, diclofenaco, celecoxib, rofecoxib, sulfasalazina, metotrexato, azatioprina, minociclina, prednisona, y anticuerpos anti-TNF, D2E7 (HUMIRA®), CA2 (infliximab), CDP 571, construcciones TNFR-Ig, (p75TNFR-IgG (ENBREL®) y p55TNFR-IgG (LENERCEPT®).

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para el asma con los que se puede coadministrar un compuesto de fórmula (I) incluyen los siguientes: albuterol, salmeterol/fluticasona, montelukast de sodio, propionato de fluticasona, budesonida, prednisona, salmeterol xinafoato, levalbuterol HCl, albuterol sulfato/ipratropio, fosfato de sodio y prednisolona, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, bromuro de ipratropio, azitromicina, acetato de pирbuterol, prednisolona, teofilina anhidra, succinato de sodio y metilprednisolona, claritromicina, zafirlukast, fumarato de formoterol, vacuna contra el virus de la gripe, amoxicilina trihidrato, flunisolida, inyección para la alergia, cromolina de sodio, hidrocloruro de fexofenadina, flunisolida/mentol, amoxicilina/clavulanato, levofloxacina, dispositivo auxiliar de inhalador, guaifenesina, fosfato de sodio y dexametasona, moxifloxacina HCl, hclato de doxiciclina, guaifenesina/d-metorfano, p-efedrina/cod/clofenir, gatifloxacina, hidrocloruro de cetirizina, furoato de mometasona, xinafoato de salmeterol, benzonatato, cefalexina, pe/hidrocodona/clorfenir, cetirizina HCl/pseudoefed, fenilefrina/cod/prometazina, codeína/prometazina, cefprozilo, dexametasona, guaifenesina/pseudoefedrina, clofenviramina/hidrocodona, nedocromil de sodio, sulfato de terbutalina, epinefrina, metilprednisolona, anticuerpo anti-IL-13, y sulfato de metaproterenol.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la EPOC con los que se puede coadministrar un compuesto de fórmula (I) incluyen los siguientes: sulfato de albuterol/ipratropio, bromuro de ipratropio, salmeterol/fluticasona, albuterol, xinafoato de salmeterol, propionato de fluticasona, prednisona, teofilina anhidra, succinato de sodio y metilprednisolona, montelukast de sodio, budesonida, fumarato de formoterol, acetónido de triamcinolona,

levofloxacina, guaifenesina, azitromicina, dipropionato de beclometasona, levalbuterol HCl, flunisolida, ceftriaxona de sodio, amoxicilina trihidrato, gatifloxacina, zafirlukast, amoxicilina/clavulanato, flunisolida/mentol, clorfeniramina/hidrocodona, sulfato de metaproterenol, metilprednisolona, furoato de mometasona, p-efedrina/cod/clorfenir, acetato de pirbuterol, p-efedrina/loratadina, sulfato de terbutalina, bromuro de tiotropio, (R,R)-formoterol, TgAAT, cilomilast y roflumilast.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la psoriasis con los que se puede coadministrar un compuesto de fórmula (I) incluyen los siguientes: calcipotrieno, propionato de clobetasol, acetónido de triamcinolona, propionato de halobetasol, tazaroteno, metotrexato, fluocinonida, diprop. de betametasona aumentada, acetónido de fluocinolona, acitretina, champú de alquitrán, valerato de betametasona, furoato de mometasona, ketoconazol, pramoxina/fluocinolona, valerato de hidrocortisona, flurandrenolida, urea, betametasona, propionato de clobetasol/emoliente, propionato de fluticasona, azitromicina, hidrocortisona, fórmula humectante, ácido fólico, desonida, pimecrolimus, alquitrán de hulla, diacetato de diflorasona, folato de etanercept, ácido láctico, metoxsaleno, hc/bismuto subgal/znox/resor, acetato de metilprednisolona, prednisona, protector solar, halcinonida, ácido salicílico, antralina, pivalato de clocortolona, extracto de hulla, alquitrán de hulla/ácido salicílico, alquitrán de hulla/ácido

10 salicílico/azufre, desoximetasona, diazepam, emoliente, fluocinonida/emoliente, aceite mineral/aceite de ricino/na lact, aceite mineral/aceite de cacahuete, vaselina/miristato de isopropilo, psoraleno, ácido salicílico, jabón/tribromosalano, timerosal/ácido bórico, celecoxib, infliximab, ciclosporina, alefacept, efalizumab, tacrolimus, pimecrolimus, PUVA, UVB, sulfasalazina, ABT-874 y ustekinamab.

15 Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la artritis psoriásica con los que se puede coadministrar un compuesto de fórmula (I) incluyen los siguientes: metotrexato, etanercept, rofecoxib, celecoxib, ácido fólico, sulfasalazina, naproxeno, lefunomida, acetato de metilprednisolona, indometacina, sulfato de hidroxicloroquina, prednisona, sulindac, diprop. de betametasona aumentada, infliximab, metotrexato, folato, acetónido de triamcinolona, diclofenaco, dimetilsulfóxido, piroxicam, diclofenaco de sodio, ketoprofeno, meloxicam, metilprednisolona, nabumetona, tolmetina de sodio, calcipotrieno, ciclosporina, diclofenaco de sodio/misoprostol, fluocinonida, sulfato de glucosamina, tiomalato de oro y sodio, bitartrato de hidrocodona/apap, ibuprofeno, risedronato de sodio, sulfadiazina, tioguanina, valdecoxib, alefacept, D2E7 (adalimumab), y efalizumab.

20 Los ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para el LES (Lupus) con los que se puede coadministrar un compuesto de fórmula (I) incluyen los siguientes: AINE, por ejemplo, diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, piroxicam, indometacina; inhibidores de COX2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib; anti-maláricos, por ejemplo, hidroxicloroquina; esteroideos, por ejemplo, prednisona, prednisolona, budenosida, dexametasona; citotóxicos, por ejemplo, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, metotrexato; inhibidores de PDE4 o inhibidor de la síntesis de purina, por ejemplo, Cellcept®. Un compuesto de fórmula (I) también se puede combinar con agentes tales como sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, olsalazina, Imuran® y agentes que interfieren con la síntesis, producción o acción de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1, por ejemplo, inhibidores de caspasa como inhibidores de la enzima convertidora de IL-1 e IL-1ra. Un compuesto de fórmula (I) también se puede usar con inhibidores de la señalización de células T, por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa; o moléculas que se dirigen a moléculas de activación de células T, por ejemplo, anticuerpos de la familia CTLA-4-IgG o anti-B7, anticuerpos de la familia anti-PD-1. Un compuesto de fórmula (I) se puede combinar con IL-11 o anticuerpos anti-citoquina, por ejemplo, fonotolizumab (anticuerpo anti-IFNg), o anticuerpos anti-receptor, por ejemplo, anticuerpo anti-receptor de IL-6 y anticuerpos contra moléculas de la superficie de células B. Un compuesto de fórmula (I) también se puede usar con LJP 394 (abetimus), agentes que reducen o inactivan células B, por ejemplo, Rituximab (anticuerpo anti-CD20), limfostat-B (anticuerpo anti-BlyS), antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, D2E7 (adalimumab), CA2 (infliximab), CDP 571, construcciones TNFR-Ig, (p75TNFR-IgG (etanercept) y p55TNFR-IgG (LENERCEPT™)).

25 45 Los compuestos de la invención también se pueden coadministrar con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes usados en la prevención o tratamiento del SIDA, donde los ejemplos de los agentes incluyen, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de proteasa del VIH, inmunomoduladores y otros fármacos retrovirales. Los ejemplos de inhibidores de la transcriptasa inversa incluyen, pero no se limitan a, abacavir, adefovir, didanosina, dipivoxil delavirdina, efavirenz, emtricitabina, lamivudina, nevirapina, rilpivirina, stavudina, tenofovir, zalcitabina, y zidovudina. Los ejemplos de inhibidores de proteasa incluyen, pero no se limitan a, amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, y tipranavir. Los ejemplos de otros fármacos retrovirales incluyen, pero no se limitan a, elvitegravir, enfuvirtida, maraviroc y raltegravir.

30 55 60 Los compuestos de la invención se pueden coadministrar con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros agentes para prevenir o tratar la diabetes tipo II, esteatosis hepática, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y trastornos relacionados, donde los ejemplos de los agentes incluyen, pero no se limitan a, insulina e insulinas que se han modificado para mejorar la duración de la acción en el cuerpo; agentes que estimulan la secreción de insulina tales como acetohexamida, clorpropamida, gliburida, glimepirida, glipizida, glicazida, glicopiramida, gliquidrona, rapaglinida, nataglinida, tolazamida y tolbutamida; agentes que son agonistas de péptido similar a glucagón tales como exanatida, liraglutida y taspoglutida; agentes que inhiben la dipeptidil-peptidasa IV tales como vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina y septagliptina; agentes que se unen al receptor activado por el proliferador de peroxisoma gamma tales como rosiglitazona y pioglitazona; agentes que

disminuyen la resistencia a la insulina tales como metformina; agentes que reducen la absorbancia de glucosa en el intestino delgado tales como acarbosa, miglitol y voglibosa.

Los compuestos de la invención se pueden coadministrar con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros agentes para prevenir o tratar trastornos renales agudos y trastornos renales crónicos, donde los ejemplos

5 de los agentes incluyen, pero no se limitan a, dopamina, diuréticos tales como furosemida, bumetanida, tiazida y similares, manitol, gluconato de calcio, bicarbonato sódico, albuterol, paricalcitol, doxercalciferol, cinacalcet y bardoxalona metil.

Los compuestos de la invención se pueden coadministrar con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros agentes a un sujeto varón para proporcionar anticoncepción masculina.

10 Los siguientes ejemplos se pueden usar para fines ilustrativos y no debe considerarse que estrechan el alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

6-metil-4-(2-fenoxifenil)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

15 Ejemplo 1a

(E)-2-(5-bromo-2-metoxi-3-nitropiridin-4-il)-N,N-dimetiletenamina

Se disolvió 5-bromo-2-metoxi-4-metil-3-nitropiridina (15,0 g, 60,7 mmol) en dimetilformamida (300 ml), y se añadió

20 metanolato de litio (6,07 ml, 6,07 mmol, 1 M). La mezcla de reacción se calentó a 100°C. A esta mezcla se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmelanamina (64,5 ml, 486 mmol) a lo largo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua con cuidado (300 ml, exotérmica). El precipitado resultante se recogió por filtración a vacío, se lavó con agua, y se secó para proporcionar el compuesto del título (13,9 g, 45,9 mmol, 76% de rendimiento).

Ejemplo 1b

4-bromo-7-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina

25 Se añadieron el ejemplo 1a (13,9 g, 45,8 mmol) y acetato de etilo (150 ml) a una suspensión en agua de Ra-Ni 2800 (previamente lavado con etanol) (6,9 g, 118 mmol) en una botella de presión de acero inoxidables y se agitó durante 30 minutos a 2,1 kg/cm² (30 psi) y a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y concentró. El residuo se trituró con diclorometano y se filtró el sólido para proporcionar el compuesto del título (5,82 g). Las aguas madre se evaporaron y el residuo se trituró de nuevo con diclorometano y se filtró para proporcionar 1,63 g adicionales del compuesto del título. Rendimiento total = 7,45 g, 72% de rendimiento.

Ejemplo 1c

4-bromo-7-metoxi-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina

35 Una disolución del ejemplo 1b (7,42 g, 32,7 mmol) en dimetilformamida (235 ml) se agitó a temperatura ambiente. A esta disolución se añadió hidruro sódico (1,18 g, 1,96 g de dispersión en aceite al 60%, 49,0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Despues se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (9,35 g, 49,0 mmol) en porciones, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cuidado con agua y el sólido beige resultante se recogió por filtración con vacío en un embudo Buchner, y se lavó con agua. El sólido se recogió y se secó en un horno con vacío a 50°C para proporcionar 12,4 g (100%) del compuesto del título.

40 Ejemplo 1d

4-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

Una disolución del ejemplo 1c (12,4 g, 32,6 mmol) en dioxano (140 ml) se agitó a temperatura ambiente. A esta disolución se añadió HCl 4 M en dioxano (140 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se trituró con éter dietílico, se filtró y se aclaró con éter dietílico adicional y se secó para proporcionar el compuesto del título (11,23 g, 30,6 mmol, 94% de rendimiento) en forma de un sólido beige.

Ejemplo 1e

4-bromo-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

Se añadió hidruro sódico (0,875 g, 36,5 mmol, 1,46 g de una dispersión en aceite al 60%) a una disolución con agitación del ejemplo 1d (11,2 g, 30,4 mmol) en dimetilformamida (217 ml) en atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos, se añadió yodometano (2,27 ml, 36,5 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras la adición de agua (250 ml) se formó un precipitado. El precipitado se recogió por filtración a vacío, se aclaró con agua (50 ml) y se secó en un horno a vacío a 55°C durante una noche para proporcionar 11,2 g del compuesto del título (96%).

Ejemplo 1f

6-metil-4-(2-fenoxifenil)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Una mezcla del ejemplo 1e (152 mg, 0,40 mmol), ácido 2-fenoxifenilborónico (0,111 g, 0,520 mmol, 1,3 equivalentes), Pd(PPh₃)₄ (0,023 g, 5% en moles) y fluoruro de cesio (0,182 g, 1,2 mmol) en DME (3 ml) y metanol (1,5 ml) se calentó en condiciones de microondas (120°C, 30 minutos). A esta mezcla se añadió carbonato potásico (0,055 g, 0,40 mmol) y agua (1 ml) y la mezcla de reacción se volvió a calentar en el horno de microondas a 120°C durante otras 2 horas. Se separó la capa orgánica y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo). El material resultante se trituró con acetona y se filtró para proporcionar 0,075 g del compuesto del título (59%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,50 (s, 3 H), 6,21-6,23 (m, 1 H), 6,88 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 6,99-7,04 (m, 2 H), 7,24-7,30 (m, 5 H), 7,36-7,40 (m, 1 H), 7,50 (dd, J=7,48, 1,68 Hz, 1H), 11,98 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 317 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

6-metil-4-(5-nitro-2-fenoxifenil)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 2a

4-(2-fluoro-5-nitrofenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

Método A:

Se combinaron el ejemplo 1e (0,687 g, 1,802 mmol), ácido 2-fluoro-5-nitrofenilborónico (0,500 g, 2,70 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,104 g, 0,090 mmol) y carbonato sódico (2,70 ml, 5,41 mmol) en DME (7 ml) y agua (7 ml) en un tubo de microondas de 20 ml, se selló, se burbujeó nitrógeno y se calentó con microondas a 120°C durante 30 minutos. La mezcla se repartió entre EtAOc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en hexanos al 0-100%) para proporcionar 0,41 g (52%) del compuesto del título.

Método B:

Se combinaron el ejemplo 1e (6,00 g, 15,7 mmol), ácido 2-fluoro-5-nitrofenilborónico (5,82 g, 31,5 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,909 g, 0,787 mmol) y carbonato sódico (3,34 g, 31,5 mmol) en tolueno (60 ml), etanol (15 ml) y agua (15 ml) y la mezcla se desgasificó y se dejó en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante una noche, y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en hexanos al 20-50%) para proporcionar 6,95 g (61%) del compuesto del título.

Ejemplo 2b

6-metil-4-(5-nitro-2-fenoxifenil)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Se combinaron fenol (0,094 g, 0,997 mmol), el ejemplo 2a (0,4 g, 0,906 mmol) y carbonato de cesio (0,325 g, 0,997 mmol) en DMSO (4,53 ml) y se calentaron a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y el pH se ajustó a pH 7. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol en diclorometano al 0-4%) dio 0,28 g (84%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,57 (s, 3 H) 6,28 - 6,34 (m, 1 H) 6,98 (d, J=9,12 Hz, 1 H) 7,16 (d, J=7,54 Hz, 2 H) 7,21 - 7,32 (m, 2 H) 7,40 - 7,49 (m, 3 H) 8,22 (dd, J=9,12, 2,78 Hz, 1 H) 8,32 (d, J=2,78 Hz, 1 H) 12,07 - 12,11 (m, 1 H). MS (ESI+) m/z 362 [M+H]⁺

Ejemplo 3

4-(5-amino-2-fenoxifenil)-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Se combinaron el ejemplo 2b (0,25 g, 0,692 mmol), hierro en polvo (0,193 g, 3,46 mmol), y cloruro amónico (0,056 g, 1,038 mmol) se combinaron en tetrahidrofurano (6 ml), etanol (6 ml) y agua (2 ml). La mezcla se calentó a 95°C con agitación energética durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón de Celite para separar los sólidos. El tapón se aclaró repetidamente con metanol y tetrahidrofurano. El filtrado se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de

sílice, metanol en diclorometano al 1-4%) para dar 0,21 g (82 %) del compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,43 (s, 3 H) 5,07 (s, 2 H) 6,22 - 6,25 (m, 1 H) 6,59 (dd, J=8,48, 2,71 Hz, 1 H) 6,68 (d, J=7,80 Hz, 2 H) 6,74 (d, J=2,71 Hz, 1 H) 6,80 - 6,88 (m, 2 H) 7,11 - 7,19 (m, 3 H) 7,24 (t, J=2,71 Hz, 1 H) 11,91 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 362 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 4

N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]metanosulfonamida

Método A:

A una disolución del ejemplo 3 (0,125 g, 0,377 mmol) y trietilamina (0,131 ml, 0,943 mmol) en diclorometano (3,0 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,064 ml, 0,830 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de dioxano (5 ml) e hidróxido sódico 1 M (2 ml) y se calentó durante 1 hora a 90°C. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo, se llevó a pH 7 con HCl 1 M y se repartió. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol en diclorometano al 0-4%) para dar 0,20 g (77 %) del compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,02 (s, 3 H) 3,48 (s, 3 H) 6,23 - 6,30 (m, 1 H) 6,85 (d, J=7,46 Hz, 2 H) 6,99 (t, J=7,29 Hz, 1 H) 7,04 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 5 H) 7,39 (d, J=2,71 Hz, 1 H) 9,72 (s, 1 H) 12,01 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 410 [M+H]⁺.

Método B:

Se combinaron el producto del ejemplo 7d (1,127 g, 2 mmol), hidróxido de potasio (1,82 g, 52,5 mmol) y bromuro de cetiltrimetilamonio (0,036 g, 0,100 mmol) en tetrahidrofurano (15,00 ml) y agua (5,00 ml) y la mezcla se calentó a 100°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se repartió entre volúmenes iguales de EtOAc y agua y el pH se ajustó a pH 7 por adición cuidadosa de HCl concentrado. Se separó la capa orgánica, se lavó tres veces con salmuera saturada, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación por trituración en diclorometano dio el compuesto del título (0,76 g, 93%).

Ejemplo 5

25 2,2,2-trifluoro-N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]etanosulfonamida

A una disolución del ejemplo 3 (0,05 g, 0,151 mmol) y trietilamina (0,053 ml, 0,377 mmol) en diclorometano (1,0 ml) se añadió gota a gota cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo (0,036 g, 0,196 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol en diclorometano al 0-5%) para dar 0,050 g (68 %) del compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,49 (s, 3 H) 4,55 (c, J=9,91 Hz, 2 H) 6,28 (t, J=2,38 Hz, 1 H) 6,86 (d, J=7,54 Hz, 2 H) 6,95 - 7,07 (m, 2 H) 7,20 - 7,31 (m, 5 H) 7,40 (d, J=2,78 Hz, 1 H) 10,43 (s, 1 H) 12,02 (s, 1 H). MS (APCI+) m/z 478 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]acetamida

Ejemplo 6a

35 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

Se combinaron el ejemplo 1e (6,55 g, 17,2 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (8,73 g, 34,4 mmol), acetato de potasio (3,71 g, 37,8 mmol), tris(dibencildenacetona)dipaladio(0) (0,393 g, 0,430 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-PHOS, 0,819 g, 1,72 mmol) y se burbujeó argón durante 1 hora con agitación. Se burbujeó dioxano (86 ml) con nitrógeno durante 1 hora, se transfirió mediante cánula en atmósfera de nitrógeno a los componentes sólidos, y la mezcla se calentó en atmósfera de argón a 80°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo y agua, y se filtró a través de Celite. La capa de acetato de etilo se lavó dos veces con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo en hexano al 25-80%). El material resultante de la cromatografía se trituró con una cantidad mínima de hexanos (30 ml) y el sólido en partículas se recogió por filtración, se aclaró con una cantidad mínima de hexanos y se secó hasta masa constante para dar el compuesto del título (5,4 g, 73%).

Ejemplo 6b

N-(3-bromo-4-fenoxifenil)acetamida

50 Se combinaron el ejemplo 7b (0,2 g, 0,757 mmol) y anhídrido acético (1 ml, 10,60 mmol) en un tubo de microondas de 5 ml, se selló y se calentó con microondas a 100°C durante 30 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo en hexanos al 0-50%) para dar el compuesto del título (0,22 g, 95%).

Ejemplo 6c

N-(3-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil)acetamida

Se combinaron el ejemplo 6a (0,07 g, 0,163 mmol), ejemplo 6b (0,075 g, 0,245 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (9,44 mg, 8,17 µmol) y carbonato sódico (2,0 M, 0,245 ml, 0,490 mmol) en DME (0,817 ml) y agua (0,817 ml) en un tubo de microondas de 5 ml, se selló, se burbujeó nitrógeno y se calentó con microondas a 120°C durante 30 minutos. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía (gel de sílice, metanol en diclorometano al 0-5%) dio el compuesto del título (0,048 g, 56%).

Ejemplo 6d

10 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil] acetamida

Se combinaron el ejemplo 6c (0,048 g, 0,091 mmol) y carbonato potásico (0,044 g, 0,318 mmol) en metanol (2 ml) y agua (0,200 ml) en un tubo de microondas de 2 ml, se selló y se calentó con microondas a 110°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, ajustando el pH a 6 con HCl 1 M. Se separó la capa orgánica y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol en diclorometano al 0-4%) dio 0,018 g (53%) del compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,05 (s, 3 H) 3,48 (s, 3 H) 6,25 - 6,30 (m, 1 H) 6,80 (d, $J=7,46$ Hz, 2 H) 6,96 (t, $J=7,29$ Hz, 1 H) 7,01 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H) 7,18 - 7,31 (m, 4 H) 7,56 (dd, $J=8,65$, 2,54 Hz, 1 H) 7,79 (d, $J=2,71$ Hz, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 11,97 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 374 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 7

20 N-(3-{6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil)metanosulfonamida

Ejemplo 7a

2-bromo-4-nitro-1-fenoxibenceno

Se combinaron 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenceno (2,5 g, 11,4 mmol), fenol (1,28 g, 13,6 mmol) y carbonato de cesio (4,44 g, 13,6 mmol) en dimetilsulfóxido (140 ml) y se calentaron a 110°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título.

Ejemplo 7b

3-bromo-4-fenoxianilina

Se combinaron el ejemplo 7a (3,43 g, 11,7 mmol), hierro en polvo (3,26 g, 58,4 mmol), y cloruro amónico (1,25 g, 23,4 mmol) en etanol (50 ml), tetrahidrofurano (50 ml) y agua (16,7 ml), y se calentaron a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió justo por debajo de la temperatura de refluo, se filtró a vacío a través de tierra de diatomeas, la torta de filtración se lavó con metanol caliente (3x35 ml), y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y acetato de etilo (3 x 125 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron por gravedad y después se concentraron para dar el compuesto del título.

Ejemplo 7c

N-(3-bromo-4-fenoxifenil)metanosulfonamida

El ejemplo 7b (2,86 g, 10,8 mmol) y trietilamina (6,03 ml, 43,3 mmol) se agitaron en diclorometano (48,1 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2,53 ml, 32,4 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron dioxano (24 ml) e hidróxido sódico (10% en p/v, 12 ml, 0,427 mmol), y la disolución se calentó a 70°C durante 1 h. La disolución se neutralizó a un pH de 7 con disolución acuosa saturada de NH_4Cl (200 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x125 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y después se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/hexano al 0-25%) para dar el compuesto del título.

Ejemplo 7d

N-(3-{6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil)metanosulfonamida

Se combinaron el ejemplo 6a (0,670 g, 1,564 mmol), ejemplo 7c (0,562 g, 1,643 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,036 g, 0,039 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamanto (0,023 g, 0,078 mmol) y fosfato potásico tribásico (1,03 g, 4,85 mmol) y se burbujeó con argón durante 30 minutos.

Una disolución de dioxano/agua 4:1 (10 ml de volumen total) se burbujeó con nitrógeno durante 30 minutos y se transfirió mediante jeringa al recipiente de reacción en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se trató con gel de sílice funcionalizada con 3-mercaptopropilo (Aldrich, 538086-100G) durante 45 minutos, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo en hexanos al 20-100%) dio 0,68 g (74 %) del compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,38 (s, 3 H) 3,02 (s, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 6,52 (d, $J=3,39$ Hz, 1 H) 6,82 (d, $J=7,80$ Hz, 2 H) 6,96 - 7,04 (m, 2 H) 7,19 - 7,28 (m, 4 H) 7,41 (d, $J=8,14$ Hz, 2 H) 7,48 (s, 1 H) 7,89 - 7,97 (m, 3 H) 9,73 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 564 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

10 N-metil-N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]metanosulfonamida

Una mezcla del ejemplo 7d (0,113 g, 0,2 mmol) y carbonato potásico (0,111 g, 0,800 mmol) en metanol (0,9 ml) y agua (0,1 ml) se calentó a 100°C durante 1 hora. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua ajustando el pH a 7. Se separó la capa orgánica, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (C18, CH_3CN /agua (TFA al 0,1%) al 10-100%) para dar el compuesto del título (0,012 g, 14%). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,99 (s, 3 H) 3,27 (s, 3 H) 3,51 (s, 3 H) 6,27 - 6,32 (m, 1 H) 6,93 (d, $J=7,80$ Hz, 2 H) 6,99 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H) 7,03 - 7,10 (m, 1 H) 7,25 - 7,34 (m, 4 H) 7,40 (dd, $J=8,65, 2,88$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J=2,71$ Hz, 1 H) 12,01 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 424 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibenzoato de etilo

20 Ejemplo 9a

4-fluoro-3-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzoato de etilo

Una mezcla del ejemplo 1e (1,33 g, 3,5 mmol), ácido 5-(etoxicarbonil)-2-fluorofenilborónico (1,04 g, 4,9 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,20 g, 5% en moles) y carbonato sódico (0,742 g, 7,0 mmol) en tolueno (12 ml), etanol (3 ml) y agua (3 ml) se desgasificó y se agitó en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en hexanos al 20-50%) para dar 1,43 g (87%) del compuesto del título.

Ejemplo 9b

30 3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibenzoato de etilo

Una mezcla del ejemplo 9a (1,43 g, 3,05 mmol), fenol (0,0344 g, 3,66 mmol) y carbonato de cesio (0,995, 3,05 mmol), en DMSO (15 ml) se calentó a 110°C durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexano al 30-80%) para dar 0,85 g (72%) del compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,31 (t, $J=7,02$ Hz, 3H), 3,55 (s, 3H), 4,32 (c, $J=7,22$ Hz, 2H), 6,23 (t, $J=2,29$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J=8,54$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J=8,24$ Hz, 2H), 7,17 (t, $J=7,32$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J=2,75$ Hz, 1H), 7,36-7,51 (m, 3H), 7,94 (dd, $J=8,7, 2,29$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J=2,14$ Hz, 1H), 12,02 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 389,2 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 10

ácido 3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibenzoico

Una mezcla del ejemplo 9b (0,23 g, 0,59 mmol) e hidróxido sódico (0,89 ml de disolución acuosa 2,0 M) en dioxano (10 ml) se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (100 ml). Después de añadir HCl concentrado (5 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para dar 0,21 g (98 %) del compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,55 (s, 3H), 6,24-6,25 (m, 1H), 6,94 (d, $J=8,54$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J=7,63$ Hz, 2H), 7,16 (t, $J=7,32$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,35-7,40 (m, 3H), 7,92 (dd, $J=8,7, 2,29$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J=2,14$ Hz, 1H), 12,03 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 361,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

50 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(piridin-3-iloxi)fenil]metanosulfonamida

Ejemplo 11a

6-metil-4-(5-nitro-2-(piridin-3-iloxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 11a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 2b, sustituyendo el fenol por piridin-3-ol, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 11b**5 4-(5-amino-2-(piridin-3-iloxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona**

El ejemplo 11b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 3, sustituyendo el ejemplo 2b por el ejemplo 11a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 11c**N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(piridin-3-iloxi)fenil]metanosulfonamida**

10 El ejemplo 11c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del ejemplo 4, sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 11b, y se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA al 0,1%/agua al 10-100%) para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,49 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 6,25 (dd, J = 2,8, 1,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 5H), 7,40 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,23 - 8,16 (m, 2H), 9,80 (s, 1H), 12,02 (s a, 1H). MS (ESI+) m/z 411,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 Ejemplo 12**6-metil-4-[2-(morpholin-4-ilmetil)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona**

El ejemplo 12 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 1f, sustituyendo el ácido 2-fenoxifenilborónico por el ácido 2-(morpholinometil)fenilborónico, seguido de purificación por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA al 0,1% en agua, al 10-100%), para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,85 (a, 2H), 3,09 (a, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,74 (a, 2H), 4,26 (a, 2H), 5,89-5,90 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,29 (t, J=2,75 Hz, 1H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,53-7,55 (m, 2H), 7,75-7,77 (m, 1H), 9,73 (a, 1H), 12,12 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 324,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 13**N-etil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxybenzamida****25 Ejemplo 13a****cloruro de 3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxybenzoilo**

Una disolución del ejemplo 10 (0,24 g, 0,67 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,17g, 1,33 mmol) y dimetilformamida (5 mg, 10% en moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,25 g, cuantitativo).

30 Ejemplo 13b**N-etil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxybenzamida**

Una disolución del ejemplo 13a (0,040 g, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se trató con etilamina (0,21 ml de disolución en tetrahidrofurano 2 M, 0,42 mmol) durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA al 0,1% en agua, al 10-90%) para dar el compuesto del título (0,025 g, 61%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,12 (t, J=7,32 Hz, 3H), 3,25-3,32 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 6,23-6,24 (m, 1H), 6,95-6,99 (m, 3H), 7,11 (t, J=7,48 Hz, 1H), 7,27 (t, J=2,75 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 3H), 7,84 (dd, J=8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,98 (d, J=2,44 Hz, 1H), 8,46 (t, J=5,49 Hz, 1H), 11,99 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 388,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 14**3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxy-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)benzamida**

40 El ejemplo 14 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 13b, sustituyendo la etilamina por (tetrahidrofuran-2-il)metanamina, y el tetrahidrofurano por diclorometano, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,56-1,57 (m, 1H), 1,79-1,89 (m, 3H), 3,26-3,32 (m, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,58-3,63 (m, 1H), 3,73-3,78 (m, 1H), 3,94-3,97 (m, 1H), 6,21-6,22 (m, 1H), 6,93-6,98 (m, 3H), 7,10 (t, J=7,48 Hz, 1H), 7,25 (t, J=2,9 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 3H), 7,84 (dd, J=8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,98 (d, J=2,14 Hz, 1H), 8,52 (t, J=5,8 Hz, 1H), 12,00 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 444,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 15**N-ciclopentil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxybenzamida**

ES 2 665 890 T3

El ejemplo 15 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 13b, sustituyendo la etilamina por ciclopentilamina, y el tetrahidrofurano por diclorometano, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,49-1,66 (m, 4H), 1,65-1,69 (m, 2H), 1,85-1,91 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 4,20-4,26 (m, 1H), 6,20-6,22 (m, 1H), 6,95-6,98 (m, 3H), 7,01 (t, J =7,32 Hz, 1H), 7,26 (t, J =2,75 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 3H), 7,85 (dd, J =8,54, 2,14 Hz, 1H), 7,99 (d, J =2,44 Hz, 1H), 8,52 (t, J =5,8 Hz, 1H), 12,01 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 428,3 (M+H) $^+$.

5

Ejemplo 16

N-(2,2-difluoroethyl)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibenzamida

El ejemplo 16 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 13b, sustituyendo la etilamina por 2,2-difluoroetanamina, y el tetrahidrofurano por diclorometano, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,55 (s, 3H), 3,62-3,72 (m, 3H), 5,97 (t, J =3,97 Hz, 0,25H), 6,11 (t, J =4,12 Hz, 0,5H), 6,23-6,26 (m, 1,25H), 6,98 (d, J =8,54 Hz, 1H), 7,01 (d, J =7,63 Hz, 2H), 7,13 (t, J =7,48 Hz, 1H), 7,27 (t, J =2,75 Hz, 1H), 7,33-7,36 (m, 3H), 7,88 (dd, J =8,54, 2,44 Hz, 1H), 8,03 (d, J =2,14 Hz, 1H), 8,85 (t, J =5,8 Hz, 1H), 12,03 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 424,2 (M+H) $^+$.

15

Ejemplo 17

3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxi-N-(1,3-tiazol-2-il)benzamida

El ejemplo 17 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 13b, sustituyendo la etilamina por tiazol-2-amina, y el tetrahidrofurano por diclorometano, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,58 (s, 3H), 6,30-6,31 (m, 1H), 6,23-6,26 (m, 1H), 6,98 (d, J =8,54 Hz, 1H), 7,07 (d, J =7,63 Hz, 2H), 7,17 (t, J =7,32 Hz, 1H), 7,27-7,29 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 3H), 7,56 (d, J =3,36 Hz, 1H), 8,09 (dd, J =8,55, 2,44 Hz, 1H), 8,28 (d, J =2,44 Hz, 1H), 12,04 (s, 1H), 12,61 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 443,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 18

N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibenzamida

25 El ejemplo 18 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 13b, sustituyendo la etilamina por 1,1-dioxidotetrahidrotien-3-ilamina, y el tetrahidrofurano por diclorometano, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,20-2,23 (m, 1H), 2,41-2,45 (m, 1H), 3,04-3,09 (m, 1H), 3,19-3,23 (m, 1H), 3,34-3,37 (m, 1H), 3,48-3,53 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 4,66-4,76 (m, 1H), 6,30-6,31 (m, 1H), 6,21-6,22 (m, 1H), 6,99 (dd, J =8,09, 2,59 Hz, 2H), 7,12 (t, J =7,48 Hz, 1H), 7,27 (t, J =2,75 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 3H), 7,87 (dd, J =8,54, 2,14 Hz, 1H), 8,02 (d, J =2,14 Hz, 1H), 8,72 (d, J =7,02 Hz, 1H), 12,03 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 478,2 (M+H) $^+$.

30

Ejemplo 19

3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibenzamida

35 El ejemplo 19 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 13b, sustituyendo la etilamina por disolución acuosa de hidróxido amónico para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,54 (s, 3H), 6,23-6,24 (m, 1H), 6,94 (d, J =8,54 Hz, 1H), 6,98-7,00 (m, 2H), 7,11 (t, J =7,48 Hz, 1H), 7,26 (t, J =2,75 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 4H), 7,86 (dd, J =8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,02 (d, J =2,44 Hz, 1H), 12,01 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 360,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 20

40

4-[5-(hidroximetil)-2-fenoxifenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 20a

3-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibenzoato de etilo

El ejemplo 20a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 1c, sustituyendo el ejemplo 1b por el ejemplo 9b, para proporcionar el compuesto del título.

45

Ejemplo 20b

4-[5-(hidroximetil)-2-fenoxifenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

50 El ejemplo 20a (0,32 g, 0,59 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se enfrió a 0°C. A esta disolución se añadió hidruro de litio y aluminio 1,0 N (0,59 ml, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 2,0 N (5 ml), y después se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 50-100% para dar 0,08 g (39%) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,49 (s, 3H), 4,54 (d, J=5,49 Hz, 2H), 5,21 (t, J=5,8 Hz, 1H), 6,23-6,24 (m, 1H), 6,94 (d, J=7,93 Hz, 2H), 6,97-7,01 (m, 2 H), 7,22-7,28 (m, 4H), 7,32 (dd, J=8,39, 2,29 Hz, 1H), 7,16 (d, J=1,83 Hz, 1H), 11,97 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 347,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]etanosulfonamida

El ejemplo 21 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del ejemplo 4, sustituyendo el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de etanosulfonilo, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,13 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 6,26 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 6,88 - 6,80 (m, 2H), 7,07 - 6,95 (m, 2H), 7,31 - 7,18 (m, 5H), 7,40 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 9,79 (s, 1H), 12,02 (s a, 1H). MS (ESI+) m/z 424,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

diamida del ácido N,N-dimetil-N'-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]sulfúrico

El ejemplo 22 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del ejemplo 4, sustituyendo el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de dimetilsulfamoilo, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,74 (s, 6H), 3,48 (s, 3H), 6,28 - 6,23 (m, 1H), 6,85 - 6,78 (m, 2H), 7,06 - 6,93 (m, 2H), 7,31 - 7,17 (m, 5H), 7,40 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 9,91 (s, 1H), 12,04 - 12,00 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 439,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

N-[5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-fenoxipiridin-3-il]metanosulfonamida

Ejemplo 23a

3-bromo-5-nitro-2-fenoxipiridina

Se combinaron fenol (0,416 g, 4,42 mmol), 3-bromo-2-cloro-5-nitropiridina (Combi-Blocks, CAS [5470-17-7], 1 g, 4,21 mmol) and carbonato de cesio (1,372 g, 4,21 mmol) en DMSO (8 ml) y se calentaron a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo en hexanos al 0-30%) dio el compuesto del título (1,13 g, 91%).

Ejemplo 23b

6-metil-4-(5-nitro-2-fenoxipiridin-3-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 23b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 7d, sustituyendo el producto del ejemplo 7c por el producto del ejemplo 23a y agitando a 60°C durante 24 horas, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 23c

4-(5-amino-2-fenoxipiridin-3-il)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 23c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 3, sustituyendo el producto del ejemplo 2 por el producto del ejemplo 23b, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 23d

N-[5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-fenoxipiridin-3-il]metanosulfonamida

El ejemplo 23d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del ejemplo 4, sustituyendo el producto del ejemplo 3 por el producto del ejemplo 23c, para proporcionar el compuesto del título (0,035 g, 36%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,05 (s, 3 H) 3,57 (s, 3 H) 6,28 - 6,36 (m, 1 H) 7,10 (d, J=7,54 Hz, 2 H) 7,16 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,28 - 7,41 (m, 3 H) 7,48 (s, 1 H) 7,78 (d, J=2,78 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=2,38 Hz, 1 H) 9,79 (s, 1 H) 12,11 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 411,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

N-[3-fluoro-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]metanosulfonamida

Ejemplo 24a

4-(2,3-difluoro-5-nitrofenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 24a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 7d, sustituyendo el producto del ejemplo 7c por 1-bromo-2,3-difluoro-5-nitrobenceno (Oakwood Products), para proporcionar el compuesto del título.

5 Ejemplo 24b**4-(3-fluoro-5-nitro-2-fenoxifenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona**

Se combinaron fenol (0,043 g, 0,457 mmol), el ejemplo 24a (0,2 g, 0,435 mmol) y carbonato de cesio (0,142 g, 0,435 mmol) en DMSO (2,177 ml) y se calentaron a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título.

Ejemplo 24c**4-(5-amino-3-fluoro-2-fenoxifenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona**

El ejemplo 24c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 3, sustituyendo el producto del ejemplo 2 por el producto del ejemplo 24b, para proporcionar el compuesto del título.

15 Ejemplo 24d**N-[3-fluoro-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]metanosulfonamida**

El ejemplo 24d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del ejemplo 4, sustituyendo el producto del ejemplo 3 por el producto del ejemplo 24c, para proporcionar el compuesto del título (0,13 g, 67%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,05 (s, 3 H) 3,57 (s, 3 H) 6,28 - 6,36 (m, 1 H) 7,10 (d, J =7,54 Hz, 2 H) 7,16 (t, J =7,54 Hz, 1 H) 7,28 - 7,41 (m, 3 H) 7,48 (s, 1 H) 7,78 (d, J =2,78 Hz, 1 H) 7,96 (d, J =2,38 Hz, 1 H) 9,79 (s, 1 H) 12,11 (s, 1 H).

Ejemplo 25**N-[4-(2-cianofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida****Ejemplo 25a****25 2-(2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-nitrofenoxi)benzonitrilo**

El ejemplo 25a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 2b, sustituyendo el fenol por 2-hidroxibenzonitrilo, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 25b**2-(4-amino-2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenoxi)benzonitrilo**

30 El ejemplo 25b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 3, sustituyendo el producto del ejemplo 2b por el producto del ejemplo 25a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 25c**N-[4-(2-cianofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida**

35 El ejemplo 25c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del ejemplo 4, sustituyendo el producto del ejemplo 3 por el producto del ejemplo 25b, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,07 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 6,26 (dd, J = 2,8, 1,9 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,6, 0,9 Hz, 1H), 7,07 (td, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 4H), 7,53 - 7,40 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 9,89 (s, 1H), 12,03 (s a, 1H). MS (ESI+) m/z 435,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 26**40 N-[4-(4-fluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida****Ejemplo 26a****4-(2-(4-fluorofenoxi)-5-nitrofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona**

El ejemplo 26a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 2b, sustituyendo el fenol por 4-fluorofenol, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 26b

4-(5-amino-2-(4-fluorofenoxy)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 26b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 3, sustituyendo el producto del ejemplo 2b por el producto del ejemplo 26a, para proporcionar el compuesto del título.

5 Ejemplo 26c

N-[4-(4-fluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida

El ejemplo 26c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del ejemplo 4, sustituyendo el producto del ejemplo 3 por el producto del ejemplo 26b, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,02 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 6,29 - 6,23 (m, 1H), 6,94 - 6,82 (m, 2H), 7,14 - 6,96 (m, 3H), 7,21 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,38 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 9,71 (s, 1H), 12,02 (s a, 1H). MS (ESI+) m/z 428,1 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 27

N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida

Ejemplo 27a

15 4-(2-(2,4-difluorofenoxy)-5-nitrofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 27a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 2b, sustituyendo el fenol por 2,4-difluorofenol, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 27b

4-(5-amino-2-(2,4-difluorofenoxy)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

20 20 El ejemplo 27b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 3, sustituyendo el producto del ejemplo 2b por el producto del ejemplo 27a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 27c

N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida

25 Se combinaron el ejemplo 27b (50 mg, 0,136 mmol) y trietilamina (0,057 ml, 0,408 mmol en CH₂Cl₂ (9 ml). Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,042 ml, 0,544 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución se concentró a presión reducida, se añadieron dioxano (5 ml) e hidróxido sódico (10% en p/v, 3 ml, 0,136 mmol) y la disolución se calentó a 70°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se neutralizó con disolución saturada de NH₄Cl (100 ml) a un pH de 8. Se separó la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación por HPLC de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%, al 10-100%) dio 27,5 mg (45,4 %) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,01 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 6,29-6,23 (m, 1H), 7,04-6,90 (m, 2H), 7,09 (td, J = 9,1, 5,6 Hz, 1H), 7,44-7,14 (m, 5H), 9,70 (s, 1H), 12,04 (s a, 1H). MS (ESI+) m/z 446,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

35 N-[3-cloro-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]metanosulfonamida

Ejemplo 28a

4-(3-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

40 El ejemplo 28a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6c, sustituyendo el producto del ejemplo 6b por 1,3-dicloro-2-fluoro-5-nitrobenceno (0,176 g, 0,841 mmol), para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 28b

N-[3-cloro-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]metanosulfonamida

45 El ejemplo 28b se preparó de acuerdo con los procedimientos usados para la preparación de los ejemplos 24b-24d, sustituyendo el producto del ejemplo 24a por el ejemplo 28a, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,12 (s, 3 H) 3,43 (s, 3 H) 6,25 - 6,29 (m, 1 H) 6,63 (d, J=7,93 Hz, 2 H) 6,87 (t, J=7,34 Hz, 1 H) 7,10 - 7,18 (m, 2 H) 7,27 - 7,31 (m, 2 H) 7,39 (s, 2 H) 10,05 (s, 1 H) 12,04 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 444 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]metanosulfonamida

Ejemplo 29a

6-metil-4-(5-nitro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-1H-pirrolo [2,3-c]piridin-7(6H)-ona

- 5 El tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,046 g, 0,453 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se trató con hidruro sódico (0,022 g, 0,906 mmol, 0,036 g de dispersión en aceite al 60%) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. A esta disolución se añadió el ejemplo 2a (0,1 g, 0,227 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar 0,055 g del compuesto del título.
- 10

Ejemplo 29b

4-(5-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

- 15 Una mezcla del ejemplo 29b (0,055 g) y paladio sobre carbón al 10% (0,050 g) en acetato de etilo (10 ml) se trató con un balón hidrógeno durante una noche. El sólido se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 0,042 g del compuesto del título.

Ejemplo 29c

N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]metanosulfonamida

- 20 El ejemplo 29c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del ejemplo 4, sustituyendo el producto del ejemplo 3 por el producto del ejemplo 29b, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,45-1,51 (m, 2H), 1,82-1,87 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,35-3,41 (m, 2), 3,56 (s, 3H), 3,60-3,68 (m, 2H), 4,45-4,49 (m, 1H), 6,20 (t, J=2,29 Hz, 1H), 7,14-7,16 (m, 2H), 7,28-7,29 (m, 3H), 9,45 (s, 1H), 12,01 (s, 1H). (ESI+) m/z 418,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

6-metil-4-[2-fenoxi-5-(1H-pirazol-1-ilmetil)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- Una mezcla del ejemplo 20b (0,04 g, 0,115 mmol), 1H-pirazol (0,016 g, 0,231 mmol) y trifenilfosfina (0,061 g, 0,231 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se agitó durante 2 minutos. A esta disolución se añadió azodicarbonilato de di-*t*-butilo (DTBAD, 0,053 g, 0,231 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se separó a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo/agua con TFA al 0,1%, al 10-80%) para dar 0,006 g del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,49 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 5,21 (t, J=5,8 Hz, 1H), 6,17-6,18 (m, 1H), 6,28 (t, J=1,98 Hz, 1H), 6,86 (d, J=7,63 Hz, 2H), 6,97 (d, J=8,24 Hz, 1H), 7,02 (t, J=7,32 Hz, 4H), 7,22-7,29 (m, 5H), 7,39 (d, J=2,14 Hz, 1H), 7,47 (d, J=1,83 Hz, 1H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,86 (d, J= 2,44 Hz, 1H), 11,97 (s, 1 H). (ESI+) m/z 397,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]metanosulfonamida

Ejemplo 31a

6-metil-4-(5-nitro-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

- 40 El ejemplo 31a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29a, sustituyendo el tetrahidro-2H-piran-4-ol por tetrahidrofuran-3-ol, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 31b

4-(5-amino-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

- El ejemplo 31b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29b, sustituyendo el producto del ejemplo 29a por el producto del ejemplo 31a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 31 c

N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]metanosulfonamida

El ejemplo 31 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del ejemplo 4, sustituyendo el producto del ejemplo 3 por el producto del ejemplo 31b, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,84-1,90 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 3,35-3,41 (m, 2), 3,56 (s, 3H), 3,62-3,69 (M, 2H), 3,80-3,84 (m, 1H), 4,96-4,98 (m, 1H), 6,17-6,18 (m, 1H), 7,06-7,08 (m, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,27-7,29 (m, 2H), 9,45 (s, 1H), 12,00 (s, 1H). (ESI+) m/z 404,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5 Ejemplo 32

N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-[2-(trifluorometil)fenoxi]fenil]metanosulfonamida

Ejemplo 32a

6-metil-4-(5-nitro-2-(2-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

10 El ejemplo 32a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 2b, sustituyendo el fenol por 2-(trifluorometil)fenol, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 32b

4-(5-amino-2-(2-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

15 El ejemplo 32b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 3, sustituyendo el producto del ejemplo 2b por el producto del ejemplo 32a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 32c

N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-[2-(trifluorometil)fenoxi]fenil]metanosulfonamida

20 El ejemplo 32c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del ejemplo 4, sustituyendo el producto del ejemplo 3 por el producto del ejemplo 32b, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,05 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 6,32 - 6,26 (m, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 2H), 7,34 - 7,18 (m, 3H), 7,53 - 7,38 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 9,84 (s, 1H), 12,09 - 11,99 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 478,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 33

N-[4-(4-cianofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida

25 Ejemplo 33a

4-(2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-nitrofenoxi)benzonitrilo

El ejemplo 33a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 2b, sustituyendo el fenol por 4-hidroxibenzonitrilo, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 33b

30 4-(4-amino-2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenoxi)benzonitrilo

El ejemplo 33b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 3, sustituyendo el producto del ejemplo 2b por el producto del ejemplo 33a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 33c

N-[4-(4-cianofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida

35 El ejemplo 33c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del ejemplo 4, sustituyendo el producto del ejemplo 3 por el producto del ejemplo 33b, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,07 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 6,27 - 6,21 (m, 1H), 6,94 - 6,87 (m, 2H), 7,32 - 7,20 (m, 4H), 7,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 9,87 (s, 1H), 12,03 (s a, 1H). MS (ESI+) m/z 435,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 34

40 N-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida

Ejemplo 34a

4-(2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-5-nitrofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 34a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 2b, sustituyendo el fenol por 2-cloro-4-fluorofenol, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 34b

4-(5-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenoxy)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 34b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 3, sustituyendo el producto del ejemplo 2b por el producto del ejemplo 34a, para proporcionar el compuesto del título.

5 Ejemplo 34c

N-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida

El ejemplo 34c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del ejemplo 4, sustituyendo el producto del ejemplo 3 por el producto del ejemplo 34b, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,02 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 6,29 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 6,99 - 6,88 (m, 2H), 7,14 - 7,03 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,41 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,3, 3,0 Hz, 1H), 9,75 (s, 1H), 12,05 (s a, 1H). MS (ESI+) m/z 462,1 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 35

ácido [4-(benciloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]acético

15 Ejemplo 35a

2-(3-bromo-4-hidroxifenil)acetato de etilo

A una disolución de 2-(4-hidroxifenil)acetato de etilo (Alfa, 2,70 g, 15 mmol) en ácido acético (20 ml) se añadió gota a gota a lo largo de 15 minutos una disolución de bromo (0,773 ml, 15,00 mmol) en ácido acético (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se evaporó. La purificación por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo en hexano al 10-20%) dio el compuesto del título (3,66 g, 94%).

20 Ejemplo 35b

2-(4-(benciloxi)-3-bromofenil)acetato de etilo

Una disolución del ejemplo 35a (2,011 ml, 16,90 mmol) y carbonato potásico (5,84 g, 42,3 mmol) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió, se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo en hexano al 0-20%) dio el compuesto del título (4,84 g, 98%).

25 Ejemplo 35c

2-(4-(benciloxi)-3-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil)acetato de etilo

El ejemplo 35c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 7d, sustituyendo el producto del ejemplo 7c por el producto del ejemplo 35b, para proporcionar el compuesto del título.

30 Ejemplo 35d

ácido [4-(benciloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]acético

Se combinaron el ejemplo 35c (0,4 g, 0,701 mmol), hidróxido potásico (0,787 g, 14,02 mmol) y bromuro de cetiltrimetilamonio (0,013 g, 0,035 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (5 ml) y se calentaron a 100°C durante 3 horas, se enfriaron y se repartieron entre volúmenes iguales de acetato de etilo y agua (20 ml cada uno). El pH se ajustó a pH 2 por adición cuidadosa de HCl concentrado. Se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La trituración del residuo en hexano dio el compuesto del título (0,27 g, 98%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,52 (s, 3 H) 3,55 (s, 2 H) 5,09 (s, 2 H) 6,14 - 6,21 (m, 1 H) 7,10 - 7,33 (m, 10 H) 11,97 (s, 1 H) 12,25 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 389,0 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 36

40 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

Ejemplo 36a

2-bromo-1-(2,4-difluorofenoxy)-4-nitrobenceno

Una mezcla de 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenceno (15 g, 68 mmol), 2,4-difluorofenol (7,82 ml, 82 mmol), y carbonato de cesio (26,7 g, 82 mmol) en dimetilsulfóxido (75 ml) se calentó a 110°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron agua (1000 ml) y disolución acuosa saturada de cloruro sódico (1000 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con

disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (sulfato magnésico anhidro), se filtraron y se concentraron a presión reducida, para proporcionar el compuesto del título (22,5 g, cuantitativo).

Ejemplo 36b

3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxy)anilina

- 5 Una mezcla del ejemplo 36a (22,5 g, 68,2 mmol), hierro en polvo (19,04 g, 341 mmol), y cloruro amónico (7,30 g, 136 mmol) en tetrahidrofurano (117 ml), etanol (117 ml), y agua (39,0 ml) se calentó a reflujo a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió justo por debajo de la temperatura de reflujo, se filtró a través de Celite, y la torta de filtración se lavó con metanol caliente (3 x 50 ml). La disolución resultante se concentró a presión reducida y después se neutralizó a un pH de 8 con disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico (150 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/hexano 0-15%) para proporcionar el compuesto del título (16,8 g, 82% de rendimiento).

Ejemplo 36c

4-(5-amino-2-(2,4-difluorofenoxy)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

- 15 Una mezcla del ejemplo 6a (5,0 g, 11,67 mmol), el ejemplo 36b (3,85 g, 12,84 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (0,399 g, 1,366 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,321 g, 0,350 mmol), y fosfato potásico (6,19 g, 29,2 mmol) en dioxano (50 ml) y agua (12,5 ml) se desgasificó y se volvió a cargar con nitrógeno varias veces. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 16 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos al 60%) para proporcionar el compuesto del título (4,40 g, 72,3% de rendimiento)

Ejemplo 36d

N-(4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil)-N-(etilsulfonil)etanosulfonamida

- 20 Una disolución del ejemplo 36c (4,35 g, 8,34 mmol) en diclorometano (50 ml) se enfrió a 0°C. A esta disolución se añadió cloruro de etanosulfonilo (2,37 ml, 25,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos al 80%) para proporcionar el compuesto del título (5,34 g, 91% de rendimiento).

Ejemplo 36e

N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

- 30 Una mezcla del ejemplo 36d (5,3 g, 7,5 mmol), hidróxido potásico (8,43 g, 150 mmol), y bromuro de N,N,N-trimetilhexadecan-1-aminio (0,137 g, 0,375 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) y agua (30 ml) se calentó a 90°C durante 16 horas. El tetrahidrofurano se separó a presión reducida, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se neutralizó a pH =7 usando HCl al 10%. Después la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron. El residuo se trituró con 20 ml de acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (2,82 g, 82% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,11 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,53 (s, 3H), 6,27 - 6,22 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,13 - 6,93 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 9,77 (s, 1H), 12,04 (s a, 1H). MS (ESI+) m/z 460,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 37

N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil] acetamida

- 50 Se combinaron el ejemplo 27b (50 mg, 0,136 mmol) y trietilamina (56,9 µl, 0,408 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (11,6 µl, 0,163 mmol) y la disolución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron agua (25 ml) y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml), y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3x25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%, al 10-

100%) dio 15 mg (28 %) del compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,04 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 6,29 6,23 (m, 1H), 7,08-6,85 (m, 3H), 7,39-7,25 (m, 3H), 7,53 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 10,00 (s, 1H), 12,07-11,96 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 410,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 38

5 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-3,3,3-trifluoropropanamida

El ejemplo 38 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 37, sustituyendo el cloruro de acetilo por cloruro de 3,3,3-trifluoropropanoilo, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,54-3,46 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 6,27 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,14-6,87 (m, 3H), 7,28 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,37 (ddd, J = 11,3, 8,7, 2,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 10,38 (s, 1H), 12,03 (s a, 1H). MS (ESI+) m/z 478,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 39

N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-2,2-dimetilpropanamida

El ejemplo 39 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 37, sustituyendo el cloruro de acetilo por cloruro de pivaloilo, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,22 (s, 9H), 3,53 (s, 3H), 6,31-6,25 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08-6,92 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H), 12,00 (s a, 1H). MS (ESI+) m/z 452,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 40

4-(ciclopentilamino)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzoato de etilo

20 Una mezcla del ejemplo 9a (0,094 g, 0,2 mmol), ciclopentanamina (0,034 g, 0,4 mmol), y trietilamina (0,081 g, 0,8 mmol) en DMSO (2 ml) se calentó a 120°C durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA al 0,1%/agua, al 10-80%) para dar 0,019 g del producto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,27 (t, J=7,02 Hz, 3H), 1,32-1,36 (m, 2H), 1,47-1,55 (m, 3H), 1,88-1,93 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,83-3,88 (m, 1H), 4,22 (c, J=7,02 Hz, 2H), 5,94 (t, J=2,29 Hz, 1H), 6,77 (d, J=8,85 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,28 (t, J=2,75 Hz, 1H), 7,63 (d, J=1,83 Hz, 1H), 7,82 (dd, J=8,54, 2,14, 1H), 12,01 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 380,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 41

4-{5-[(1,1-diÓxido-1,2-tiazolidin-2-il)metil]-2-fenoxifenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 41a

4-(5-(hidroximetil)-2-fenoxifenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

30 El ejemplo 41a se aisló como un subproducto de la preparación del ejemplo 20b.

Ejemplo 41b

metanosulfonato de 3-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibencilo

Una mezcla del ejemplo 41a (0,15 g, 0,3 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,069 g, 0,6 mmol), y trietilamina (0,121 g, 1,2 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó el disolvente, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 20-40% para dar 0,105 g del producto del título.

Ejemplo 41 c

4-{5-[(1,1-diÓxido-1,2-tiazolidin-2-il)metil]-2-fenoxifenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

40 El 1,1-diÓxido de 1,2-tiazolidina (0,031 g, 0,259 mmol) en dimetilformamida (1 ml) se trató con hidruro sódico al 60% (0,012g, 0,518 mmol, 0,021 g de una dispersión en aceite al 60%). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. A esta disolución se añadió el ejemplo 41b (0,05 g, 0,086 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió NaOH 2 N (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA al 0,1% en agua, al 10-80%) para dar 0,025 g (64%) del compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,21-2,25 (m, 2H), 3,15 (t, J=6,97 Hz, 2H), 3,23-3,27 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 6,25-6,26 (m, 1H), 6,88 (d, J=7,63 Hz, 2H), 7,00 (d, J=8,54 Hz, 1H), 7,03-7,05 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 4H), 7,34 (dd, J=8,39, 2,29, 1H), 7,48 (d, J=2,44 Hz, 1H), 12,00 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 450,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 42

ácido 4-{[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibencil]amino}-4-oxobutanoico

El ejemplo 42 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 41c, sustituyendo el 1,1-dióxido de 1,2-tiazolidina por pirrolidina-2,5-diona, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,37-2,40 (m, 2H), 2,44-2,48 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 4,31 (d, J =5,8 Hz, 2H), 6,23-6,24 (m, 1H), 6,84 (d, J =7,63 Hz, 2H), 6,96 (d, J =8,24 Hz, 1H), 7,00 (t, J =7,32 Hz, 1H), 7,22-7,29 (m, 5H), 7,40 (d, J =2,14, 1H), 8,40 (t, J =5,95 Hz, 1H), 11,98 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 446,1 ($M+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 43

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(1,1-dioxido-1,2-tiazolidin-2-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 43a

3-cloro-N-(3-cloropropilsulfonil)-N-(4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil)propano-1-sulfonamida

Una mezcla del ejemplo 27b (0,1 g, 0,272 mmol), cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,145 g, 0,817 mmol), y trietilamina (0,165 g, 1,633 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó durante 2 horas. El disolvente se separó, y el residuo se usó directamente para la siguiente reacción.

Ejemplo 43b

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(1,1-dioxido-1,2-tiazolidin-2-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Se disolvió sodio (0,064 g, 2,78 mmol) en etanol (15 ml). A esta disolución se añadió el ejemplo 43a (0,18 g, 0,278 mmol) en etanol (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 2 horas. Después de enfriar, el disolvente se separó a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA al 0,1%/agua, al 10-80%) para dar 0,055 g del compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,37-2,44 (m, 2H), 3,49-3,53 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,76 (t, J =6,56 Hz, 2H), 6,27-6,28 (m, 1H), 6,95 (d, J =8,85 Hz, 1H), 7,00-7,12 (m, 2H), 7,20 (dd, J =8,85, 2,75 Hz, 1H), 7,28 (t, J =2,75 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 12,05 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 472,2 ($M+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 44

4-[2-(benciloxi)-5-(2-hidroxietil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 35d (0,039 g, 0,1 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se trató gota a gota con complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M, 0,200 ml, 0,200 mmol), y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora, se diluyó con 5 ml de metanol, se calentó a 50°C durante 30 minutos y se concentró. La purificación por cromatografía (gel de sílice, metanol en diclorometano al 0,5-4%) dio el compuesto del título (0,03 g, 79%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,70 (t, J =6,94 Hz, 2 H) 3,52 (s, 3 H) 3,57 - 3,64 (m, 2 H) 4,59 - 4,63 (m, 1 H) 5,06 (s, 2 H) 6,14 - 6,18 (m, 1 H) 7,08 - 7,18 (m, 2 H) 7,20 - 7,32 (m, 8 H) 11,95 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 375,0 ($M+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 45

[4-(benciloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]acetato de metilo

Ejemplo 45a

cloruro de 2-(4-(benciloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil)acetilo

El ejemplo 35d (0,18 g, 0,463 mmol) en tetrahidrofurano (4,63 ml) se trató con una gota de dimetilformamida seguido de la adición gota a gota de cloruro de oxalilo (0,122 ml, 1,390 mmol), se agitó durante veinte minutos y se concentró.

Ejemplo 45b

[4-(benciloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]acetato de metilo

El ejemplo 45a (0,058 g, 0,143 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se trató con metanol (5 ml, 124 mmol), se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se concentró. La purificación por cromatografía (gel de sílice, metanol en diclorometano al 0,5-3%) dio el compuesto del título (0,048 g, 79%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,52 (s, 3 H) 3,62 (s, 3 H) 3,66 (s, 2 H) 5,09 (s, 2 H) 6,15 - 6,20 (m, 1 H) 7,10 - 7,37 (m, 10 H) 11,97 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 403,0 ($M+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 46

2-[4-(benciloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-ethylacetamida

El ejemplo 46 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 45b, sustituyendo el metanol por etilamina, para proporcionar el compuesto del título (0,039 g, 64%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,01 (t, J=7,29 Hz, 3 H) 2,99 - 3,11 (m, 2 H) 3,35 (s, 2 H) 3,52 (s, 3 H) 5,07 (s, 2 H) 6,14 - 6,21 (m, 1 H) 7,08 - 7,35 (m, 10 H) 7,98 (t, J=5,43 Hz, 1 H) 11,96 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 416,0 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 47**2-[4-(benciloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N,N-dimetilacetamida**

El ejemplo 47 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 45b, sustituyendo el metanol por dimetilamina, para proporcionar el compuesto del título (0,058 g, 98%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,83 (s, 3 H) 3,02 (s, 3 H) 3,52 (s, 3 H) 3,66 (s, 2 H) 5,08 (s, 2 H) 6,12 - 6,24 (m, 1 H) 7,06 - 7,36 (m, 10 H) 11,96 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 416,0 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 48**N-[4-(3,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida****Ejemplo 48a****15 4-(2-(3,4-difluorofenoxi)-5-nitrofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona**

El ejemplo 48a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 2b, sustituyendo el fenol por 3,4-difluorofenol, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 48b**4-(5-amino-2-(3,4-difluorofenoxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona****20 20 El ejemplo 48b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 3, sustituyendo el producto del ejemplo 2b por el producto del ejemplo 48a, para proporcionar el compuesto del título.****Ejemplo 48c****N-[4-(3,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida****25 25 El ejemplo 48c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del ejemplo 4, sustituyendo el producto del ejemplo 3 por el producto del ejemplo 48b, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,04 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 6,28-6,23 (m, 1H), 6,72-6,62 (m, 1H), 6,97 (ddd, J = 11,9, 6,7, 3,0 Hz, 1H), 6,97 (ddd, J = 11,9, 6,7, 3,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,41-7,19 (m, 5H), 9,78 (s, 1H), 12,03 (s a, 1H). MS (ESI+) m/z 446,1 ($M+\text{H}^+$).****Ejemplo 49****30 30 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(2,4,6-trifluorofenoxi)fenil]metanosulfonamida****Ejemplo 49a****6-metil-4-(5-nitro-2-(2,4,6-trifluorofenoxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona**

El ejemplo 49a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 2b, sustituyendo el fenol por 2,4,6-trifluorofenol, para proporcionar el compuesto del título.

35 35 Ejemplo 49b**4-(5-amino-2-(2,4,6-trifluorofenoxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona**

El ejemplo 49b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 3, sustituyendo el producto del ejemplo 2b por el producto del ejemplo 49a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 49c**40 40 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(2,4,6-trifluorofenoxi)fenil]metanosulfonamida**

El ejemplo 49c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del ejemplo 4, sustituyendo el producto del ejemplo 3 por el producto del ejemplo 49b, para proporcionar el compuesto del título. ^1H ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,99 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 6,23 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 3H), 7,45-7,34 (m, 2H), 9,66 (s, 1H), 12,07 (s a, 1H). MS (ESI+) m/z 464,1 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 50

4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida

Ejemplo 50a

4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzoato de etilo

- 5 El ejemplo 50a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 9b, sustituyendo el fenol por 2,4-difluorofenol, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 50b

ácido 4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzoico

- 10 El ejemplo 50b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 10, sustituyendo el ejemplo 9b por el ejemplo 50a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 50c

4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida

El ejemplo 50c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 13a, sustituyendo el ejemplo 10 por el ejemplo 50b, para proporcionar el compuesto del título.

- 15 Ejemplo 50d

4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida

- 20 El ejemplo 50d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 13b, sustituyendo el ejemplo 13a por el ejemplo 50c, y la etilamina por disolución acuosa de hidróxido, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,57 (s, 3H), 6,24-6,25 (m, 1H), 6,83 (d, J=8,24 Hz, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 7,27-7,34 (m, 4H), 7,42-7,48 (m, 1H), 7,85 (dd, J=8,54, 2,44, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,00 (d, J=2,44 Hz, 1H), 12,04 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 396,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 51

4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida

- 25 El ejemplo 51 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 13b, sustituyendo el ejemplo 13a por el ejemplo 50c, y la etilamina por tetrahidrofuran-3-amina, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,87-1,94 (m, 1H), 2,10-2,19 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,67-3,73 (m, 2H), 3,81-3,87 (m, 2H), 4,42-4,49 (m, 1H), 6,22-6,23 (m, 1H), 6,85 (d, J=8,54 Hz, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 7,25-7,34 (m, 3H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,85 (dd, J=8,85, 2,14, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,00 (d, J=2,14 Hz, 1H), 8,50 (d, J=6,41 Hz, 1H), 12,03 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 466,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

- 30 Ejemplo 52

4-{2-(2,4-difluorofenoxi)-5-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)carbonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- 35 El ejemplo 52 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 13b, sustituyendo la etilamina por 1,1-dioxo-1-tiomorfolina y el ejemplo 13a por el ejemplo 50c, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,25-3,28 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 4,45-4,61 (m, 1H), 3,81-3,87 (m, 2H), 6,26-6,27 (m, 1H), 6,86 (d, J=8,24 Hz, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 3H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,63 (d, J= 2,14, 1H), 12,04 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 514,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 53

4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)benzamida

- 40 El ejemplo 53 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 13b, sustituyendo el ejemplo 13a por el ejemplo 50c, y la etilamina por 3-amino-1-metilpirrolidin-2-ona, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,87-1,97 (m, 1H), 2,29-2,38 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 3,30-3,34 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,45-4,61 (m, 1H), 3,81-3,87 (m, 2H), 4,42-4,49 (m, 1H), 6,23-6,24 (m, 1H), 6,87 (d, J=8,54 Hz, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,25-7,34 (m, 3H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,85 (dd, J=8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,99 (d, J=2,14 Hz, 1H), 8,73 (d, J=8,85 Hz, 1H), 12,03 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 493,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 54

{1-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzoil]pirrolidin-3-il}carbamato de terc-butilo

El ejemplo 54 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 13b, sustituyendo el ejemplo 13a por el ejemplo 50c, y la etilamina por pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,33-1,40 (m, 9H), 1,74-1,83 (m, 1H), 2,01-2,03 (m, 1H), 3,27-3,31 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,93-4,07 (m, 1H), 6,24 (d, J=2,29 Hz, 1H), 6,83 (d, J=8,54 Hz, 1H), 7,0-7,13 (m, 1H), 7,20-7,33 (m, 3H), 7,41-7,52 (m, 2H), 7,60 (d, J=16,2 Hz, 1H), 12,03 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 565,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 55

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 55 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 13b, sustituyendo el ejemplo 13a por el ejemplo 50c, y la etilamina por pirrolidina, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,82-1,86 (m, 4H), 3,45-3,48 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 6,24-6,26 (m, 1H), 6,82 (d, J=8,24 Hz, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,41-7,46 (m, 1H), 7,52 (dd, J=8,54, 2,14 Hz, 1H), 7,61 (d, J=2,14 Hz, 1H), 12,03 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 450,3 (M+H) $^+$.

Ejemplo 56

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(morpholin-4-ilcarbonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 56 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 13b, sustituyendo el ejemplo 13a por el ejemplo 50c, y la etilamina por morfolina, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,56 (s, 3H), 3,60-3,68 (m, 8H), 6,24-6,25 (m, 1H), 6,84 (d, J=8,54 Hz, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,40 dd, J=8,54, 2,14 Hz, 1H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,50 (dd, J=2,14 Hz, 1H), 12,03 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 466,3 (M+H) $^+$.

Ejemplo 57

N-[4-(ciclohexiloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida

Ejemplo 57a

4-(2-(ciclohexiloxi)-5-nitrofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 57a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29a, sustituyendo el tetrahidro-2H-piran-4-ol por ciclohexanol, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 57b

4-(5-amino-2-(ciclohexiloxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 57b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 3, sustituyendo el producto del ejemplo 2b por el producto del ejemplo 57a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 57c

N-[4-(ciclohexiloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida

El ejemplo 57c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del ejemplo 4, sustituyendo el producto del ejemplo 3 por el producto del ejemplo 57b, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN(300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,47-1,10 (m, 6H), 1,61-1,47 (m, 2H), 1,84-1,69 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 4,31-4,22 (m, 1H), 6,21 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,18-7,06 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 3H), 9,39 (s, 1H), 11,98 (s a, 1H). MS (ESI+) m/z 416,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 58

N-[4-(ciclopentiloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida

Ejemplo 58a

4-(2-(ciclopentiloxi)-5-nitrofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 58a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29a, sustituyendo el tetrahidro-2H-piran-4-ol por ciclopentanol, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 58b

4-(5-amino-2-(ciclopentiloxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 58b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 3, sustituyendo el producto del ejemplo 2b por el producto del ejemplo 58a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 58c

- 5 N-[4-(ciclopentiloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida

El ejemplo 58c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del ejemplo 4, sustituyendo el producto del ejemplo 3 por el producto del ejemplo 58b, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,70-1,43 (m, 6H), 1,88-1,70 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 4,78-4,70 (m, 1H), 6,16 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,30-7,23 (m, 2H), 9,39 (s, 1H), 11,97 (s a, 1H).MS (ESI+) m/z 402,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 59

- N-{4-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil}metanosulfonamida

Ejemplo 59a

- 4-(2-(4,4-difluorociclohexiloxi)-5-nitrofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

15 El ejemplo 59a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29a, sustituyendo el tetrahidro-2H-piran-4-ol por 4,4-difluorociclohexanol, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 59b

- 4-(5-amino-2-(4,4-difluorociclohexiloxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

20 El ejemplo 59b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 3, sustituyendo el producto del ejemplo 2b por el producto del ejemplo 59a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 59c

- N-{4-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil}metanosulfonamida

25 El ejemplo 59c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del ejemplo 4, sustituyendo el producto del ejemplo 3 por el producto del ejemplo 59b, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,95-1,61 (m, 8H), 2,95 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 4,55-4,46 (m, 1H), 6,22-6,17 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 3H), 9,47 (s, 1H), 12,01 (s a, 1H).MS (ESI+) m/z 452,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 60

- N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)fenil]metanosulfonamida

Ejemplo 60a

- 30 6-metil-4-(5-nitro-2-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 60a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29a, sustituyendo el tetrahidro-2H-piran-4-ol por tetrahidro-2H-piran-3-ol, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 60b

- 4-(5-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

35 El ejemplo 60b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29b, sustituyendo el producto del ejemplo 29a por el producto del ejemplo 60a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 60c

- N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)fenil]metanosulfonamida

40 El ejemplo 60c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del ejemplo 4, sustituyendo el producto del ejemplo 3 por el producto del ejemplo 60b, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,39-1,45 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 2H), 1,89-1,96 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 3,41-3,57 (m, 7H), 3,65-3,69 (m, 1H), 6,24-6,26 (m, 1H), 6,84 (d, J=8,54 Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,29-7,31 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 12,03 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 418,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 61

6-metil-4-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 61 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 1f, sustituyendo el ácido 2-fenoxifenilborónico por morfolino(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona, seguido de purificación por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA al 0,1% en agua, al 10-100%), para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,80-2,83 (m, 2H), 2,91-2,99 (m, 2H), 3,20-3,25 (m, 2H), 3,54-3,57 (m, 5H), 6,17-6,18 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,32 (t, J =2,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J =7,32 Hz, 1H), 7,42-7,53 (m, 3H), 1H), 12,15 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 338,1 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 62**N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(2,4,6-trifluorofenoxy)fenil]etanosulfonamida**

El ejemplo 62 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del ejemplo 4, sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 33b y sustituyendo el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de etanosulfonilo respectivamente para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,22 (t, J =7,3 Hz, 3H), 3,09 (c, J =7,3 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 6,22 (t, J =2,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J =8,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J =8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,44-7,27 (m, 5H), 9,72 (s, 1H), 12,06 (s a, 1H). MS (ESI+) m/z 478,1 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 63**N-[4-(benciloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida****Ejemplo 63a****4-(2-(benciloxi)-5-nitrofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona**

El ejemplo 63a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29a, sustituyendo el tetrahidro-2H-piran-4-ol por fenilmetanol, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 63b**4-(5-amino-2-(benciloxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona**

El ejemplo 63b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 3, sustituyendo el producto del ejemplo 2b por el producto del ejemplo 63a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 63c**N-[4-(benciloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida**

El ejemplo 63c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del ejemplo 4, sustituyendo el producto del ejemplo 3 por el producto del ejemplo 63b, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,94 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 5,07 (s, 2H), 6,24-6,18 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 7,37-7,24 (m, 8H), 9,45 (s, 1H), 12,00 (s a, 1H). MS (ESI+) m/z 424,2 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 64**N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-2-fluoroetanosulfonamida**

El ejemplo 64 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 27c, sustituyendo el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de 2-fluoroetanosulfonilo, y saltando la etapa de hidrólisis con hidróxido sódico, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,52 (s, 3H), 3,63 (t, J =6,0 Hz, 2H), 4,12 (c, J =6,0 Hz, 2H), 6,25-6,19 (m, 1H), 7,08-6,62 (m, 5H), 7,27-7,20 (m, 3H), 11,99-11,92 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 478,2 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 65**diamida N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N'-metilsulfúrica**

El ejemplo 65 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 27c, sustituyendo el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de metilsulfamoilo, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,50 (m, 3H enmascarado por el disolvente), 3,52 (s, 3H), 6,28-6,22 (m, 1H), 7,08-6,86 (m, 3H), 7,15 (dd, J =8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,39-7,21 (m, 5H), 9,65 (s, 1H), 12,02 (s a, 1H). MS (ESI+) m/z 461,1 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 66**N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]etanosulfonamida**

El ejemplo 66 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del ejemplo 4, sustituyendo el producto del ejemplo 3 por el producto del ejemplo 31b, y el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de etanosulfonilo, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,93-1,80 (m, 1H), 2,20-2,04 (m, 1H), 3,02 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,65 (m, 3H), 3,82 (dd, J = 10,0, 4,5 Hz, 1H), 5,00-4,91 (m, 1H), 6,16 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, 3H), 9,53 (s, 1H), 12,01 (s a, 1H), MS (ESI+) m/z 418,1 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 67

6-metil-7-oxo-4-(2-fenoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de metilo

10 Ejemplo 67a

10 4-bromo-6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

Diisopropilamina (0,111 g, 1,102 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se trató con BuLi (2,5 M, 0,44 ml, 1,102 mmol) a -78°C. La disolución se agitó durante 20 minutos a -78°C, y se calentó hasta temperatura ambiente durante 5 minutos, y se enfrió a -78°C de nuevo. A esta disolución se añadió N¹,N¹,N²,N²-tetrametiletano-1,2-diamina (0,128 g, 1,102 mmol). Después se añadió el ejemplo 1e (0,30 g, 0,787 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a la mezcla de reacción mediante cánula en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora, se calentó 0°C brevemente y se enfrió a -78°C. A esta suspensión se añadió carbonoclorhidrato de etilo (0,205 g, 1,889 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente gradualmente durante una noche. La mezcla después se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 30-50% para dar 0,074 g del compuesto del título.

20 Ejemplo 67b

6-metil-7-oxo-4-(2-fenoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de metilo

25 El ejemplo 67b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 1f, sustituyendo el ejemplo 1e por el ejemplo 67a, y saltando el uso de carbonato potásico, seguido de purificación por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA al 0,1% en agua, al 10-100%), para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,50 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,80-6,82 (m, 3H), 7,00 (t, J=7,32 Hz, 1H), 7,06 (d, J=7,02 Hz, 1H), 7,23-7,32 (m, 4H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,52 (dd, J=7,48, 1,68 Hz, 1H), 12,85 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 375 (M+H) $^+$.

30 Ejemplo 68

1,6-dimetil-7-oxo-4-(2-fenoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la preparación del ejemplo 67b. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,48 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,38 (s, 3H), 6,81-6,84 (m, 3H), 6,98-7,07 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,48 (dd, J=7,48, 1,68 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 389 (M+H) $^+$.

35 Ejemplo 69

4-(5-amino-2-fenoxifenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

Ejemplo 69a

1-bencil-4-bromo-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

40 El ejemplo 69a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 2a (Método B), sustituyendo el ejemplo 1e por el ejemplo 67a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 69b

6-metil-4-(5-nitro-2-fenoxifenil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

El ejemplo 69b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 2b, sustituyendo el ejemplo 2a por el ejemplo 69a, para proporcionar el compuesto del título.

45 Ejemplo 69c

4-(5-amino-2-fenoxifenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

El ejemplo 69c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29b, sustituyendo el ejemplo 29a por el ejemplo 69b, y se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA/agua al 0,1%, al 10-

100%) para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,30 (t, J = 7,02 Hz, 3H), 3,49 (s, 3H), 4,27 (c, J=7,12 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 6,93-7,03 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 12,86 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 404,1 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 70 ácido 6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico

Ejemplo 70a

(Z)-3-(5-bromo-2-metoxi-3-nitropiridin-4-il)-2-hidroxiacrilato de etilo

A una disolución de etanol (15 ml) y éter (150 ml) se añadieron 5-bromo-2-metoxi-4-metil-3-nitropiridina (14,82 g, 60 mmol), oxalato de dietilo (13,15 g, 90 mmol), etóxido potásico (6,06 g, 72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45°C durante 24 horas. Durante la reacción, el matraz se agitó con la mano varias veces. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 10-20% para dar 9,5 g del compuesto del título (rendimiento de 46%).

15 Ejemplo 70b

4-bromo-7-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

Una mezcla del ejemplo 70a (9,5 g, 27,4 mmol) y hierro (7,64 g, 137 mmol) en etanol (60 ml) y ácido acético (60 ml) se calentó a 100°C durante 1 hora. La disolución pasó de rojo a gris. El sólido se separó por filtración y después se lavó con acetato de etilo adicional. Los disolventes se separaron a presión reducida hasta 20% del volumen original, y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional varias veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 20-40% para dar 6,05 g del compuesto del título.

Ejemplo 70c

25 1-bencil-4-bromo-7-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

El ejemplo 70b (0,88 g, 2,94 mmol) en dimetilformamida (15 ml) se trató con hidruro sódico al 60% (0,106 g, 4,41 mmol, 0,117 g de una dispersión en aceite al 60%). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta disolución se añadió bromuro de bencilo (0,59 g, 3,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante otras 2 horas. Se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 20-40% para dar 1,07 g del compuesto del título.

Ejemplo 70d

1-bencil-4-bromo-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

35 El ejemplo 70d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 1d, sustituyendo el ejemplo 1c por el ejemplo 70c, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 70e

1-bencil-4-bromo-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

40 El ejemplo 70e se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 1e, sustituyendo el ejemplo 1d por el ejemplo 70d, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 70f

1-bencil-4-(2-fluoro-5-nitrofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

El ejemplo 70f se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 2a (Método B), sustituyendo el ejemplo 1e por el ejemplo 70e, para proporcionar el compuesto del título.

45 Ejemplo 70g

1-bencil-6-metil-4-(5-nitro-2-fenoxifenil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

El ejemplo 70 g se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 2b, sustituyendo el ejemplo 2a por el ejemplo 70f, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 70h

4-(5-amino-2-fenoxifenil)-1-bencil-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

El ejemplo 70h se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29b, sustituyendo el ejemplo 29a por el ejemplo 70g, para proporcionar el compuesto del título.

5 Ejemplo 70i

1-bencil-6-metil-4-(5-(N-(metilsulfonil)metilsulfonamido)-2-fenoxifenil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

El ejemplo 70i se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del ejemplo 4, sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 70h, excepto por el uso de NaOH 1 M, para proporcionar el compuesto del título.

10 Ejemplo 70j

6-metil-4-(5-(N-(metilsulfonil)metilsulfonamido)-2-fenoxifenil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

Una mezcla del ejemplo 70i (0,53 g, 0,816 mmol), anisol (0,176 g, 1,631 mmol), y H₂SO₄ concentrado (0,5 ml) en TFA (10 ml) se calentó a 90°C durante 4 horas. El exceso de TFA se separó a presión reducida, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional varias veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar 0,48 g del compuesto del título. El material bruto se usó directamente para la siguiente reacción.

Ejemplo 70k

20 ácido 6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico

El ejemplo 70j (0,4 g, 0,858 mmol) en dioxano (5 ml) se trató con NaOH 2,0 N (1,72 ml, 3,43 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (100 ml). Después de añadir HCl concentrado (1 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar 0,36 g (93%) del compuesto del título. Una pequeña cantidad de muestra se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA/agua al 0,1%, al 10-70%) para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,03 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 6,81 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,37 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H), 12,62 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 13,00 (s a, 1H). MS (ESI+) m/z 454,1 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 71

6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

El ejemplo 70k (0,2 g, 0,441 mmol) en etanol (10 ml) se trató con H₂SO₄ concentrado (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante una noche. Se separó el disolvente y el resto se repartió entre agua y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional varias veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar 0,19 g del compuesto del título. Una pequeña cantidad del producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar producto limpio para el análisis biológico. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30 (t, J = 7,17 Hz, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 4,26 (c, J=7,22 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,36 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 9,78 (s, 1H), 12,86 (s, 1H). (ESI+) m/z 482,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 72

N-etil-6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

Ejemplo 72a

cloruro de 6-metil-4-(5-(metilsulfonamido)-2-fenoxifenil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonilo

45 El ejemplo 72a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 13a, sustituyendo el ejemplo 10 por el ejemplo 70k, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 72b

N-etil-6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

El ejemplo 72b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 13b, sustituyendo el ejemplo 13a por el ejemplo 72a, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,12 (t, J = 7,17 Hz, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,23-3,30 (M, 2H), 3,49 (s, 3H), 6,81 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 8,34 (t, J = 5,34 Hz, 1H), 9,79 (s, 1H), 12,22 (s, 1H). (ESI+) m/z 481,1 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 73

6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

El ejemplo 73 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 13b, sustituyendo el ejemplo 13a por el ejemplo 72a, y la etilamina por disolución acuosa de hidróxido amónico, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,03 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 6,82 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,35 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 12,22 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 453,1 (M+H) $^+$.

10 Ejemplo 74

4-(5-amino-2-fenoxifenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxilato de etilo

15 Ejemplo 74a

4-amino-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona

Una mezcla de 4,6-dicloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (5,0 g, 27,9 mmol) e hidróxido amónico (55 ml, 1412 mmol) se calentó a 150°C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se separó el disolvente, y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluida con acetato de etilo en hexanos al 40% para dar 3,85 g (87%) del compuesto del título.

20 Ejemplo 74b

4-amino-6-cloro-5-iodo-2-metilpiridazin-3(2H)-ona

25 Una mezcla del ejemplo 74a (2,12 g, 13,3 mmol) y N-yodosuccinimida (5,38 g, 23,9 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 20-40% para dar 3,27 g (86%) del compuesto del título.

30 Ejemplo 74c

ácido 4-cloro-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[3,2-d]piridazina-2-carboxílico

35 Una mezcla del ejemplo 74b (0,59 g, 2,1 mmol), ácido pirúvico (0,546 g, 6,2 mmol), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (0,695 g, 6,2 mmol), y acetato de paladio(II) (0,046 g, 10% en moles) en dimetilformamida (8 ml) se desgasificó y se volvió a cargar con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción después se calentó a 105°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró en acetato de etilo en hexanos al 30% para dar 0,25 g (53%) del compuesto del título.

40 Ejemplo 74d

4-cloro-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[3,2-d]piridazina-2-carboxilato de etilo

45 El ejemplo 74c (0,45 g, 2,0 mmol) en etanol (15 ml) se trató con ácido sulfúrico concentrado (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron para dar 0,45 g (89%) del compuesto del título.

Ejemplo 74e

4-cloro-6-metil-7-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[3,2-d]piridazina-2-carboxilato de etilo

50 Una disolución del ejemplo 74d (0,41 g, 1,6 mmol) en dimetilformamida (15 ml) se trató con hidruro sódico al 60% (0,096 g, 2,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, y después se trató con

(2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0,40 g, 2,4 mmol). La mezcla de reacción después se agitó durante 2 horas. Se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20% para dar 0,50 g (81 %) del compuesto del título.

5 Ejemplo 74f

4-(2-fluoro-5-nitrofenil)-6-metil-7-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[3,2-d]piridazina-2-carboxilato de etilo

10 El ejemplo 74f se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 2a (Método B), sustituyendo el ejemplo 1e por el ejemplo 74e, para proporcionar el compuesto del título

Ejemplo 74g

6-metil-4-(5-nitro-2-fenoxifenil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[3,2-d]piridazina-2-carboxilato de etilo

15 Una mezcla del ejemplo 74f (0,26 g, 0,53 mmol), fenol (0,060 g, 0,64 mmol) y carbonato de cesio (0,21 g, 0,63 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se calentó a 110°C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron. Despues el residuo se trató con 15 ml de etanol y 1 ml de H₂SO₄ concentrado. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 40-80% para dar 0,14 g (61 %) del compuesto del título.

20 Ejemplo 74h

4-(5-amino-2-fenoxifenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxilato de etilo

25 El ejemplo 74h se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29b, sustituyendo el ejemplo 29a por el ejemplo 74g, y el acetato de etilo por etanol, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,29 (t, J=7,02 Hz, 3H), 3,61 (s, 3H), 4,28 (c, J=7,22 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,65 (d, J=7,33 Hz, 2H), 6,74 (dd, J=8,85, 2,75 Hz, 1H), 6,79 (t, J=2,75 Hz, 1H), 6,87 (d, J=7,32 Hz, 1H), 6,91-6,93 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 2H), 13,37 (s a, 1H). MS (ESI+) m/z 405,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 75

30 4-[5-(etilamino)-2-fenoxifenil]-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxilato de etilo

El ejemplo 75 se obtuvo como un subproducto de la preparación del ejemplo 74h ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,19 (t, J=7,17 Hz, 3H), 1,30 (t, J=7,02 Hz, 3H), 3,03-3,08 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,29 (c, J=7,02 Hz, 2H), 5,71 (t, J=5,19 Hz, 1H), 6,65 (d, J=7,63 Hz, 2H), 6,72-6,74 (m, 2H), 6,87 (t, J=7,32 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,99 (d, J=9,16 Hz, 1H), 7,13-7,17 (m, 2H), 13,47 (s a, 1H). MS (ESI+) m/z 433,1 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 76

4-{5-[etil(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxilato de etilo

El ejemplo 76 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del ejemplo 4, sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 75, excepto por el uso de NaOH, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,07 (t, J=7,02 Hz, 3H), 1,30 (t, J= 7,17 Hz, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,67-3,72 (m, 5H), 4,23 (c, J=7,22 Hz, 2H), 6,93 (d, J=7,93 Hz, 2H), 6,99 (d, J= 2,14 Hz, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,85 (d, J=2,75 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 511,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 77

ácido 6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxílico

45 El ejemplo 77 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del ejemplo 4, sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 74h, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,04 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 6,39-6,40 (m, 1H), 6,81-6,83 (m, 2H), 6,93 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 7,14 (d, J= 8,85 Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,43 (d, J=2,75 Hz, 1H), 9,82 (s, 1H), 13,35 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 455,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 78

50 6-metil-4- {5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxamida

Ejemplo 78a

cloruro de 6-metil-4-(5-(metilsulfonamido)-2-fenoxifenil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carbonilo

El ejemplo 78a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 13a, sustituyendo el ejemplo 10 por el ejemplo 77, para proporcionar el compuesto del título.

5 Ejemplo 78b

6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxamida

El ejemplo 78b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 13b, sustituyendo el ejemplo 13a por el ejemplo 78a, y la etilamina por disolución acuosa de hidróxido amónico, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título.

10 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,03 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 6,85 (d, J=7,63 Hz, 2H), 6,99-7,04 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 12,95 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 454,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 79

6-metil-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxamida

15 El ejemplo 79 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 13b, sustituyendo el ejemplo 13a por el ejemplo 78a, y la etilamina por 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina, respectivamente, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,67-2,80 (m, 6H), 3,04 (s, 3H), 3,49 (a, 8 H), 3,67 (s, 3H), 6,82 (d, J=7,63 Hz, 2H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 2H), 8,50-8,52 (m, 1H), 9,85 (s, 1H), 13,03 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 580,2 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 80

N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il)-4-fenoxifenil]metanosulfonamida

Ejemplo 80a

(E)-4-amino-6-cloro-5-(2-etoxivinil)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona

25 El ejemplo 80a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 2a (Método B), sustituyendo el ejemplo 1e por el ejemplo 74b, y el ácido 2-fluoro-5-nitrofenilborónico por (E)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 80b

4-cloro-6-metil-1H-pirrolo[3,2-d]piridazin-7(6H)-ona

30 El ejemplo 80a (0,1 g, 0,435 mmol) en ácido acético (5 ml) se calentó a 90°C durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 0,071 g del compuesto del título.

Ejemplo 80c

4-cloro-6-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-d]piridazin-7(6H)-ona

El ejemplo 80c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 74e, sustituyendo el ejemplo 74c por el ejemplo 80b, para proporcionar el compuesto del título.

35 Ejemplo 80d

4-(2-fluoro-5-nitrofenil)-6-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo [3,2-d]piridazin-7(6H)-ona

El ejemplo 80d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 2a (Método B), sustituyendo el ejemplo 1e por el ejemplo 80c, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 80e

40 6-metil-4-(5-nitro-2-fenoxifenil)-1H-pirrolo[3,2-d]piridazin-7(6H)-ona

El ejemplo 80e se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 2b, sustituyendo el ejemplo 2a por el ejemplo 80d, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 80f

4-(5-amino-2-fenoxifenil)-6-metil-1H-pirrolo[3,2-d]piridazin-7(6H)-ona

El ejemplo 80f se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29b, sustituyendo el ejemplo 29a por el ejemplo 80e, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 80g

N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il)-4-fenoxifenil]metanosulfonamida

- 5 El ejemplo 80g se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del ejemplo 4, sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 80f, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,03 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 6,39-6,40 (m, 1H), 6,87 (d, J =7,63 Hz, 2H), 7,01 (t, J =7,48 Hz, 1H), 7,08 (d, J =8,54 Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,35 (dd, J =8,85, 2,75 Hz, 1H), 7,42-7,43 (m, 2H), 9,80 (s, 1H), 12,67 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 411,1 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 81

- 10 N-etil-6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxamida

El ejemplo 81 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 13b, sustituyendo el ejemplo 13a por el ejemplo 78a, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,12 (t, J =7,17 Hz, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,27-3,30 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 6,82-6,84 (m, 2H), 6,98-7,02 (m, 2H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,12 (d, J =9,16 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 2H), 8,44 (t, J =5,34 Hz, 1H), 9,83 (s, 1H), 12,97 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 482,1 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 82

6-metil-4-(2-fenoxifenil)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-d]piridazin-7-ona

- 20 El ejemplo 82 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 1f, sustituyendo el ejemplo 1e por el ejemplo 80b, excepto por el uso de carbonato potásico, seguido de purificación por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA al 0,1% en agua, al 10-100%), para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,70 (s, 3H), 6,36-6,37 (m, 1H), 6,91-6,93 (m, 2H), 7,02-7,07 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 3H), 7,41 (t, J =2,75 Hz, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,56 (dd, J =7,63, 1,83 Hz, 1H), 12,65 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 318,1 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 83

- 25 N-etil-N,6-dimetil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxamida
- El ejemplo 83 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 13b, sustituyendo el ejemplo 13a por el ejemplo 78a, y la etilamina por N-metiletanamina, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,07 (a, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,45 (a, 2H), 3,68 (s, 3H), 6,88 (d, J =7,93 Hz, 2H), 7,01 (t, J =7,32 Hz, 1H), 7,12 (d, J =8,85 Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,36 (dd, J =8,85, 2,75 Hz, 1H), 7,43 (d, J =2,75 Hz, 1H), 9,81 (s, 1H), 13,01 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 496,1 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 84

4-{4-[(etilsulfonil)amino]-2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenoxi}benzamida

- 35 A una mezcla del ejemplo 33b (50 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (0,043 g, 0,42 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió gota a gota cloruro de etanosulfonilo (0,072 g, 0,56 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron dioxano (4 ml) e hidróxido sódico (al 10% en p/v, 3 ml, 0,14 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se neutralizó con disolución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml) hasta un pH de 7. Se separó la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (sulfato magnésico anhídrico), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%, al 10-100%) para dar el compuesto del título (22 mg, 35%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 12,01 (s, 1 H) 9,86 (s, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,74 (d, J =8,82 Hz, 2 H) 7,42 (d, J =2,37 Hz, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 3 H) 7,18 (s, 1 H) 7,11 - 7,16 (m, 1 H) 6,83 (d, J =8,82 Hz, 2 H) 6,23 - 6,28 (m, 1 H) 3,47 (s, 3 H) 3,15 (c, J =7,35 Hz, 2 H) 1,21 - 1,29 (m, 3 H). MS (ESI+) m/z 467,2 ($M+\text{H}^+$).

- 45 Ejemplo 85

6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-fenoxifenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 85a

4-(metilsulfonil)-2-nitro-1-fenoxibenceno

- 50 El ejemplo 85a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 2b, sustituyendo el ejemplo 2a por 1-fluoro-4-(metilsulfonil)-2-nitrobenceno, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 85b

5-(metilsulfonil)-2-fenoxianilina

El ejemplo 85b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29b, sustituyendo el ejemplo 29a por el 85a, para proporcionar el compuesto del título.

5 Ejemplo 85c

2-yodo-4-(metilsulfonil)-1-fenoxibenceno

El ejemplo 85b (0,27 g, 1,025 mmol) en dioxano (1 ml) se trató con HCl concentrado (6 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos. A esta disolución se añadió nitrito sódico (0,085 g, 1,23 mmol) en agua (1 ml). La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora más. A esta disolución se añadió yoduro potásico (0,34 g, 1,051 mmol) en agua (2 ml). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 10-30% para dar 0,28 g del producto del título.

15 Ejemplo 85d

6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-fenoxifenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 85d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 1f, sustituyendo ejemplo 1e por el ejemplo 85c, y el ácido 2-fenoxifenilborónico por el ejemplo 6a, seguido de purificación por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo/TFA al 0,1% en agua, al 10-100%), para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,26 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 6,29-6,30 (m, 1H), 7,03 (d, J=8,54 Hz, 1H), 7,11 (d, J=7,63 Hz, 2H), 7,20 (t, J=7,32 Hz, 1H), 7,30 (t, J=2,75 Hz, 1H), 7,40-7,44 (m, 3H), 7,88 (dd, J=8,54, 2,44 Hz, 1H), 8,00 (d, J=2,44 Hz, 1H), 12,07 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 395,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 86

5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)piridina-3-sulfonamida

25 Ejemplo 86a

5-bromo-6-cloropiridina-3-sulfonamida

El cloruro de 5-bromo-6-cloropiridina-3-sulfonilo (8,2 g) en metanol (20 ml) se enfrió a 0°C. A esta disolución se añadió NH₃ 7 N en metanol (80 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se separó a baja temperatura, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El sólido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para dar 4,2 g del producto limpio.

Ejemplo 86b

5-bromo-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)piridina-3-sulfonamida

35 El ejemplo 86b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29a, sustituyendo el ejemplo 2a por el 86a, y el tetrahidro-2H-piran-4-ol por tetrahidrofuran-3-ol, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 86c

5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)piridina-3-sulfonamida

40 El ejemplo 86c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 1f, sustituyendo el ejemplo 1e por el 86b, y el ácido 2-fenoxifenilborónico por el ejemplo 6a, seguido de purificación por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA al 0,1% en agua, al 10-100%), para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,91-1,97 (m, 1H), 2,18-2,25 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,66-3,76 (m, 3H), 3,92-3,95 (m, 1H), 5,63-5,66 (m, 1H), 6,19-6,21 (m, 1H), 7,34 (t, J=2,75 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 8,14 (d, J=2,44 Hz, 1H), 8,54 (d, J=2,44 Hz, 1H), 12,11 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 391,1 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 87

N-metil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)piridina-3-sulfonamida

El ejemplo 87 se obtuvo como un subproducto de la preparación del ejemplo 86c. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,93-1,98 (m, 1H), 2,17-2,24 (m, 1H), 2,48 (d, J = 5,19 Hz, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,67-3,78 (m, 3H), 3,91-3,94 (m, 1H), 5,65-5,67 (m, 1H), 6,19 (t, J =2,29 Hz, 1H), 7,33 (t, J =2,75 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,55 (c, J =4,88 Hz, 1H), 8,06 (d, J =2,44 Hz, 1H), 8,51 (d, J =2,44 Hz, 1H), 12,13 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 405,1 ($M+H$)⁺.

5 Ejemplo 88

6-metil-4-(2-fenoxifenil)-2-fenil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona 4-bromo-2-iodo-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

Ejemplo 88a

A una disolución enfriada (-78°C, baño de hielo seco/acetona) del ejemplo 1e (0,2 g, 0,525 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se añadió una disolución recién preparada de di-isopropilamiduro de litio (1,2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 45 minutos. Se añadió una disolución de yodo (0,054 ml, 1,049 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) a -78°C. Se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó por la adición de disolución acuosa saturada de tiosulfato sódico (20 ml). La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ anhídrico, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexano al 1-100%). El material recuperado se purificó más por HPLC de fase inversa (C18, acetonitrilo en TFA al 0,1%/agua, al 10-100%) para dar el compuesto del título (55 mg, 21%).

20 Ejemplo 88b

4-bromo-6-metil-2-fenil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

Una mezcla del ejemplo 88a (0,1g, 0,197 mmol), ácido fenilborónico (0,024 g, 0,197 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,011g, 0,0096 mmol), y hidrogenocarbonato sódico (0,041 g, 0,493 mmol) en dimetilformamida (2 ml) y agua (0,6 ml) se calentó a 85°C durante 4 horas. Despues de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo.

25 La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% para dar 0,084 g del compuesto del título.

Ejemplo 88c

6-metil-4-(2-fenoxifenil)-2-fenil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

30 El ejemplo 88c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 1f, sustituyendo el ejemplo 1e por el 88b, seguido de purificación por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA al 0,1% en agua, al 10-100%), para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,53 (s, 3H), 6,67 (d, J =1,22 Hz, 1H), 6,93 (d, J =7,63 Hz, 2H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 5H), 7,36-7,43 (m, 3H), 7,56 (dd, J =7,48, 1,68 Hz, 1H), 7,89 (d, J =7,32 Hz, 1H), 12,31 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 393,3 ($M+H$)⁺.

35 Ejemplo 89

N-(3-[2-(hidroximetil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-4-fenoxifenil)metanosulfonamida

El ejemplo 89 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 20b, sustituyendo el ejemplo 20a por el ejemplo 71, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,02 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,19 (d, J =1,83 Hz, 1H), 6,82 (d, J =7,63 Hz, 2H), 6,99 (t, J =7,32 Hz, 1H), 7,05 (d, J =8,85 Hz, 1H), 7,21-7,27 (m, 4H), 7,38 (d, J =2,75 Hz, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,60 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 440,1 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 90

N-[4-(4-cianofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

Ejemplo 90a

4-(2-bromo-4-nitrofenoxi)benzonitrilo

45 El ejemplo 90a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 7a, sustituyendo el fenol por 4-hidroxibenzonitrilo, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 90b

4-(4-amino-2-bromofenoxy)benzonitrilo

En una botella de presión de acero inoxidable de 250 ml se añadieron el ejemplo 90a (3,21 g, 10,1 mmol), óxido de platino (IV) (0,642 g, 2,83 mmol) y tetrahidrofurano (70 ml) bajo una corriente de nitrógeno. El matraz de reacción se cargó con hidrógeno a 2,1 kg/cm² (30 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se filtró a través de una membrana de nílon. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos 1:1) para proporcionar el compuesto del título (1,75 g, 60% de rendimiento).

5 Ejemplo 90c

4-(4-amino-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)benzonitrilo

Una mezcla del ejemplo 90b (1,75 g, 6,05 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,07 g, 12,1 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamanto (0,159 g, 0,545 mmol), acetato potásico (1,31 g, 13,3 mmol) y tris(dibencildenacetona)dipaladio(0) (0,166 g, 0,182 mmol) en dioxano (30 ml) se desgasificó y se volvió a cargar con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 20 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, 98% de rendimiento).

10 Ejemplo 90d

4-(4-amino-2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenoxi)benzonitrilo

El ejemplo 90d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 1f, sustituyendo el ácido 2-fenoxifenilborónico por el ejemplo 90c, con purificación por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA al 0,1% en agua, al 10-100%), para proporcionar el compuesto del título.

15 Ejemplo 90e

N-[4-(4-cianofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

El ejemplo 90e se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4, Método A, sustituyendo el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de etanosulfonilo, y el ejemplo 3 por el ejemplo 90d, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,01 - 12,05 (m, 1 H) 9,94 (s, 1 H) 7,62 - 7,69 (m, 2 H) 7,43 (d, *J* = 2,75 Hz, 1 H) 7,21 - 7,33 (m, 4 H) 6,86 - 6,93 (m, 2 H) 6,22 (dd, *J* = 2,75, 2,14 Hz, 1 H) 3,46 (s, 3 H) 3,16 (c, *J* = 7,32 Hz, 2 H) 1,25 (t, *J* = 7,32 Hz, 3 H). MS (ESI+) m/z 449,1 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 91

2-fluoro-N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]etanosulfonamida

25 Ejemplo 91a

6-metil-4-(5-nitro-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 91a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29a, sustituyendo el tetrahidro-2H-piran-4-ol por tetrahidrofuran-3-ol, para proporcionar el compuesto del título.

30 Ejemplo 91b

4-(5-amino-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 91b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29b, sustituyendo el ejemplo 29a por el ejemplo 91a, para proporcionar el compuesto del título.

35 Ejemplo 91c

2-fluoro-N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]etanosulfonamida

40 A una mezcla del ejemplo 91b (80,0 mg, 0,246 mmol) y trietilamina (74,6 mg, 0,738 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió gota a gota cloruro de 2-fluoroetanosulfonilo (144 mg, 0,984 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con disolución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (sulfato magnésico anhidro), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA/agua al 0,1%, al 10-80%) para proporcionar el compuesto del título (7,0 mg, 6,5% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) ppm 11,54 (s a, 1H), 7,45 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H) 6,67 (dd, *J* = 3,1, 8,8 Hz, 1H), 6,40 (dd, *J* = 2,0, 2,7 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,85-3,62 (m, 8H), 2,97 (s a, 1H), 2,24-1,85 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 436,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 92

N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]propano-1-sulfonamida

El ejemplo 92 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4, (Método A), sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 91b y sustituyendo el cloruro de metanosulfonilo por el cloruro de propano-1-sulfonilo, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) ppm 10,63 (s a, 1H), 7,25 (m, 3H), 6,90 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,46 6,35 (m, 2H), 4,88 (s a, 1H), 4,01 3,66 (m, 7H), 3,12 3,03 (m, 2H), 2,2 (s a, 1 H), 2,19 1,80 (m, 4H), 1,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 432,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 93

N-[4-(4-cianofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]propano-1-sulfonamida

10 El ejemplo 93 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4, (Método A), sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 33b y sustituyendo el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de propano-1-sulfonilo, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6). ppm 12,03 (s a, 1H), 9,91 (s, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,32-7,17 (m, 4H), 6,93-6,86 (m, 2H), 6,22 (dd, $J = 2,8, 1,9$ Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,18-3,09 (m, 2H), 1,92-1,65 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 463,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15 Ejemplo 94

N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(2,4,6-trifluorofenoxi)fenil]propano-1-sulfonamida

Ejemplo 94a

6-metil-4-(5-nitro-2-(2,4,6-trifluorofenoxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

20 El ejemplo 94a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 2b, sustituyendo el fenol por 2,4,6-trifluorofenol, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 94b

4-(5-amino-2-(2,4,6-trifluorofenoxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 94b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 3, sustituyendo el ejemplo 2b por el ejemplo 94a, para proporcionar el compuesto del título.

25 Ejemplo 94c

N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(2,4,6-trifluorofenoxi)fenil]propano-1-sulfonamida

El ejemplo 94c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4, (Método A), sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 94b y sustituyendo el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de propano-1-sulfonilo, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 12,07 (s a, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,44 7,33 (m, 2H), 7,33 7,28 (m, 3H), 7,14 (dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,24 6,19 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,11 3,02 (m, 2H), 1,78 1,62 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 492,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 95

3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibencenosulfonamida

Ejemplo 95a

35 3-nitro-4-fenoxibencenosulfonamida

Fenol (1,282 g, 13,63 mmol) en dimetilformamida (20 ml) se trató con hidruro sódico al 60% (0,545 g, 13,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. A esta disolución se añadió 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (0,75 g, 3,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se neutralizó con HCl al 10% y se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos 1:1) en gel de sílice para dar 0,96 g del producto del título.

Ejemplo 95b

3-amino-4-fenoxibencenosulfonamida

45 El ejemplo 95b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29b, sustituyendo el ejemplo 29a por el 95a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 95 c

3-yodo-4-fenoxibencenosulfonamida

El ejemplo 95c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 85c, sustituyendo el ejemplo 85b por el 95b, para proporcionar el compuesto del título.

5 Ejemplo 95d

3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibencenosulfonamida

Una mezcla del ejemplo 6a (0,086 g, 0,20 mmol), ejemplo 95c (0,083 g, 0,22 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,012 g, 5% en moles) y fluoruro de cesio (0,091 g, 0,6 mmol) en dimetoxietano (2 ml) y metanol (1 ml) se calentó en condiciones de microondas (110°C, 30 minutos). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA al 0,1%/agua, al 10-100%) para proporcionar el compuesto del título (48 mg, 61% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,08 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,14 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,36-7,39 (m, 5H), 7,16 (t, *J* = 7,48 Hz, 1H), 7,03-7,05 (m, 3H), 6,28 (t, *J* = 2,29 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 396,2 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 96

6-(ciclohexilamino)-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida

Ejemplo 96a

5-bromo-6-(ciclohexilamino)piridina-3-sulfonamida

Una mezcla del ejemplo 86a (0,136 g, 0,5 mmol) y ciclohexanamina (0,198 g, 2,0 mmol) en dioxano (2 ml) se calentó en condiciones de microondas (140°C, 1 hora). Se separó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos 3:2) en gel de sílice para dar 0,164 g del producto del título.

Ejemplo 96b

6-(ciclohexilamino)-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida

El ejemplo 96b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 96a, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 12,17 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,44 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,44 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 2,75 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (s a, 2H), 6,04 (t, *J* = 2,29 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 1,81-1,82 (m, 2H), 1,54-1,65 (m, 3H), 1,01-1,33 (m, 5H) MS (ESI+) m/z 402,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 97

30 6-(ciclohexilamino)-N-metil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida

El ejemplo 97 se aisló como un producto minoritario durante la preparación del ejemplo 96b. ¹H RMN (500 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 12,16 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,44 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,44 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 2,75 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (c, *J* = 4,88 Hz, 1H), 6,02 (t, *J* = 2,29 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* = 7,24 Hz, 1H), 3,99-4,05 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,42 (d, *J* = 4,88 Hz, 3H), 1,80-1,82 (m, 2H), 1,54-1,65 (m, 3H), 1,01-1,33 (m, 6H) MS (ESI+) m/z 416,1 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 98

N-metil-N'-(3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(2,4,6-trifluorofenoxy)fenil)sulfuric diamida

A una mezcla del ejemplo 94b (76,3 mg, 0,198 mmol) y trietilamina (60,1 mg, 0,594 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió gota a gota cloruro de metilsulfamoilo (103 mg, 0,792 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se mezcló con dioxano (5 ml) y disolución acuosa de hidróxido sódico 1 M (3 ml, 0,2 mmol) y se calentó a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se neutralizó con disolución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (sulfato magnésico anhídrico), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA al 0,1%/agua, al 10-80%) para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 11% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 12,04 (s a, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,43-7,32 (m, 6H), 7,32-7,16 (m, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,23 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,57 (s a, 3H), 2,35 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 479,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 99

N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]propano-1-sulfonamida

Ejemplo 99a

6-metil-4-(5-nitro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

A una disolución de tetrahidro-2H-piran-4-ol (231 mg, 2,265 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro sódico (181 mg, 4,53 mmol) en porciones. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió el ejemplo 2a (500 mg, 1,133 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 2 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de cloruro amónico (10 ml), se diluyó con disolución acuosa de cloruro sódico al 50% (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (75 ml, 2 X 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, metanol en diclorometano al 0,5-4%) para proporcionar el compuesto del título (220 mg, 52,6% de rendimiento).

Ejemplo 99b

4-(5-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 99b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29b, sustituyendo el ejemplo 29a por el ejemplo 99a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 99c

N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]propano-1-sulfonamida

El ejemplo 99c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4 (Método A), sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 99b y el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de propano-1-sulfonilo con la excepción de que la mezcla de reacción se agitó inicialmente durante 18 horas a temperatura ambiente y después se calentó a 50°C durante 1 hora en presencia de hidróxido sódico, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,24-7,33 (m, 3H), 7,14 (s, 2H), 6,19 (t, *J* = 2,37 Hz, 1H), 4,39-4,53 (m, 1H), 3,53-3,68 (m, 5H), 3,33-3,45 (m, 2H), 2,96-3,06 (m, 2H), 1,78-1,92 (m, 2H), 1,63-1,78 (m, 2H), 1,39-1,54 (m, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,46 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 446,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 100

2,2,2-trifluoro-N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]etanosulfonamida

A una disolución del ejemplo 99b (43,2 mg, 0,127 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo (0,015 ml, 0,140 mmol) y trietilamina (0,053 ml, 0,382 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, metanol en diclorometano al 0,5-5%) para proporcionar el compuesto del título (20,8 mg, 33,7% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,00 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 7,25-7,32 (m, 3H), 7,14-7,20 (m, 2H), 6,18-6,24 (m, 1H), 4,36-4,55 (m, 3H), 3,52-3,68 (m, 5H), 3,33-3,45 (m, 2H), 1,79-1,94 (m, 2H), 1,39-1,57 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 486,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 101

N-4-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

Ejemplo 101a

4-(2-(4,4-difluorociclohexiloxi)-5-nitrofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 101a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 99a, sustituyendo el tetrahidro-2H-piran-4-ol por 4,4-difluorociclohexanol, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 101b

4-(5-amino-2-(4,4-difluorociclohexiloxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 101b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29b, sustituyendo el ejemplo 29a por el ejemplo 101a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 101c

N-4-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

El ejemplo 101c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4 (Método A), sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 101b y el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de etanosulfonilo con la excepción de que la mezcla de reacción se agitó inicialmente durante 18 horas a temperatura ambiente y después

se calentó a 50°C durante 1 hora en presencia de hidróxido sódico para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,02 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,24-7,34 (m, $J = 4,36$ Hz, 3H), 7,17 (s, 2H), 6,15-6,23 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,49-3,61 (m, 3H), 3,05 (c, $J = 7,27$ Hz, 2H), 1,62-1,88 (m, 8H), 1,22 (t, $J = 7,34$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 466,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5 Ejemplo 102

N-4-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]propano-1-sulfonamida

El ejemplo 102 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4 (Método A), sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 101b y el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de propano-1-sulfonilo con la excepción de que la mezcla de reacción se agitó inicialmente durante 18 horas a temperatura ambiente y después se calentó a 50°C durante 1 hora en presencia de hidróxido sódico, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,02 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,25-7,31 (m, 3H), 7,17 (s, 2H), 6,14-6,22 (m, 1H), 4,44-4,56 (m, $J = 2,78$ Hz, 1H), 3,51-3,57 (m, 3H), 2,96-3,08 (m, 2H), 1,61-1,89 (m, 10H), 0,95 (t, $J = 7,54$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 480,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 103

15 N-4-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetanosulfonamida

El ejemplo 103 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 100, sustituyendo el ejemplo 99b por el ejemplo 101b, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,00 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,25-7,32 (m, 3H), 7,19 (s, 2H), 6,17-6,24 (m, 1H), 4,36-4,60 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 1,60-1,88 (m, $J = 4,07$ Hz, 8H). MS (ESI+) m/z 520,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 104

diamida N-4-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N'-metilsulfúrica

25 El ejemplo 104 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 100, sustituyendo el ejemplo 99b por el ejemplo 101b y el cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo por cloruro de metilsulfamoilo, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,98 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,21-7,30 (m, 3H), 7,06-7,17 (m, 3H), 6,15-6,24 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,59-1,86 (m, 8H). MS (ESI+) m/z 467,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 105

N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-oxi)fenil]etanosulfonamida

30 Ejemplo 105a

6-metil-4-(5-nitro-2-(tetrahidro-2H-piran-3-oxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 105a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 99a, sustituyendo el tetrahidro-2H-piran-4-ol por tetrahidro-2H-piran-3-ol, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 105b

35 4-(5-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-3-oxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 105b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29b, sustituyendo el ejemplo 29a por el ejemplo 105a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 105c

N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-oxi)fenil]etanosulfonamida

40 El ejemplo 105c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4 (Método A), sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 105b y el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de etanosulfonilo, con la excepción de que la mezcla de reacción se agitó inicialmente durante 18 horas a temperatura ambiente y después se calentó a 50°C durante 1 hora en presencia de hidróxido sódico, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,02 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,09-7,17 (m, 2H), 6,23 (t, $J = 2,18$ Hz, 1H), 4,23-4,34 (m, 1H), 3,67 (dd, $J = 11,70, 2,58$ Hz, 1H), 3,37-3,59 (m, 6H), 3,04 (c, $J = 7,54$ Hz, 2H), 1,85-2,00 (m, 1H), 1,51-1,73 (m, 2H), 1,33-1,49 (m, 1H), 1,21 (t, $J = 7,34$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 432,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 106

N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)fenil]propano-1-sulfonamida

El ejemplo 106 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4 (Método A), sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 105b y el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de propano-1-sulfonilo con la excepción de que la mezcla de reacción se agitó inicialmente durante 18 horas a temperatura ambiente y después 5 se calentó a 50°C durante 1 hora en presencia de hidróxido sódico, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,02 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,12 (s, 2H), 6,23 (t, J = 2,18 Hz, 1H), 4,22-4,34 (m, 1H), 3,67 (dd, J = 11,50, 2,78 Hz, 1H), 3,36-3,59 (m, 6H), 2,96-3,07 (m, 2H), 1,85-1,99 (m, 1H), 1,52-1,79 (m, 4H), 1,32-1,50 (m, 1H), 0,95 (t, J = 7,54 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 446,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 107

10 2,2,2-trifluoro-N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)fenil]etanosulfonamida

El ejemplo 107 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 100, sustituyendo 15 el ejemplo 99b por el ejemplo 105b, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,02 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,12-7,18 (m, J = 1,59 Hz, 2H), 6,26 (t, J = 2,38 Hz, 1H), 4,43 (c, J = 9,92 Hz, 2H), 4,27-4,36 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 11,50, 2,38 Hz, 1H), 3,39-3,59 (m, 6H), 1,86-2,01 (m, 1H), 1,53-1,73 (m, 2H), 1,36-1,49 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 486,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 108

N-metil-N'-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)fenil]sulfuric diamida

El ejemplo 108 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 100, sustituyendo 20 el ejemplo 99b por el ejemplo 105b y el cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo por cloruro de metilsulfamoilo, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,99 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26-7,30 (m, J = 2,54, 2,54 Hz, 2H), 7,05-7,13 (m, 3H), 6,22-6,27 (m, 1H), 4,16-4,27 (m, 1H), 3,65 (dd, J = 11,53, 2,37 Hz, 1H), 3,37-3,59 (m, 6H), 2,50-2,53 (m, J = 1,70 Hz, 3H), 1,84-1,96 (m, 1H), 1,50-1,71 (m, 2H), 1,35-1,47 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 433,1 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 109

N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]etanosulfonamida

El ejemplo 109 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4 (Método A), sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 99b y el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de etanosulfonilo con la excepción de que la mezcla de reacción se agitó inicialmente durante 18 horas a temperatura ambiente y después 30 se calentó a 50°C durante 1 hora en presencia de hidróxido sódico, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,24-7,33 (m, 3H), 7,14 (s, 2H), 6,19 (t, J = 2,37 Hz, 1H), 4,39-4,53 (m, 1H), 3,53-3,68 (m, 5H), 3,33-3,45 (m, 2H), 2,96-3,06 (m, 2H), 1,78-1,92 (m, 2H), 1,63-1,78 (m, 2H), 1,39-1,54 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,46 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 432,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 110

35 N,N-dimetil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)piridina-3-sulfonamida

Ejemplo 110a

5-bromo-6-cloro-N,N-dimetilpiridina-3-sulfonamida

El cloruro de 5-bromo-6-cloropiridina-3-sulfonilo (1,455 g, 5 mmol) en metanol (20 ml) se trató con dimetilamina 2,0 N (6,25 ml, 12,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se separó el 40 disolvente y el sólido se lavó con agua varias veces. Despues el sólido se purificó por cromatografía en gel de silice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 15% para dar 0,8 g del compuesto del título.

Ejemplo 110b

5-bromo-N,N-dimetil-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)piridina-3-sulfonamida

El ejemplo 110b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29a, sustituyendo el ejemplo 2a por el 110a, y el tetrahidro-2H-piran-4-ol por tetrahidrofuran-3-ol, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 110c

N,N-dimetil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)piridina-3-sulfonamida

El ejemplo 110c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 110b, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,11 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 6,17 (t, J = 2,29 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 10,38, 4,58 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 10,07 Hz, 1H), 3,68-3,72 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,69 (s, 6H), 2,54-2,56 (m, 5H), 2,17-2,24 (m, 1H), 1,94-1,98 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 419,2 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 111

5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(fenilamino)piridina-3-sulfonamida

Ejemplo 111a

10 5-bromo-6-(fenilamino)piridina-3-sulfonamida

Una mezcla del ejemplo 86a (0,136 g, 0,5 mmol), anilina (0,186 g, 2,0 mmol), e hidruro sódico al 60% (0,12 g, 3,0 mmol) en dioxano (2 ml) se agitó y se calentó a 60°C durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se neutralizó con HCl al 10% y se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 2:3) para dar 0,095 g del producto del título.

Ejemplo 111b

5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(fenilamino)piridina-3-sulfonamida

20 El ejemplo 111b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c a por el ejemplo 111, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,17 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,24-7,31 (m, 5H), 6,99 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 6,04 (m, 1H), 3,58 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 396,2 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 112

25 N-metil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(fenilamino)piridina-3-sulfonamida

El ejemplo 112 se aisló como un producto minoritario durante la preparación del ejemplo 111b. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,17 (s, 1H), 8,44 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 3H), 7,00 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 6,04 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,46 (d, J = 4,88 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 410,2 ($M+\text{H}^+$).

30 Ejemplo 113

N-[4-(4-cianofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-2-fluoroetanosulfonamida

El ejemplo 33b (50 mg, 0,140 mmol) y trietilamina (42,6 mg, 0,421 mmol) se combinaron en diclorometano (4 ml). Se añadió gota a gota cloruro de 2-fluoroetanosulfonilo (82 mg, 0,561 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se extrajo con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se separó, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo/agua TFA al 0,1%, al 10-100%) para dar el compuesto del título (1,4 mg, 2% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6). ppm 11,98-11,92 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,25 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,82-6,70 (m, 4H), 6,24-6,13 (m, 1H), 4,19-4,09 (m, 2H), 3,70-3,62 (m, 2H) 3,45 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 467,1 ($M+\text{H}^+$).

40 Ejemplo 114

2-fluoro-N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(2,4,6-trifluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida

El ejemplo 114 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 91c, sustituyendo el ejemplo 91b por el ejemplo 94b, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6). ppm 12,00-11,94 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,63-6,47 (m, 2H), 6,22 (dd, J = 2,8, 2,0 Hz, 1H), 4,08 (c, J = 6,3, 5,7, 6,0 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,3, 6,0 Hz, 2H), 3,55 (s a, 3H). MS (ESI+) m/z 496,2 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 115

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]propano-1-sulfonamida

50 El ejemplo 115 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 27c, sustituyendo el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de propano-1-sulfonilo, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN

(300 MHz, DMSO-*d*₆). ppm 12,04 (s a, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,42-7,26 (m, 4H), 7,18 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,13-6,94 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,24 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,13-3,04 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 474,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 116

5 4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(pirimidin-2-il)benzamida

Una disolución del ejemplo 50b (24 mg, 0,06 mmol) en un vial de 4 ml se disolvió en tetrahidrofurano anhídrico (1,0 ml), seguido de la adición de 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (65 µl, 0,48 mmol). Este se cerró y se puso con agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Despues, se añadió una disolución de pirimidin-2-amina (9 mg, 0,09 mmol) en tetrahidrofurano anhídrico (0,3 ml), seguido de una disolución de 4-(dimetilamino)piridina (37 mg, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano anhídrico (0,5 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 16 horas, se enfrió y se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en DMSO/MeOH 1:1 y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo en TFA al 0,1% en agua, al 10-80%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O, Temp=25°C) δ ppm 8,73 (d, *J* = 4,88 Hz, 2 H) 8,09 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H) 7,95 (dd, *J* = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,42 - 7,48 (m, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,32 - 7,38 (m, 2 H) 7,27 (t, *J* = 4,88 Hz, 1 H) 7,11 - 7,17 (m, 1H) 6,90 (d, *J* = 8,85 Hz, 1 H) 6,32 (d, *J* = 2,75 Hz, 1 H) 3,60 (s, 3 H); (ESI) m/z 474 (M+H)⁺.

Ejemplo 117

4-(2,4-difluorofenoxy)-N-(2,6-dimetoxipirimidin-3-il)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida

El ejemplo 117 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 116, sustituyendo la pirimidin-2-amina por el hidrocloruro de la 2,6-dimetoxipirimidin-3-amina, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O, Temp=25°C) δ ppm 8,08 (d, *J* = 1,53 Hz, 1 H) 7,94 (dd, *J* = 8,85, 2,14 Hz, 1 H) 7,74 - 7,78 (m, 1 H) 7,40 - 7,47 (m, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 7,09 - 7,15 (m, 1 H) 6,91 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 6,43 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H) 6,29 (d, *J* = 2,75 Hz, 1 H) 3,88 (d, *J* = 9,46 Hz, 6 H) 3,60 (s, 3 H); (ESI) m/z 533 (M+H)⁺.

Ejemplo 118

25 4-(2,4-difluorofenoxy)-N-(1H-indazol-6-il)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida

El ejemplo 118 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 116, sustituyendo la pirimidin-2-amina por 1H-indazol-6-amina, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O, Temp=25°C) δ ppm 8,22 (s, 1 H) 8,12 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 7,97 (dd, *J* = 8,54, 2,44 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 7,42 - 7,48 (m, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,30 - 7,38 (m, 3 H) 7,11 - 7,16 (m, 1 H) 6,93 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 6,31 (d, *J* = 2,75 Hz, 1 H) 3,61 (s, 3 H); (ESI) m/z 512 (M+H)⁺.

Ejemplo 119

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-{[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 119 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 116, sustituyendo la pirimidin-2-amina por piperazin-1-il(pirrolidin-1-il)metanona, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O, Temp=25°C) δ ppm 7,51 (d, *J* = 2,14 Hz, 1 H) 7,39 - 7,46 (m, 2 H) 7,35 (s, 1 H) 7,32 - 7,34 (m, *J* = 2,90, 2,90 Hz, 1 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 6,87 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 6,28 (d, *J* = 2,75 Hz, 1 H) 3,59-3,71 (m, 1 H) 3,56 - 3,58 (m, 4 H) 3,40 - 3,55 (m, 2 H) 3,18 - 3,33 (m, *J* = 6,41, 6,41 Hz, 8 H) 1,75 (t, *J* = 6,26 Hz, 4 H); (ESI) m/z 562 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 120

4-(2,4-difluorofenoxy)-N-[4-(dimetilamino)fenil]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida

El ejemplo 120 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 116, sustituyendo la pirimidin-2-amina por N¹,N¹-dimetilbenceno-1,4-diamina, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O, Temp=25°C) δ ppm 8,09 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H) 7,94 (dd, *J* = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J* = 9,16 Hz, 2 H) 7,41 - 7,47 (m, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 7,26 (d, *J* = 8,85 Hz, 2 H) 7,10 - 7,16 (m, 1 H) 6,92 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 6,29 (d, *J* = 3,05 Hz, 1 H) 3,60 (s, 3 H) 3,06 (s, 6 H); (ESI) m/z 515 (M+H)⁺.

Ejemplo 121

4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(piridin-4-ilmetil)benzamida

50 El ejemplo 121 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 116, sustituyendo la pirimidin-2-amina por piridin-4-ilmetanamina, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O, Temp=25°C) δ ppm 8,79 (d, *J* = 6,41 Hz, 2 H) 8,05 (d, *J* = 2,14 Hz, 1 H) 7,87 - 7,96 (m, 3

H) 7,41 - 7,47 (m, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 3 H) 7,09 - 7,16 (m, 1 H) 6,91 (d, $J = 8,54$ Hz, 1 H) 6,28 (d, $J = 2,75$ Hz, 1 H) 4,73 (s, 2 H) 3,59 (s, 3 H); (ESI) m/z 487 (M+H)⁺.

Ejemplo 122

4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]benzamida

5 El ejemplo 122 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 116, sustituyendo la pirimidin-2-amina por 1-(2-aminoetil)pirrolidin-2-ona, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O, Temp=25°C) δ ppm 7,91 (d, $J = 2,44$ Hz, 1 H) 7,77 (dd, $J = 8,70, 2,29$ Hz, 1 H) 7,38 - 7,47 (m, 1 H) 7,32 - 7,36 (m, 2 H) 7,26 - 7,31 (m, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 6,86 (d, $J = 8,54$ Hz, 1 H) 6,27 (d, $J = 2,75$ Hz, 1 H) 3,59 (s, 3 H) 3,33 - 3,46 (m, 6 H) 2,19 (t, $J = 8,09$ Hz, 2 H) 1,86 - 1,95 (m, 2 H); (ESI) m/z 507 (M+H)⁺.

Ejemplo 123

4-(2,4-difluorofenoxy)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida

El ejemplo 123 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 116, sustituyendo la pirimidin-2-amina por 1-amino-2-metilpropan-2-ol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O, Temp=25°C) δ ppm 7,98 (d, $J = 2,14$ Hz, 1 H) 7,85 (dd, $J = 8,70, 2,29$ Hz, 1 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,32 (d, $J = 3,05$ Hz, 1 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 6,86 (d, $J = 8,54$ Hz, 1 H) 6,26 (d, $J = 2,75$ Hz, 1 H) 3,58 - 3,60 (m, 3 H) 3,27 (s, 2 H) 1,11 (s, 6 H); (ESI) m/z 468 (M+H)⁺.

Ejemplo 124

4-(2,4-difluorofenoxy)-N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida

20 El ejemplo 124 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 116, sustituyendo la pirimidin-2-amina por 2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etanamina, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O, Temp=25°C) δ ppm 7,93 (d, $J = 2,14$ Hz, 1 H) 7,83 (dd, $J = 8,54, 2,14$ Hz, 1 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,30 - 7,33 (m, 2 H) 7,26 - 7,30 (m, 1 H) 7,24 (d, $J = 8,85$ Hz, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 7,03 (d, $J = 2,44$ Hz, 1 H) 6,86 (d, $J = 8,54$ Hz, 1 H) 6,72 (dd, $J = 8,85, 2,44$ Hz, 1 H) 6,24 (d, $J = 2,75$ Hz, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,59 (s, 3 H) 3,53 (t, $J = 7,32$ Hz, 2 H) 2,92 (t, $J = 7,32$ Hz, 2 H); (ESI) m/z 569 (M+H)⁺.

Ejemplo 125

N-(3,4-difluorobencil)-4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida

30 El ejemplo 125 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 116, sustituyendo la pirimidin-2-amina por (3,4-difluorofenil)metanamina, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O, Temp=25°C) δ ppm 8,00 (d, $J = 2,14$ Hz, 1 H) 7,87 (dd, $J = 8,54, 2,14$ Hz, 1 H) 7,26 - 7,46 (m, 6 H) 7,15 - 7,20 (m, 1 H) 7,08 - 7,13 (m, 1 H) 6,88 (d, $J = 8,54$ Hz, 1 H) 6,26 (d, $J = 2,75$ Hz, 1 H) 4,45 (s, 2 H) 3,58 (s, 3 H); (ESI) m/z 522 (M+H)⁺.

Ejemplo 126

4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]benzamida

35 El ejemplo 126 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 116, sustituyendo la pirimidin-2-amina por (4-(trifluorometoxi)fenil)metanamina, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O, Temp=25°C) ppm 8,01 (d, $J = 2,44$ Hz, 1 H) 7,88 (dd, $J = 8,54, 2,14$ Hz, 1 H) 7,39 - 7,47 (m, 3 H) 7,35 (s, 1 H) 7,26 - 7,34 (m, 4 H) 7,08 - 7,14 (m, 1 H) 6,88 (d, $J = 8,54$ Hz, 1 H) 6,26 (d, $J = 2,75$ Hz, 1 H) 4,50 (s, 2 H) 3,58 (s, 3 H); (ESI) m/z 570 (M+H)⁺.

Ejemplo 127

2-{4-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzoil]piperazin-1-il}-N,N-dimetilacetamida

45 El ejemplo 127 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 116, sustituyendo la pirimidin-2-amina por N,N-dimetil-2-(piperazin-1-il)acetamida, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O, Temp=25°C) ppm 7,56 (d, $J = 2,14$ Hz, 1 H) 7,40 - 7,48 (m, 2 H) 7,35 (s, 1 H) 7,33 (d, $J = 2,75$ Hz, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 1 H) 7,08 - 7,13 (m, 1 H) 6,88 (d, $J = 8,24$ Hz, 1 H) 6,28 (d, $J = 2,75$ Hz, 1 H) 4,26 (s, 2 H) 2,99 - 3,71 (m, 11 H) 2,92 (d, $J = 5,49$ Hz, 6 H); (ESI) m/z 550 (M+H)⁺.

Ejemplo 128

4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida

El ejemplo 128 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 116, sustituyendo la pirimidin-2-amina por piridin-3-ilmetanamina, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 /D₂O, Temp=25°C) ppm 8,78 (s, 1 H) 8,72 (d, J = 5,19 Hz, 1 H) 8,36 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 8,01 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,85 - 7,92 (m, 2 H) 7,40 - 7,46 (m, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,33 (t, J = 3,36 Hz, 1 H) 7,27 - 7,31 (m, 1 H) 7,09 - 7,14 (m, 1 H) 6,89 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,26 (d, 1 H) 4,63 (s, 2 H) 3,59 (s, 3 H); (ESI) m/z 487 (M+H)⁺.

Ejemplo 129

4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(piridin-2-ilmetil)benzamida

El ejemplo 129 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 116, sustituyendo la pirimidin-2-amina por piridin-2-ilmetanamina, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 /D₂O, Temp=25°C) ppm 8,68 (d, J = 5,49 Hz, 1 H) 8,23 - 8,29 (m, 1 H) 8,04 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 7,90 (dd, J = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,69 - 7,73 (m, 1 H) 7,39 - 7,47 (m, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,33 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 1 H) 7,09 - 7,15 (m, 1 H) 6,90 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 6,27 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 4,73 (s, 2 H) 3,59 (s, 3 H); (ESI) m/z 487 (M+H)⁺.

Ejemplo 130

15 4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(3,4,5-trimetoxibencil)benzamida

El ejemplo 130 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 116, sustituyendo la pirimidin-2-amina por (3,4,5-trimetoxifenil)metanamina, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 /D₂O, Temp=25°C) ppm 8,00 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,87 (dd, J = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,32 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 7,26 - 7,31 (m, 1 H) 7,11 (m, 1 H) 6,87 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,66 (s, 2 H) 6,26 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 4,41 (s, 2 H) 3,75 (s, 6 H) 3,63 (s, 3 H) 3,58 (s, 3 H); (ESI) m/z 576 (M+H)⁺.

Ejemplo 131

4-(2,4-difluorofenoxy)-N-[2-(dimetilamino)ethyl]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida

25 El ejemplo 131 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 116, sustituyendo la pirimidin-2-amina por N¹,N¹-dimetiletilano-1,2-diamina, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 /D₂O, Temp=25°C) ppm 7,97 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,85 (dd, J = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,39 - 7,46 (m, 1 H) 7,31 - 7,35 (m, 2 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,09 - 7,15 (m, 1 H) 6,90 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 6,25 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 3,62 (t, J = 5,95 Hz, 2 H) 3,59 (s, 3 H) 3,26 (t, J = 5,95 Hz, 2 H) 2,84 (s, 6 H); (ESI) m/z 467 (M+H)⁺.

Ejemplo 132

30 N-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)ethyl]-4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida

35 El ejemplo 132 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 116, sustituyendo la pirimidin-2-amina por 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanamina, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 /D₂O, Temp=25°C) ppm 7,92 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,31 - 7,34 (m, 2 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,06 - 7,14 (m, 1 H) 6,80 - 6,87 (m, 3 H) 6,70 (d, J = 7,02 Hz, 1 H) 6,25 (d, J = 3,05 Hz, 1 H) 5,94 (s, 2 H) 3,59 (s, 3 H) 3,44 (t, J = 7,32 Hz, 2 H) 2,76 (t, J = 7,32 Hz, 2 H); (ESI) m/z 544 (M+H)⁺.

Ejemplo 133

4-(2,4-difluorofenoxy)-N-[2-(1H-indol-3-il)ethyl]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida

40 El ejemplo 133 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 116, sustituyendo la pirimidin-2-amina por 2-(1H-indol-3-il)etanamina, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 /D₂O, Temp=25°C) ppm 8,65 (t, J = 5,49 Hz, 1 H) 7,94 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,83 (dd, J = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,36 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,32 - 7,34 (m, 2 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,18 (s, 1 H) 7,05 - 7,13 (m, 2 H) 6,98 (t, J = 7,32 Hz, 1 H) 6,86 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,25 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 3,59 (s, 3 H) 3,48 - 3,58 (m, 2 H) 2,96 (t, J = 7,48 Hz, 2 H); (ESI) m/z 539 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 134

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-[[4-(furan-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil]fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

50 El ejemplo 134 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 116, sustituyendo la pirimidin-2-amina por furan-2-il(piperazin-1-il)metanona, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 /D₂O, Temp=25°C) ppm 7,82 (s, 1 H) 7,55 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,39 - 7,48 (m, 2 H) 7,25 - 7,37 (m, 3

H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 7,05 (d, J = 3,36 Hz, 1 H) 6,88 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 6,64 (dd, J = 3,36, 1,83 Hz, 1 H) 6,29 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 3,74 - 3,89 (m, 4 H) 3,41 - 3,70 (m, 7 H); (ESI) m/z 559 (M+H)⁺.

Ejemplo 135

5 {1-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzoil]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo

El ejemplo 135 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 116, sustituyendo la pirimidin-2-amina por piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O, Temp=25°C) ppm 7,45 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,36 - 7,44 (m, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,32 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,06 - 7,13 (m, 1 H) 6,86 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,27 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 4,31 (s, 1 H) 3,42 - 3,69 (m, 5 H) 2,85 - 3,24 (m, 2 H) 1,77 (s, 2 H) 1,21 - 1,47 (m, 11 H); (ESI) m/z 579 (M+H)⁺.

Ejemplo 136

4-{[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzoil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

15 El ejemplo 136 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 116, sustituyendo la pirimidin-2-amina por 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O, Temp=25°C) ppm 7,95 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,83 (dd, J = 8,54, 2,14 Hz, 1 H) 7,43 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 7,31 - 7,35 (m, 2 H) 7,24 - 7,51 (m, 1 H) 7,10 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 6,86 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,24 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 3,87 - 4,08 (m, 3 H) 3,58 (s, 3 H) 2,91 (d, J = 85,75 Hz, 2 H) 1,78 (d, 2 H) 1,34 - 1,45 (m, 11 H); (ESI) m/z 579 (M+H)⁺.

Ejemplo 137

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-{[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]carbonil}fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

25 El ejemplo 137 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 116, sustituyendo la pirimidin-2-amina por 1-(etilsulfonil)piperazina, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O, Temp=25°C) ppm 7,53 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,38 - 7,47 (m, 2 H) 7,35 (s, 1 H) 7,33 (d, J = 3,05 Hz, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 6,87 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,28 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 3,43 - 3,70 (m, 7 H) 3,25 (s, 4 H) 3,07 (c, J = 7,43 Hz, 2 H) 1,22 (t, J = 7,32 Hz, 3 H); (ESI) m/z 557 (M+H)⁺.

Ejemplo 138

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 138a

30 4-(2-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

Una mezcla del ejemplo 6a (0,642 g, 1,5 mmol), 2-bromo-1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno (0,380 g, 1,500 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (0,051 g, 0,176 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,041 g, 0,045 mmol), y fosfato potásico (0,796 g, 3,75 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2,500 ml) se desgasificó y se volvió a cargar con nitrógeno varias veces. La reacción se calentó a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 30% para dar el compuesto del título (0,63 g, 1,328 mmol, 89% de rendimiento).

Ejemplo 138b

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

45 Una mezcla del ejemplo 138a (0,05 g, 0,105 mmol), 2,4-difluorofenol (0,016 g, 0,126 mmol), y carbonato de cesio (0,069 g, 0,211 mmol) en DMSO (1 ml) se calentó a 120°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo en TFA al 0,1%/agua, al 10-80%) para dar el compuesto del título (0,036 g, 0,084 mmol, 79% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,10 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,40-7,56 (m, 3H), 7,31 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,28-6,30 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 431,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 139

4-[2-(4-clorobenzoil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 139 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por (2-bromofenil)(4-clorofenil)metanona, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,96 (s, 1H), 7,86-7,73 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 3H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,25-7,29 (m, 2H), 5,21 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,05-6,06 (m, 1H), 3,39 (s, 3H). MS (DCI+) m/z 363,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 140**4-{2-[(4-clorofenil)(hidroxi)methyl]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona**

Una mezcla del ejemplo 139 (0,05 g, 0,138 mmol) y tetrahidroborato sódico (2) (5,21 mg, 0,138 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se calentó a 60°C durante 3 horas. Se separó el disolvente y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo en TFA al 0,1%/agua, al 10-80%) para dar el compuesto del título (0,042 g, 0,115 mmol, 84% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,70 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,21-7,23 (m, 4H), 7,00 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,94 (t, J = 2,29 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,47 (s, 3H). MS (DCI+) m/z 365,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 141**N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(pirimidin-5-iloxi)fenil]etanosulfonamida****Ejemplo 141a****6-metil-4-(5-nitro-2-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona**

El ejemplo 141a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 2b, sustituyendo el fenol por pirimidin-5-ol, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 141b**4-(5-amino-2-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona**

El ejemplo 141b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 3, sustituyendo el ejemplo 2b por el ejemplo 141a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 141c**N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(pirimidin-5-iloxi)fenil]etanosulfonamida**

El ejemplo 141c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4 (Método A), sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 141b y sustituyendo el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de etanosulfonilo, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 12,03 (s a, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,40 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,31-7,22 (m, 4H), 6,25-6,20 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,17 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 462,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 142**N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]etanosulfonamida****Ejemplo 142a****6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-5-nitrofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona**

El ejemplo 142a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29a, sustituyendo el tetrahidro-2H-piran-4-ol por (1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 142b**4-(5-amino-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona**

El ejemplo 142b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 3, sustituyendo el ejemplo 2b por el ejemplo 142a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 142c**N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]etanosulfonamida**

El ejemplo 142c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4 (Método A), sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 142b y sustituyendo el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de

etanosulfonilo, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 12,01 (s a, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,32-7,14 (m, 6H), 6,20 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,10 (dd, J = 2,8, 1,9 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,04 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 442,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 143

- 5 N-[4-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

Ejemplo 143a

4-(2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-5-nitrofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

10 El ejemplo 143a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29a, sustituyendo el tetrahidro-2H-piran-4-ol por (1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metanol, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 143b

4-(5-amino-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

15 El ejemplo 143b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 3, sustituyendo el ejemplo 2b por el ejemplo 143a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 143c

N-[4-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

20 El ejemplo 143c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4 (Método A), sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 143b y sustituyendo cloruro de metanosulfonilo por cloruro de etanosulfonilo, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 12,04-11,99 (m, 1H), 9,57 (s, 1H), 7,29-7,13 (m, 5H), 6,12-6,07 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,04 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,21 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 456,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 144

- 25 N-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

Ejemplo 144a

6-metil-4-(2-(neopentiloxi)-5-nitrofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 144a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29a, sustituyendo el tetrahidro-2H-piran-4-ol por 2,2-dimetilpropan-1-ol, para proporcionar el compuesto del título.

- 30 Ejemplo 144b

4-(5-amino-2-(neopentiloxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 144b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 3, sustituyendo el ejemplo 2b por el ejemplo 144a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 144c

35 El ejemplo 144c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4 (Método A), sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 144b y sustituyendo el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de etanosulfonilo, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 12,00 (s, 1 H) 9,50 (s, 1 H) 7,26-7,33 (m, 3 H) 7,15 (dd, J = 2,71, 8,82 Hz, 1 H) 7,06 (d, J = 9,16 Hz, 1 H) 6,17-6,22 (m, 1 H) 3,59 (s, 2 H) 3,54 (s, 3 H) 3,03 (c, J = 7,23 Hz, 2 H) 1,21 (t, J = 7,29 Hz, 3 H) 0,84 (s, 9 H). MS (ESI+) m/z 416,5 ($\text{M}-\text{H}$)⁺.

- 40 Ejemplo 145

N-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

Ejemplo 145a

4-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-nitrofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

45 El ejemplo 145a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29a, sustituyendo el tetrahidro-2H-piran-4-ol por ciclopropilmetanol, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 145b

4-(5-amino-2-(ciclopropilmethoxy)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 145b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 3, sustituyendo el ejemplo 2b por el ejemplo 145a, para proporcionar el compuesto del título.

5 Ejemplo 145c

N-[4-(ciclopropilmethoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

El ejemplo 145c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4 (Método A), sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 145b y sustituyendo el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de

10 etanosulfonilo, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 12,02-11,97 (m, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,14 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,21-6,16 (m, 1H), 3,80 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,02 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,08 (m, 1H), 0,50-0,39 (m, 2H), 0,27 0,18 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 402,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 146

4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida

15 Ejemplo 146a

4-(2,4-difluorofenoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

Una disolución de 2,4-difluorofenol (5,39 g, 41,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (34,5 ml) se enfrió a 10°C y se trató en porciones con hidruro sódico (1,66 g, 41,4 mmol). Después de agitar 15 minutos, se añadió en porciones 4-fluoro-

20 3-nitrobencenosulfonamida (2,28 g, 10,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se diluyó en acetato de etilo y se inactivó con HCl 0,5 M a pH 6. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (3,24 g, 95%).

Ejemplo 146b

3-amino-4-(2,4-difluorofenoxi)bencenosulfonamida

25 El ejemplo 146a (3,24 g, 9,81 mmol), hierro (2,74 g, 49,1 mmol), y cloruro amónico (0,787 g, 14,72 mmol) se agitaron en una mezcla de tetrahidrofurano (21 ml), etanol (21 ml) y agua (7 ml) a 95°C durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (2,81 g, 95%).

30 Ejemplo 146c

4-(2,4-difluorofenoxi)-3-iodobencenosulfonamida

A una disolución del ejemplo 146b (2,8 g, 9,32 mmol) en dioxano (20 ml) a 0°C se añadió ácido clorhídrico concentrado (40 ml, 9,32 mmol). La mezcla se agitó 15 minutos y se añadió una disolución de nitrito sódico (0,772 g, 11,19 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C. Se añadió una disolución de yoduro potásico

35 (3,10 g, 18,7 mmol) en agua (10 ml) y se continuó agitando durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con disolución saturada de tiosulfato sódico, agua y disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en hexano al 0-60%) para proporcionar el compuesto del título (2,24 g, 58,4% de rendimiento).

40 Ejemplo 146d

4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida

Una suspensión del ejemplo 146c (111 mg, 0,270 mmol), ejemplo 6a (150 mg, 0,351 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (31,2 mg, 0,027 mmol) y fluoruro de cesio (123 mg, 0,810 mmol) en una mezcla de 1,2 dimetoxietano (4,6 ml) y metanol (2,3 ml) se calentó en condiciones de microondas a 150° C durante 5 minutos.

45 La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (75 ml) y disolución acuosa de cloruro sódico al 50% (75 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró. A una disolución del residuo en dioxano (4 ml) se añadió una disolución de hidróxido de litio hidrato (113 mg, 2,7 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla se calentó en condiciones de microondas a 120°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (75 ml) y agua (75 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, metanol en diclorometano

al 0,5-10%) para proporcionar el compuesto del título (74 mg, 63,5% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,09 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,82, 2,37 Hz, 1H), 7,43-7,53 (m, 1H), 7,28-7,40 (m, 5H), 7,08-7,18 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 432,2 ($M+\text{H}^+$)⁺.

Ejemplo 147

- 5 4-[2-(ciclohexilamino)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 147a

2-bromo-N-ciclohexil-4-(metilsulfonil)anilina

Una mezcla de 2-bromo-1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno (0,05 g, 0,198 mmol) y ciclohexanamina (0,059 g, 0,593 mmol) en dioxano (1 ml) en un vial se tapó y se calentó a 110°C durante tres días. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 40% para dar el compuesto del título (0,044 g, 0,132 mmol, 67,0% de rendimiento).

15 Ejemplo 147b

- 4-[2-(ciclohexilamino)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 147b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 147a, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,13 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,7, 2,29 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 6,00-6,01 (m, 1H), 4,83 (s a, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,35-3,44 (m, 1H), 1,84-1,87 (m, 2H), 1,53-1,62 (m, 3H), 1,27-1,37 (m, 2H), 1,03-1,12 (m, 3H). MS (APCI+) m/z 400,1 ($M+\text{H}^+$)⁺.

Ejemplo 148

4-[5-amino-2-(2,4-difluorofenoxy)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-d]piridazin-7-ona

Ejemplo 148a

25 El ejemplo 148a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 2b, sustituyendo el ejemplo 2a por 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenceno, y el fenol por 2,4-difluorofenol, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 148b

3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxy)anilina

30 El ejemplo 148b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 3, sustituyendo el ejemplo 2b por el ejemplo 148a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 148c

4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

35 El ejemplo 148c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6a, sustituyendo el ejemplo 1e por el ejemplo 148b, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 148d

4-[5-amino-2-(2,4-difluorofenoxy)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-d]piridazin-7-ona

40 El ejemplo 148d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 80b y el ejemplo 6a por el ejemplo 148c, respectivamente, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,69 (s, 1H), 7,44 (t, J = 2,59 Hz, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,16 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 6,97-7,02 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 3,37-6,39 (m, 1H), 3,70 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 369,4 ($M+\text{H}^+$)⁺.

Ejemplo 149

4-[2-(2-fluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

45 El ejemplo 149 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 2-fluorofenol, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz,

DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (dt, J = 7,7, 3,9 Hz, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 7,35 - 7,24 (m, 4H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 413(M+H)⁺.

Ejemplo 150

4-[2-(3-fluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- 5 El ejemplo 150 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 3-fluorofenol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,01 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,1, 3,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,34 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 26,2, 21,5, 8,3, 2,2 Hz, 3H), 6,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,27 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 413(M+H)⁺.

10 Ejemplo 151

4-[2-(4-fluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- El ejemplo 151 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 4-fluorofenol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 7,22 - 7,10 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,25 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 413(M+H)⁺.

Ejemplo 152

4-[2-(2-clorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- 20 El ejemplo 152 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 2-clorofenol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,02 (dd, J = 7,0, 1,6 Hz, 1H), 7,96 - 7,85 (m, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,33 - 7,21 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 429(M+H)⁺.

Ejemplo 153

25 4-[2-(3-clorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- El ejemplo 153 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 3-clorofenol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 - 7,88 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,35 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 10,2, 8,1 Hz, 1H), 7,08 - 6,93 (m, 1H), 6,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,27 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 429(M+H)⁺.

Ejemplo 154

4-[2-(4-clorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- 30 El ejemplo 154 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 4-clorofenol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,38 (m, 3H), 7,34 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 7,19 - 7,07 (m, 3H), 6,29 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 429(M+H)⁺.

Ejemplo 155

3-[2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(metilsulfonil)fenoxi]benzonitrilo

- 40 El ejemplo 155 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 3-cianofenol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 1H), 7,68 - 7,49 (m, 3H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,28 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 420(M+H)⁺.

Ejemplo 156

45 4-[2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(metilsulfonil)fenoxi]benzonitrilo

- El ejemplo 156 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 4-cianofenol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,38 (t, J = 4,3 Hz, 2H),

7,33 (t, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,17 - 7,03 (m, 2H), 6,25 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,29 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 420(M+H)⁺.

Ejemplo 157

6-metil-4- {5-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

5 El ejemplo 157 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 3-trifluorometilfenol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 8,03 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 3H), 7,25 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,28 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 463(M+H)⁺.

Ejemplo 158

4-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Se trató ciclopropilmethanol (0,014 g, 0,19 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) con hidruro sódico al 60% (10,11 mg, 0,253 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A esta disolución se añadió el ejemplo 138a (0,03 g, 0,063 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 16 horas. Se separó el disolvente y el residuo se purificó por HPLC preparativa (C18, CH₃CN/agua (TFA al 0,1%) al 10-80%) para dar el compuesto del título (0,012 g, 0,032 mmol, 51.0% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz,DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 7,88 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H), 6,17 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,17 - 1,06 (m, 1H), 0,52 - 0,41 (m, 2H), 0,34 - 0,24 (m, 2H).MS (ESI+) m/z 373 (M+H)⁺.

Ejemplo 159

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il)fenil]metanosulfonamida

El ejemplo 159 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4 (Método A), sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 148d, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,72 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,45 (t, $J = 2,59$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 2,44$ Hz, 1H), 7,31-7,3 (m, 2H), 7,11-7,17 (m, 1H), 6,89-7,03 (m, 1H), 6,39-6,40 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,02 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 447,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 160

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il)fenil]etanosulfonamida

El ejemplo 160 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4 (Método A), sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 148d, y cloruro de metanosulfonilo por cloruro de etanosulfonilo, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,72 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 7,45 (t, $J = 2,75$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 2,75$ Hz, 1H), 7,31-7,40 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 6,38-6,39 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,11 (c, $J = 7,43$ Hz, 2H), 1,23 (t, $J = 7,32$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 461,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 161

4-[2-(isoquinolin-5-iloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

35 El ejemplo 161 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por isoquinolin-5-ol, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 9,68 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,11 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,00 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,78 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,40 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,31 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 445 (M+H)⁺.

Ejemplo 162

6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-(quinolin-6-iloxi)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 162 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por quinolin-6-ol, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 9,03 (dd, $J = 4,8, 1,4$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 1H), 7,74 (dt, $J = 3,7, 2,5$ Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,53 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 3,30 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 446 (M+H)⁺.

Ejemplo 163

4- {2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 163 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 2-cloro-5-trifluorometilfenol, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 16,2, 8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,13 (m, 2H), 6,33 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,28 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 496 (M+H)⁺.

Ejemplo 164

4-{2-[2-fluoro-5-(influorometil)fenoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 164 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 2-fluoro-5-trifluorometilfenol, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 6,29 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,27 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 480 (M+H)⁺.

Ejemplo 165

2-{4-[2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}acetamida

El ejemplo 165 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 2-(4-hidroxifenil)acetamida, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 3H), 7,09 - 7,00 (m, 3H), 6,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,24 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 452(M+H)⁺.

Ejemplo 166

20 4-[2-(3-aminofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 166 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 3-aminofenol, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 6,70 - 6,62 (m, 2H), 6,27 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 410(M+H)⁺.

Ejemplo 167

6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-(tetrahidrofuran-3-ilamino)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 167a

N-(2-bromo-4-(metilsulfonil)fenil)tetrahidrofuran-3-amina

30 El ejemplo 167a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 147a, sustituyendo la ciclohexanamina por tetrahidrofuran-3-amina, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 167b

6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-(tetrahidrofuran-3-ilamino)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 167b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 167a, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,12 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 8,7, 2,29 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 6,00 (t, J = 2,29 Hz, 1H), 5,25 (s a, 1H), 4,17 (s a, 1H), 3,68 (c, J = 7,32, Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,49 (dd, J = 9, 3,51 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,12-2,19 (m, 1H), 1,74-1,77 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 388,2 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 168

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 168a

(3-bromo-4-fluorofenil)(etil)sulfano

45 Una mezcla de 3-bromo-4-fluorobencenotiol (3,89 g, 18,79 mmol) e hidróxido sódico (3,95 ml, 19,73 mmol) en MeOH se agitó a 0°C durante 10 minutos. A esta disolución se añadió yodoetano (1,803 ml, 22,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se separó el disolvente y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con adición de acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico

anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (4,35 g, 18,50 mmol, 98% de rendimiento). Se usó directamente para la siguiente etapa.

Ejemplo 168b

2-bromo-4-(etilsulfonil)-1-fluorobenceno

- 5 El ejemplo 168a (4,4 g, 18,71 mmol) en diclorometano (250 ml) se enfrió a 0°C. Esta disolución se trató con mCPBA (10,15 g, 41,2 mmol) en porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El sólido de la mezcla de reacción se separó por filtración. El filtrado se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico varias veces. Despues la capa acuosa se extrajo con diclorometano adicional tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos al 15% para dar el compuesto del título (4,4 g, 16,47 mmol, 88% de rendimiento).
- 10

Ejemplo 168c

4-(5-(etilsulfonil)-2-fluorofenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

- 15 El ejemplo 168c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138a, sustituyendo el 2-bromo-1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno por el ejemplo 168b, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 168d

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(etilsulfonil)fénil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- 20 El ejemplo 168d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el ejemplo 138a por el ejemplo 168c, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,31 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,32 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,16-7,19 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,27-6,28 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,38 (c, J = 7,32, Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,32 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 445,2 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 169

- 25 4-{2-[4,4-difluorociclohexil]oxi}-5-(etilsulfonil)fénil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- El ejemplo 169 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 158, sustituyendo el ejemplo 138a por el ejemplo 168c, y el ciclopropilmétanol por 4,4-difluorociclohexanol, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,81-7,85 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,12-6,13 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,29 (c, J = 7,32, Hz, 2H), 1,70-1,87 (m, 8H), 1,14 (t, J = 7,32 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 451,2 ($M+H$)⁺.
- 30

Ejemplo 170

4-{5-(etilsulfonil)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fénil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- El ejemplo 170 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 158, sustituyendo el ejemplo 138a por el ejemplo 168c, y el ciclopropilmétanol por 1-metilpiperidin-4-ol, respectivamente, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,13 (s, 1H), 7,81-7,87 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,32 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,11-6,12 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,29 (c, J = 7,32, Hz, 2H), 3,24-3,29 (m, 1H), 3,04-3,10 (m, 1H), 2,25-2,29 (m, 2H), 1,91-2,05 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,32 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 430,2 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 171

- 40 4-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-4-iloxi)-5-(metilsulfonil)fénil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- El ejemplo 171 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ol, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,8, 7,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,27 (s, 3H). MS (ESI⁺) m/z 453($M+H$)⁺.
- 45

Ejemplo 172

4-[2-(isoquinolin-7-iloxi)-5-(metilsulfonil)fénil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- El ejemplo 172 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por isoquinolin-7-ol, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400

MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,65 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,16 - 8,04 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,95 - 7,76 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 20,3, 11,7 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,31 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 446(M+H)⁺.

Ejemplo 173

- 5 4-[2-(2,5-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 173 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 2,5-difluorofenol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,08 - 7,98 (m, 1H), 7,97 - 7,83 (m, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,35 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 1H), 7,20 - 7,08 (m, 2H), 6,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,25 (d, J = 6,7 Hz, 3H) MS (ESI+) m/z 431(M+H)⁺.

Ejemplo 174

- 4-[2-(3,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 174 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 3,4-difluorofenol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,40 (m, 2H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,29 (ddd, J = 11,4, 6,8, 2,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,8, 5,0 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,25 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 431(M+H)⁺.

Ejemplo 175

- 6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

20 El ejemplo 175 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,36 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,62 - 3,54 (m, 2H), 3,27 (s, 1H), 2,89 - 2,82 (m, 1H), 2,65 - 2,59 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 449(M+H)⁺.

Ejemplo 176

- 4-[2-(3,5-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 176 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 3,5-difluorofenol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 5,7, 2,8 Hz, 2H), 6,98 (tt, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 6,83 - 6,62 (m, 2H), 6,29 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,27 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 431(M+H)⁺.

Ejemplo 177

- 6-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

35 El ejemplo 177 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 4-metilfenol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,00 (dd, J = 8,6, 4,3 Hz, 3H), 6,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,24 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 409(M+H)⁺.

Ejemplo 178

- 40 4-[2-(2-metoxifenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 178 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 2-metoxifenol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 - 7,25 (m, 2H), 7,26 - 7,13 (m, 2H), 7,03 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,23 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 425(M+H)⁺.

Ejemplo 179

- 6-metil-4-{2-[(2-metilpiridin-3-il)oxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

45 El ejemplo 179 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 2-metilpiridin-3-ol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400

MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,4, 4,9 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,3 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 410(M+H)⁺.

Ejemplo 180

- 5 4-{2-[3-(dimetilamino)fenoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 180 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 3-(dimetilamino)fenol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,52 - 6,43 (m, 2H), 6,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,90 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 438(M+H)⁺.

Ejemplo 181

6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 181 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona, para proporcionar el compuesto del título.

15 ¹H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 6,9, 5,8 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,08 - 6,97 (m, 1H), 6,28 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,00 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 2,62 - 2,58 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 449(M+H)⁺

Ejemplo 182

6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

20 El ejemplo 182 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 2H), 6,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,06 (s, 2H), 2,69 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 449(M+H)⁺.

Ejemplo 183

2-[2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(metilsulfonil)fenoxi]benzonitrilo

El ejemplo 183 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 2-cianofenol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H),

30 7,67 - 7,59 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,39 - 7,24 (m, 3H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,29 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 420(M+H)⁺.

Ejemplo 184

4-[2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

35 El ejemplo 184 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 2-fluoro-3-clorofenol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 447(M+H)⁺.

Ejemplo 185

- 40 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-(naftalen-1-oxi)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 185 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por naftalen-1-ol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,96 - 7,87 (m, 2H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,44 (m, 4H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 445(M+H)⁺.

Ejemplo 186

4-[2-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 186 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 2-fluoro-5-metilfenol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400

MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 10,9, 8,1 Hz, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 427(M+H)⁺.

Ejemplo 187

- 5 4-[2-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 187 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 5-fluoro-2-metilfenol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,11 - 7,96 (m, 1H), 7,91 (dt, J = 5,1, 2,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,07 - 6,91 (m, 2H), 6,91 - 6,81 (m, 1H), 6,31 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 427(M+H)⁺.

Ejemplo 188

- 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-(quinolin-7-iloxi)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 188 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por quinolin-7-ol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,97 (s, 1H), 8,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 12,8, 5,7 Hz, 2H), 8,02 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,41 (m, 4H), 7,32 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,50 (d, J = 16,9 Hz, 3H), 3,30 (d, J = 9,2 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 446(M+H)⁺.

Ejemplo 189

- 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

20 El ejemplo 189 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 3-fluoro-4-clorofenol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,01 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 1H), 7,68 - 7,52 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 10,3, 2,7 Hz, 1H), 7,00 - 6,86 (m, 1H), 6,29 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,27 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 447(M+H)⁺.

25 Ejemplo 190

- 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-(piridin-3-iloxi)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 190 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por piridin-3-ol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,01 - 7,90 (m, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,30 - 7,15 (m, 1H), 6,36 - 6,24 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,27 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 395(M+H)⁺.

Ejemplo 191

- 4-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

35 El ejemplo 191 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 2,3-dihidro-1H-inden-5-ol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,88 - 2,79 (m, 4H), 2,03 (p, J = 7,4 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 435(M+H)⁺.

Ejemplo 192

- 40 6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[4-(propan-2-il)fenoxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 192 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 4-isopropilfenol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,06 - 6,98 (m, 3H), 6,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,89 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 6H) MS (ESI+) m/z 437(M+H)⁺.

Ejemplo 193

- 4-[2-(isoquinolin-8-iloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

45 El ejemplo 193 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por isoquinolin-8-ol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400

MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,34 (s a, 1H), 8,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 6,40 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,32 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 446(M+H)⁺.

Ejemplo 194

5 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-(3,4,5-trifluorofenoxy)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 194 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 3,4,5-trifluorofenol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 6,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 449(M+H)⁺.

Ejemplo 195

4-(2-bencifenil)-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 195 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por 1-bencil-2-bromobenceno, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,08 (s, 1H), 7,23-7,34 (m, 5H), 7,16-7,19 (m, 2H), 7,09-7,12 (m, 1H), 6,92-6,93 (m, 3H), 5,95 (t, J = 2,29 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,47 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 315,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 196

4-(bifenil-2-il)-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

20 El ejemplo 196 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95 d, sustituyendo el ejemplo 6a por ácido bifenil-2-ilborónico y el ejemplo 95c por el ejemplo 1e, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,88 (s, 1H), 7,44-7,49 (m, 4H), 7,18-7,24 (m, 4H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,08 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,77-5,78 (m, 1H), 3,38 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 301,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 197

4-[2-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-iloxi)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

25 El ejemplo 197 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 158, sustituyendo el ejemplo 138a por el ejemplo 168c, y el ciclopropilmetanol por 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,79-7,81 (m, 2H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 6,6,12-6,13 (m, 1H), 4,70-4,73 (m, 1H), 3,79-3,34 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,26-3,31 (m, 2H), 1,99-2,21 (m, 1H), 1,67-1,99 (m, 2H), 1,48-1,52 (m, 3H), 1,14 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 473,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 198

4-[2-(ciclopropilmetoxy)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 198 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 158, sustituyendo el ejemplo 138a por el ejemplo 168c, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,04 (s, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,29-7,33 (m, 2H), 6,13-6,14 (m, 1H), 3,99 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,27 (c, J = 7,32 Hz, 2H), 1,11-1,14 (m, 4H), 0,45-0,48 (m, 2H), 0,26-0,29 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 387,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 199

4-{5-(etilsulfonil)-2-[(4-oxociclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

40 El ejemplo 197 (0,192 g, 0,406 mmol) se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 N en dioxano (1,016 ml, 4,06 mmol), tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. Se separó el disolvente y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (C18, CH₃CN/agua (0,1 % TFA) al 10-80%) para dar el compuesto del título (0,154 g, 0,359 mmol, 88% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,82-7,86 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,14 (t, J = 2,29 Hz, 1H), 4,97-4,99 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,30 (c, J = 7,32 Hz, 2H), 1,96-2,24 (m, 8H), 1,15 (t, J = 7,48 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 429,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 200

4- {2-[(ciclopropilmetyl)amino]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 200a

2-bromo-N-(ciclopropilmetil)-4-(etilsulfonil)anilina

El ejemplo 200a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 147a, sustituyendo la ciclohexanamina por ciclopropilmetanamina, y el 2-bromo-1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno por el ejemplo 168b, para proporcionar el compuesto del título.

5 Ejemplo 200b

4- {2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná

El ejemplo 200b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 200a, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,14 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,7, 2,29 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H),

10 7,26 (s, 1H), 6,86 (J = 8,85 Hz, 1H), 6,00-6,01 (m, 1H), 5,50 (s a, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,16 (c, J = 7,12 Hz, 2H), 3,04 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,48 Hz, 3H), 0,97-1,04 (m, 1H), 0,36-0,41 (m, 2H), 0,14-0,18 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 386,2 ($M+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 201

6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná

15 Ejemplo 201a

2-bromo-4-(etilsulfonil)-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)anilina

El ejemplo 200a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 147a, sustituyendo la ciclohexanamina por (tetrahidrofuran-3-il)metanamina, y el 2-bromo-1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno por el ejemplo 168b, para proporcionar el compuesto del título.

20 Ejemplo 201b

6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná

El ejemplo 201b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 201a, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,10 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 2,9 Hz, 1H),

25 7,23 (s, 1H), 6,84 (J = 8,85 Hz, 1H), 5,95-5,97 (m, 1H), 5,70 (s a, 1H), 3,55-3,70 (m, 7H), 3,38 (dd, J = 8,54, 4,88 Hz, 2H), 3,10 (m, 5H), 1,84-1,92 (m, 1H), 1,47-1,55 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 402,2 ($M+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 202

4-{5-(etilsulfonil)-2-[(cis-4-hidroxiciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná

30 Una mezcla del ejemplo 199 (0,052 g, 0,121 mmol) y tetrahidroborato sódico (6,89 mg, 0,182 mmol) en tetrahidrofuran (5 ml) se calentó a 60°C durante 2 horas. Se separó el disolvente y el sólido se trató con MeOH y un par de gotas de TFA. La disolución resultante se purificó por HPLC preparativa (C18, CH₃CN/agua (TFA al 0,1%) al 10-80%) para dar el compuesto del título (segundo pico que eluye, 0,036 g, 0,084 mmol, 68,9% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,06 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 7,36-7,38 (m, 2H), 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,14-6,16 (m, 1H), 4,62-4,63 (m, 1H), 3,51-3,58 (m, 5H), 3,25-3,31 (m, 2H), 1,75-1,81 (m, 2H), 1,50-1,64 (m, 4H), 1,32-1,40 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 431,2 ($M+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 203

4-{5-(etilsulfonil)-2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-oná

40 El compuesto del título (primer pico que eluye) se aisló como un producto minoritario durante la preparación del ejemplo 202. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,02 (s, 1H), 7,77-7,81 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,09-6,11 (m, 1H), 4,53-4,55 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,27 (c, J = 7,32 Hz, 2H), 1,95-2,00 (m, 2H), 1,68-1,71 (m, 4H), 1,27-1,38 (m, 4H), 1,13 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 431,2 ($M+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 204

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo [2,3-d]piridazin-7-oná

Ejemplo 204a

45 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-(etilsulfonil)benceno

El ejemplo 204a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 158, sustituyendo el ejemplo 138a por el ejemplo 168b, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 204b

2-(ciclopropilmetoxi)-5-(etilsulfonil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

El ejemplo 204b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6a, sustituyendo el ejemplo 1e por el ejemplo 204a, para proporcionar el compuesto del título.

5 Ejemplo 204c

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-d]piridazin-7-ona

El ejemplo 204c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 80b, y el ejemplo 6a por el ejemplo 204b, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,67 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 6,29-6,30 (m, 1H), 4,02 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,29 (c, J = 7,12 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 1,01-1,08 (m, 1H), 0,40-0,45 (m, 2H), 0,21-0,25 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 388,0 ($M+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 205

6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

15 El ejemplo 205 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 158, sustituyendo el ciclopropilmetanol por tetrahidrofuran-3-ol, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,03 (s, 1H), 7,85-7,89 (m, 2H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,28 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,11-6,12 (m, 1H), 5,17-5,20 (m, 1H), 3,89-3,91 (m, 2H), 3,63-3,70 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,17-2,26 (m, 1H), 1,85-1,91 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 389,1 ($M+\text{H}$)⁺.

20 Ejemplo 206

4- {2-[(3-fluorooxetan-3-il)metoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 206 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 158, sustituyendo el ciclopropilmetanol por (3-fluorooxetan-3-il)metanol, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,06 (s, 1H), 7,90-7,93 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,16-6,17 (m, 1H), 4,52-4,64 (m, 8H), 3,56 (s, 3H), 3,23 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 407,1 ($M+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 207

6-(ciclopropilmetoxi)-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida

Ejemplo 207a

5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)piridina-3-sulfonamida

30 El ejemplo 207a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29a, sustituyendo el ejemplo 2a por el 86a, y el tetrahidro-2H-piran-4-ol por ciclopropilmetanol, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 207b

6-(ciclopropilmetoxi)-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida

35 El ejemplo 207b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 207a, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,12 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,44-7,45 (m, 3H), 7,33 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,22-6,24 (m, 1H), 4,23 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,14-1,24 (m, 1H), 0,47-0,52 (m, 2H), 0,29-0,33 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 374,9 ($M+\text{H}$)⁺.

40 Ejemplo 208

6-(ciclopropilmetoxi)-N-metil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida

El compuesto del título se aisló como un producto minoritario durante la preparación del ejemplo 207b. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,12 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,05 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,53 (c, J = 4,88 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,21-6,22 (m, 1H), 4,25 (d, J = 7,32 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,47 (d, J = 4,88 Hz, 3H), 1,14-1,24 (m, 1H), 0,47-0,52 (m, 2H), 0,29-0,33 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 389,2 ($M+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 209

6-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida

Ejemplo 209a

5-bromo-6-(ciclopropilmetilamino)piridina-3-sulfonamida

El ejemplo 209a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 96a, sustituyendo la ciclohexanamina por ciclopropilmetanamina, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 209b

6-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida

El ejemplo 209b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 209a, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,17 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (s a, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,05-6,06 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,22 (d, J = 3,97 Hz, 2H), 1,06-1,10 (m, 1H), 0,34-0,38 (m, 2H), 0,15-0,17 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 374,2 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 210

6-[(ciclopropilmetil)amino]-N-metil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida

El compuesto del título se aisló como un producto minoritario durante la preparación del ejemplo 209b. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,17 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,31-7,32 (m, 2H), 7,21 (d, J = 4,58 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,04-6,05 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,22 (d, J = 5,19 Hz, 2H), 2,43 (d, J = 2,75 Hz, 3H), 1,05-1,12 (m, 1H), 0,34-0,39 (m, 2H), 0,15-0,19 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 386,7 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 211

4-{5-(etilsulfonil)-2-[(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 199 (0,052 g, 0,121 mmol) en tetrahidrofurano se trató con bromuro de metilmagnesio 3,0 M en tetrahidrofurano (0,485 ml, 0,485 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó el disolvente y el sólido se trató con MeOH y unas gotas de TFA. La disolución resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C18, CH₃CN/agua (0,1 % TFA) al 10-80%) para dar el compuesto del título (primer pico que eluye, 0,018 g, 0,040 mmol, 33,4% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,04 (s, 1H), 7,78-7,80 (m, 2H), 7,38 (d, J = 9,77 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,11-6,12 (m, 1H), 4,46-4,49 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,27 (c, J = 7,32 Hz, 2H), 1,39-1,76 (m, 8H), 1,13 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 1,10 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 445,1 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 212

4-{5-(etilsulfonil)-2-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El compuesto del título (segundo pico que eluye) se aisló como un producto minoritario en la preparación del ejemplo 211. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,04 (s, 1H), 7,79-7,81 (m, 2H), 7,37 (d, J = 9,46 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,10-6,11 (m, 1H), 4,46-4,49 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,28 (c, J = 7,32 Hz, 2H), 1,80-1,86 (m, 2H), 1,54-1,59 (m, 2H), 1,23-1,26 (m, 4H), 1,13 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 0,91 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 445,1 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 213

4-[2-(ciclobutiloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Un vial de 4 ml se cargó con una barra agitadora, una disolución del ejemplo 138a (30 mg, 0,063 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml), una disolución de ciclobutanol (32 mg, 7 equivalentes, 0,46 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) e hidruro sódico solo (19 mg, 7 equivalentes, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 horas.

El material bruto se filtró, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (C18, CH₃CN/agua (TFA al 0,1%) al 10-100%) para dar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,98 - 7,75 (m, 2H), 7,33 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,82 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,19 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 2,47 - 2,38 (m, 2H), 1,96 (p, J = 9,6 Hz, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,72 - 1,57 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 373 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 214

4-[2-(ciclopentilmetoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 214 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 213, sustituyendo el ciclobutanol por ciclopentilmetanol, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,93 - 7,81 (m, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 6,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,20 (s,

3H), 2,18 (dt, $J = 14,6, 7,2$ Hz, 1H), 1,59 (dt, $J = 17,2, 8,5$ Hz, 2H), 1,44 (dd, $J = 10,1, 4,8$ Hz, 4H), 1,31 - 1,16 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 401 (M+H)⁺.

Ejemplo 215

4-[2-(ciclohexiloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

5 El ejemplo 215 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 213, sustituyendo el ciclobutanol por ciclohexanol, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,85 (dt, $J = 4,1, 2,4$ Hz, 2H), 7,35 (dd, $J = 17,3, 5,9$ Hz, 3H), 6,16 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,66 - 4,49 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,94 - 1,79 (m, 2H), 1,54 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 1,50 - 1,28 (m, 5H), 1,21 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 401 (M+H)⁺.

Ejemplo 216

4-[2-(ciclopentiloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 216 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 213, sustituyendo el ciclobutanol por ciclopentanol, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,88 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 10,3, 7,4$ Hz, 3H), 6,10 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,96 (dt, $J = 8,3, 2,8$ Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,19 (d, $J = 8,6$ Hz, 3H), 2,53 (dd, $J = 3,5, 1,7$ Hz, 2H), 1,98 - 1,82 (m, 2H), 1,69 - 1,56 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 4H). MS (ESI+) m/z 387 (M+H)⁺.

Ejemplo 217

6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

20 El ejemplo 217 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 213, sustituyendo el ciclobutanol por (tetrahidrofuran-3-il)metanol, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,90 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 6,14 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 9,4, 6,2$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J = 9,4, 7,5$ Hz, 1H), 3,58 (s, 5H), 3,62 - 3,52 (m, 6H), 3,40 (dd, $J = 8,6, 5,8$ Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,93 - 1,80 (m, 1H), 1,63 - 1,51 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 403 (M+H)⁺.

Ejemplo 218

6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etoxi]fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 218 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 213, sustituyendo el ciclobutanol por 1-(2-hidroxietil)imidazolidin-2-ona, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,90 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 6,15 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,20 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,35 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,07 (s, 4H). MS (ESI+) m/z 431 (M+H)⁺.

Ejemplo 219

4-[2-(2-ciclopropiletoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

35 El ejemplo 219 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 213, sustituyendo el ciclobutanol por 2-ciclopropiletanol, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,93 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 3H), 6,14 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,18 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,54 (c, $J = 6,5$ Hz, 2H), 0,72 - 0,60 (m, 1H), 0,39 - 0,29 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 387 (M+H)⁺.

Ejemplo 220

40 4-[2-(cicloheptiloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 220 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 213, sustituyendo el ciclobutanol por cicloheptanol, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,91 - 7,80 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 3H), 6,14 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,77 - 4,67 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,98 - 1,84 (m, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 2H), 1,57 - 1,30 (m, 8H). MS (ESI+) m/z 415 (M+H)⁺.

Ejemplo 221

6-metil-4-[2-(2-metilpropoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 221 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 213, sustituyendo el ciclobutanol por 2-metilpropan-1-ol, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /D₂O)

δ ppm 7,92 - 7,82 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 3H), 7,32 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 6,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 0,83 (d, J = 6,7 Hz, 6H). MS (ESI+) m/z 375 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 222

6-metil-4-[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(metilsulfonil)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

5 El ejemplo 222 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 213, sustituyendo el ciclobutanol por (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol, para proporcionar el compuesto del título. 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,96 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 3H), 6,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 11,0, 3,3 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 10,9, 8,2 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,44 - 3,34 (m, 1H), 3,25 - 3,16 (m, 3H), 3,07 - 2,95 (m, 1H), 2,32 - 2,09 (m, 1H), 2,01 - 1,83 (m, 1H), 1,85 - 1,62 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 416 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 223

6-metil-4- {2-[(2-metilciclopropil)metoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 223 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 213, sustituyendo el ciclobutanol por (2-metilciclopropil)metanol, para proporcionar el compuesto del título. 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,94 - 7,79 (m, 2H), 7,41 - 7,28 (m, 3H), 6,16 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 1H), 3,91 (dd, J = 10,3, 7,3 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 3,19 (s, 3H), 0,91 (t, J = 11,4 Hz, 3H), 0,89 - 0,75 (m, 1H), 0,77 - 0,63 (m, 1H), 0,48 - 0,36 (m, 1H), 0,29 - 0,19 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 387 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 224

4-[2-(ciclohexilmethoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

20 El ejemplo 224 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 213, sustituyendo el ciclobutanol por ciclohexilmetanol, para proporcionar el compuesto del título. 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 3H), 6,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,65 - 1,57 (m, 5H), 1,28 - 0,85 (m, 5H). MS (ESI+) m/z 415 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 225

6-metil-4- {2-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

25 El ejemplo 225 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 213, sustituyendo el ciclobutanol por 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanol, para proporcionar el compuesto del título. 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,93 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 10,4, 7,7 Hz, 3H), 6,15 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,30 - 4,12 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,57 - 3,42 (m, 1H), 3,19 (d, J = 14,3 Hz, 3H), 3,04 (dt, J = 9,9, 5,0 Hz, 1H), 2,93 (dt, J = 11,5, 8,5 Hz, 1H), 2,53 (dt, J = 3,5, 1,7 Hz, 2H), 2,34 - 2,19 (m, 1H), 2,06 (dtd, J = 12,9, 8,1, 5,0 Hz, 1H), 1,96 - 1,72 (m, 3H), 1,51 (ddd, J = 16,7, 13,2, 9,3 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 430 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 226

6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]metoxi]fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

35 El ejemplo 226 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 213, sustituyendo el ciclobutanol por (R)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona, para proporcionar el compuesto del título. 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,91 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 3H), 6,15 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,08 (cd, J = 9,9, 4,2 Hz, 2H), 3,81 (dt, J = 28,2, 14,1 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,19 (d, J = 11,5 Hz, 3H), 2,09 - 1,87 (m, 2H), 1,86 - 1,66 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 416 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 227

6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[2-(morpholin-4-il)etoxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

40 El ejemplo 227 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 213, sustituyendo el ciclobutanol por 2-morfolinoetanol, para proporcionar el compuesto del título. 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,97 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,3 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 6,12 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,57 - 3,36 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,18 (s, 1H), 3,10 - 2,68 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 432 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 228

6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-[(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]metoxi]fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

45 El ejemplo 228 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 213, sustituyendo el ciclobutanol por (S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona, para proporcionar el compuesto del título. 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,88 (tt, J = 15,3, 7,7 Hz, 2H), 7,46 - 7,27 (m, 3H), 6,15 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,08 (cd, J = 9,9,

4,2 Hz, 2H), 3,83 (dd, J = 8,1, 4,1 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 9,0 Hz, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,09 - 1,90 (m, 2H), 1,85 - 1,69 (m, 2H) MS (ESI+) m/z 416 (M+H)⁺.

Ejemplo 229

4-{2-[(1-terc-butoxipropan-2-il)oxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- 5 El ejemplo 229 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 213, sustituyendo el ciclobutanol por 1-terc-butoxipropan-2-ol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,92 - 7,80 (m, 2H), 7,45 - 7,24 (m, 3H), 6,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,74 - 4,62 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,19 (d, J = 8,9 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 8,9 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 433 (M+H)⁺.

Ejemplo 230

10 4-{2-[(1S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- El ejemplo 230 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 213, sustituyendo el ciclobutanol por (1S,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetanol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,92 - 7,81 (m, 2H), 7,43 - 7,28 (m, 3H), 6,14 (dd, J = 8,3, 2,8 Hz, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 1H), 4,01 - 3,78 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,18 - 2,00 (m, 2H), 1,50 - 1,34 (m, 2H), 1,32 - 1,15 (m, 3H), 1,14 - 0,95 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 427 (M+H)⁺.

Ejemplo 231

6-metil-4-{2-[(1-metilciclopropil)metoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- 20 El ejemplo 231 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 213, sustituyendo el ciclobutanol por (1-metilciclopropil)metanol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,90 - 7,83 (m, 2H), 7,33 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,48 - 0,41 (m, 2H), 0,31 - 0,25 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 387 (M+H)⁺.

Ejemplo 232

6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- 25 El ejemplo 232 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 213, sustituyendo el ciclobutanol por 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ona, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,91 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 3H), 6,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,45 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,23 - 3,16 (m, 3H), 3,01 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,08 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,67 (p, J = 7,5 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 430 (M+H)⁺.

Ejemplo 233

30 6-metil-4-{2-[(4-metilciclohexil)oxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- El ejemplo 233 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 213, sustituyendo el ciclobutanol por 4-metilciclohexanol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,89 - 7,83 (m, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 3H), 6,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,78 - 4,71 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,86 - 1,75 (m, 2H), 1,57 - 1,45 (m, 2H), 1,41 - 1,22 (m, 3H), 0,96 - 0,82 (m, 2H), 0,68 (d, J = 6,2 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 415 (M+H)⁺.

Ejemplo 234

4-[2-(ciclobutilmetoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- 40 El ejemplo 234 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 213, sustituyendo el ciclobutanol por ciclobutilmetanol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,94 - 7,80 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 13,2, 5,7 Hz, 3H), 6,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,19 (d, J = 9,2 Hz, 3H), 2,61 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 1,99 - 1,62 (m, 6H). MS (ESI+) m/z 387 (M+H)⁺.

Ejemplo 235

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]ciclopropanosulfonamida

- 45 El ejemplo 235 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4 (Método A), sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 27c, y el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de ciclopropanosulfonilo, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,05 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,29-7,30 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,7, 2,59 Hz, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,25-6,26 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,61-2,66 (m, 1H), 0,90-0,98 (m, 4H). MS (ESI+) m/z 472,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 236

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-2-metoxietanosulfonamida

El ejemplo 236 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4, Método A, sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 27b, y el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de 2-metoxietanosulfonilo, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,85, 2,75 Hz, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,25-6,26 (m, 1H), 3,68 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,37 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 490,1 ($M+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 237

10 6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-oxo]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 237 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 158, sustituyendo el ciclopropilmetanol por 2-adamantanol, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,04 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,18-6,19 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,06 (s, 2H), 1,80 (s, 5H), 1,62-1,65 (m, 5H), 1,34 (d, J = 11,29 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 453,2 ($M+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 238

4-[(ciclopropilmethyl)amino]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida

Ejemplo 238a

3-bromo-4-(ciclopropilmethylamino)bencenosulfonamida

20 El ejemplo 238a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 96a, sustituyendo la ciclohexanamina por ciclopropilmetanamina, y el ejemplo 86a por 3-bromo-4-fluorobencenosulfonamida, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 238b

4-[(ciclopropilmethyl)amino]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida

25 El ejemplo 238b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 238a, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,13 (s, 1H), 7,61-7,63 (m, 1H), 7,50 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,97 (s a, 2H), 6,80 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,02 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 0,97-1,03 (m, 1H), 0,35-0,39 (m, 2H), 0,13-0,16 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 373,2 ($M+\text{H}$) $^+$.

30 Ejemplo 239

4-[(ciclopropilmethyl)amino]-N-metil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida

El compuesto del título se aisló como un producto minoritario en la preparación del ejemplo 238b. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,13 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 4,88 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,00-6,01 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,02 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 2,38 (d, J = 4,58 Hz, 3H), 0,99-1,18 (m, 1H), 0,36-0,40 (m, 2H), 0,13-0,17 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 387,2 ($M+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 240

4- {2-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 240a

40 2-bromo-1-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4-(etilsulfonil)benceno

El ejemplo 240a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 158, sustituyendo el ejemplo 168b por el ejemplo 138a, y el ciclopropilmetanol por (2,2-difluorociclopropil)metanol, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 240b

45 4- {2-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 240b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 240a, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,81-7,85 (m, 2H), 7,37-7,39 (m, 2H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,14-6,15 (m, 1H), 4,25-4,29 (m, 2H), 4,16-4,20 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,29 (c, J = 7,43 Hz, 2H), 2,08-2,16 (m, 1H), 1,63-1,66 (m, 1H), 1,44-1,46 (m, 1H), 1,13 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 423,1 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 241

4-(4-bromo-2-metoxifenil)-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 241a

4-(4-bromo-2-metoxifenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

10 El producto del ejemplo 6a (0,2 g, 0,467 mmol), 4-bromo-1-yodo-2-metoxibenceno (0,16 g, 0,514 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,013 g, 0,014 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamanto (0,014 g, 0,047 mmol) y fosfato potásico tribásico (0,347 g, 1,634 mmol) se combinaron y se burbujeó argón durante 15 minutos. Mientras tanto, una disolución de dioxano/agua 4:1 (7,5 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 15 minutos y se transfirió mediante jeringa al recipiente de reacción en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na_2SO_4), se trató con gel de sílice funcionalizada con 3-mercaptopropilo durante veinte minutos, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo en heptanos al 10-80%) dio el compuesto del título (0,2 g, 88%).

Ejemplo 241b

20 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El producto del ejemplo 241a (0,2 g, 0,410 mmol), hidróxido potásico (0,460 g, 8,21 mmol) y bromuro de cetiltrimetilamonio (7,48 mg, 0,021 mmol) se combinaron en dioxano (8 ml) y agua (4 ml) y se calentaron a 100°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre volúmenes iguales de acetato de etilo y agua y el pH se ajustó a pH 7 por la adición cuidadosa de HCl concentrado. Se separó la capa orgánica y se lavó tres veces con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación por trituración en diclorometano dio el compuesto del título (0,1 g, 73%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,97 (s, 1H) 7,05 - 7,42 (m, 5 H) 5,87 - 6,09 (m, 1H) 3,75 (s, 3H) 3,54 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 333/335 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 242

6-(2,4-diftuorofenoxi)-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida

Ejemplo 242a

5-bromo-6-(2,4-difluorofenoxi)piridina-3-sulfonamida

Una mezcla del ejemplo 86a (0,543 g, 2 mmol), 2,4-difluorofenol (0,390 g, 3,00 mmol) y carbonato de cesio (1,955 g, 6,00 mmol) en DMSO (10 ml) se calentó a 110°C durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se neutralizó con HCl al 10% y se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos 3:2) en gel de sílice para dar el compuesto del título (0,53 g, 1,451 mmol, 72,6% de rendimiento).

Ejemplo 242b

40 6-(2,4-diftuorofenoxi)-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida

El ejemplo 242b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 242a, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,19 (s, 1H), 8,46 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,35 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 6,34 (t, J = 2,44 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 433,2 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 243

4-{2-(ciclopropilmethoxy)-5-[(trifluoromethyl)sulfonyl]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 243a

(3-bromo-4-fluorofenil)(trifluoromethyl)sulfano

Se trató 3-bromo-4-fluorobencenotiol (2,071 g, 10 mmol) en dimetilformamida (10 ml) con hidruro sódico al 60% (0,480 g, 12,00 mmol). La disolución se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se suministró trifluoroyodometano (2,74 g, 14,00 mmol) en un globo con una llave de tres vías. Después el globo se puso en el matraz y se suministró el trifluoroyodometano a la reacción. Después de 1 hora, se había ido todo el contenido del globo. Y el globo se cargó con 2,74 g de trifluoroyodometano de nuevo. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

Ejemplo 243b

10 2-bromo-1-fluoro-4-(trifluorometilsulfonil)benceno

El ejemplo 243a (2,75 g, 10,00 mmol) en acetonitrilo (4 ml), tetracloruro de carbono (4,00 ml) y agua (16,00 ml) se trataron con peryodato sódico (6,42 g, 30,00 mmol) y cloruro de rutenio(III) hidrato (0,023 g, 0,100 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió diclorometano (100 ml) a la mezcla de reacción, que después se filtró a través de una almohadilla de agente filtrante. El filtrado se trató con disolución saturada de bicarbonato sódico (50 ml). Y se separó la capa orgánica. Después la capa acuosa se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 5% para dar 2,14 g del compuesto del título (7,85 mmol, 79% de rendimiento).

20 Ejemplo 243c

2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-(trifluorometilsulfonil)benceno

El ejemplo 243c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 158, sustituyendo el ejemplo 138a por el ejemplo 243b, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 243d

25 4-{2-(ciclopropilmetoxi)-5-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 243d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 243c, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,10 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,12-6,13 (m, 1H), 4,09 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,11-1,17 (m, 1H), 0,48-0,50 (m, 2H), 0,29-0,33 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 427,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 244

4- {2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 244a

35 El ejemplo 244a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 96a, sustituyendo la ciclohexanamina por ciclopropilmetanamina, y el ejemplo 86a por el ejemplo 243b, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 244b

4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

40 El ejemplo 244b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 244a, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,16 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,29-7,31 (m, 2H), 7,02 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 6,41 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,96-5,97 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,10 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 1,01-1,06 (m, 1H), 0,39-0,43 (m, 2H), 0,16-0,20 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 426,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 245

45 6-[(ciclopropilmetil)amino]-N,N-dimetil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida

Ejemplo 245a

5-bromo-6-(ciclopropilmetilamino)-N,N-dimetilpiridina-3-sulfonamida

El ejemplo 245a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 96a, sustituyendo la ciclohexanamina por ciclopropilmetanamina, y el ejemplo 86a por el ejemplo 110a, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 245b

5 6-[ciclopropilmetil]amino]-N,N-dimetil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida

El ejemplo 245b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 245a, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,16 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,20-7,32 (m, 2H), 6,69 (t, J = 5,34 Hz, 1H), 6,03-6,04 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 2,62 (s, 6H), 1,05-1,12 (m, 1H), 0,34-0,39 (m, 2H), 0,15-0,19 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 402,1 ($M+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 246

6-(2,4-difluorofenoxy)-N-metil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida

El compuesto del título se aisló como un producto minoritario en la preparación del ejemplo 242b. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,19 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,60 (c, J = 4,78 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46-7,52 (m, 3H), 7,36 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 6,34-6,35 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,50 (d, J = 4,88 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 477,1 ($M+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 247

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-metilfenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 247a

20 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-3-metilbenceno

Un matraz de 250 ml con barra agitadora se cargó con 2-bromo-3-metilfenol (2,86 g, 15,3 mmol), (bromometil)ciclopropano (1,80 ml, 18,6 mmol) y carbonato de cesio (7,46 g, 22,9 mmol) en dimetilformamida (50 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y después se calentó a 50°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y disolución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml). Las capas orgánicas se lavaron dos veces con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (3,7 g, 100%).

Ejemplo 247b

4-(2-(ciclopropilmetoxi)-6-metilfenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

30 El ejemplo 247b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 7d, sustituyendo el producto del ejemplo 7c por el producto del ejemplo 247a y agitando a 65°C durante 2,5 horas, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 247c

4-(2-(ciclopropilmetoxi)-6-metilfenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

35 El ejemplo 247c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4b, sustituyendo el producto del ejemplo 4a por el producto del ejemplo 247b para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,91 (d a, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 6,6, 2,3 Hz, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,06 (s, 3H) 0,99 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), 0,08 (m, 2H). MS (DCI+) m/z 309,1 ($M+\text{H}$) $^+$.

40 Ejemplo 248

4-{5-(etilsulfonil)-2-[(cis-4-metoxiciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 248a

2-bromo-4-(etilsulfonil)-1-(4-metoxiciclohexiloxi)benceno

45 Se trató 4-metoxiciclohexanol (una mezcla de isómeros 70% cis y 30% trans) (0,521 g, 4,00 mmol) en dioxano (20 ml) con hidruro sódico (0,240 g, 6,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. A esta disolución se añadió el ejemplo 168b (0,534 g, 2 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se

secaron sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos 70:30) para dar el compuesto del título (0,29 g, 38,4% de rendimiento).

Ejemplo 248b

- 5 4-{5-(etilsulfonil)-2-[(cis-4-metoxiciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 248b (segundo pico que eluye) se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 248a, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,78-7,80 (m, 2H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,12-6,13 (m, 1H), 4,63-4,66 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,28 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 3,19-3,23 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,65-1,72 (m, 6H), 1,42-1,48 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,32, 3H). MS (ESI+) m/z 445,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 249

4-(ciclopropilmethoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida

Ejemplo 249a

3-bromo-4-(ciclopropilmethoxy)bencenosulfonamida

- 15 El ejemplo 249a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29a, sustituyendo el ejemplo 2a por 3-bromo-4-fluorobencenosulfonamida, y el tetrahidro-2H-piran-4-ol por ciclopropilmethanol, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 249b

4-(ciclopropilmethoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida

- 20 El ejemplo 249b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 249a, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,03 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,30 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,22-7,25 (m, 3H), 6,15-6,16 (m, 1H), 3,93 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,08-1,13 (m, 1H), 0,44-0,49 (m, 2H), 0,25-0,28 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 374,1 (M+H) $^+$.

25 Ejemplo 250

4-(ciclopropilmethoxy)-N-metil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida

- El compuesto del título se aisló como un producto minoritario en la preparación del ejemplo 249b. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,26-7,32 (m, 3H), 6,14 (t, J = 2,44 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,41 (d, J = 4,88 Hz, 3H), 1,07-1,15 (m, 1H), 0,45-0,50 (m, 2H), 0,26-0,29 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 388,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 251

N-[4-(ciclopropilmethoxy)-2-metil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

Ejemplo 251a

2-bromo-1-(ciclopropilmethoxy)-3-metil-4-nitrobenceno

- 35 El ejemplo 251a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 247a, sustituyendo el 2-bromo-3-metilfenol por 2-bromo-3-metil-4-nitrofenol, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 251b

4-(6-(ciclopropilmethoxy)-2-metil-3-nitrofenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

- 40 El ejemplo 251b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 7d, sustituyendo el producto del ejemplo 7c por el producto del ejemplo 251a y agitando a 65°C durante 2,5 horas, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 251c

4-(3-amino-6-(ciclopropilmethoxy)-2-metilfenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

- 45 El ejemplo 251c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 3, sustituyendo el producto del ejemplo 2b por el producto del ejemplo 251b, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 251d

N-(4-(ciclopropilmethoxy)-2-metil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil)etanosulfonamida

El ejemplo 251d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4 (Método A), sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 251c, y cloruro de metanosulfonilo por cloruro de etanosulfonilo, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,93 (d a, 1H), 8,89 (d a, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 5,75 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 6,6, 2,3 Hz, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,27 (m, 3H), 0,99 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), 0,08 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 416,1 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 252

10 4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

Ejemplo 252a

1-(2,4-difluorofenoxi)-4-(metilsulfonil)-2-nitrobenceno

Una mezcla de 1-fluoro-4-(metilsulfonil)-2-nitrobenceno (20 g, 91 mmol), 2,4-difluorofenol (11,87 g, 91 mmol) y carbonato potásico (12,6 g, 91 mmol) en DMSO (90 ml) se calentó a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos 1:1) para proporcionar el compuesto del título (28 g, 89% de rendimiento).

Ejemplo 252b

20 2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)anilina

Una disolución del ejemplo 252a (10,0 g, 30,4 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió a Pd/C al 10% (1,616 g, 15,18 mmol) en una botella de 250 ml y la mezcla se agitó durante 24 horas a 2,1 kg/cm² (30 psi) de atmósfera de hidrógeno a 40°C. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró. El residuo se purificó cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos 70:30) para proporcionar el compuesto del título (8,6 g, 55% de rendimiento).

Ejemplo 252c

1-(2,4-difluorofenoxi)-2-iodo-4-(metilsulfonil)benceno

El ejemplo 252b (5,00 g, 16,7 mmol) en dioxano (30 ml) se trató con HCl concentrado (150 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos. A esta disolución se añadió nitrito sódico (1,383 g, 20,05 mmol) en agua (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora. A esta disolución se añadió yoduro potásico (5,55 g, 33,4 mmol) en agua (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante dos horas a 10°C. La mezcla de reacción después se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (sulfato magnésico anhídrico), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos 2:3) para proporcionar el compuesto del título (8,9 g, 89% de rendimiento)

Ejemplo 252d

1-bencil-6-metil-7-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

Una mezcla del ejemplo 70e (2 g, 5,14 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,61 g, 10,3 mmol), acetato potásico (1,11 g, 11,3 mmol), tris(dibencildienacetona)dipaladio(0) (0,235 g, 0,257 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,245 g, 0,514 mmol) en dioxano (50 ml) se agitó a 90°C durante 16 horas en una atmósfera de argón. La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo varias veces y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo /éter de petróleo al 50-75%) para dar el compuesto del título (1,15 g, 40% de rendimiento).

45 Ejemplo 252e

1-bencil-4-(2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

El ejemplo 252d (2,3 g, 5,27 mmol), ejemplo 252c (2,270 g, 5,54 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (0,154 g, 0,527 mmol), tris(dibencildienacetona)dipaladio(0) (0,121 g, 0,132 mmol) y fosfato potásico (1,119 g, 5,27 mmol) se combinaron y se burbujeó con argón durante 30 minutos. Se añadió una mezcla de

dioxano desgasificado (30 ml) y agua (7,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato sódico anhídrico), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en éter de petróleo al 20-100%) para dar el compuesto del título (1,77 g, 33,4% de rendimiento).

5 Ejemplo 252f

4-(2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

Una mezcla del ejemplo 252e, anisol (1,585 ml, 14,51 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (4,3 ml, 81 mmol) en ácido trifluoroacético (20 ml, 260 mmol) se calentó a 90°C durante 4 horas. Se separó el exceso de ácido trifluoroacético a presión reducida, y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml), seguido de disolución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtraron y se concentraron. El material bruto se recogió en metanol (50 ml) y el sólido resultante se filtró, se aclaró con metanol, y se secó para proporcionar el compuesto del título (3,1 g, 63% de rendimiento).

10 Ejemplo 252g

ácido 4-(2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico

El ejemplo 252f (1,1 g, 2,2 mmol) en dioxano (60 ml) se trató con disolución acuosa de hidróxido de litio 2,0 M (4,38 ml, 8,76 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (50 ml) y el pH se ajustó a 5 con HCl (3 M). El sólido resultante se filtró y se disolvió en acetato de etilo (200 ml). La disolución se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,85 g, 77% de rendimiento).

20 Ejemplo 252h

25 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

A una disolución del ejemplo 252g (0,10 g, 0,21 mmol) en diclorometano anhídrico (5 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,037 ml, 0,42 mmol) y dimetilformamida (0,816 µl, 10,5 µmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se volvió a disolver en diclorometano (5 ml) y se trató con hidróxido amónico (2 ml, 92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua (15 ml) y acetato de etilo (25 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con acetato de etilo y el sólido resultante se filtró, se lavó con diclorometano y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (48 mg, 47% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,33 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,98-7,88 (m, 1H), 7,82 (s, 1 H), 7,56-7,40 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,59 (s, 3 H), 3,27 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 474,1 (M+H)⁺

30 Ejemplo 253

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-N-etil-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

El ejemplo 253 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 252h, sustituyendo el hidróxido amónico por etanamina, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,32 (s, 1 H), 8,35-8,32 (m, 1H), 7,98 (s, 1 H), 7,89 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1 H), 7,56-7,21 (m, 3H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,59 (s, 3 H), 3,30-3,23 (m, 5 H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 502,1 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 254

45 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-7-oxo-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

El ejemplo 254 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 252h, sustituyendo el hidróxido amónico por 2,2,2-trifluoroetanamina, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,56 (s, 1 H), 8,94 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,99 (s, 1 H), 7,98-7,89 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,17 (m, 1 H), 7,03-7,00 (m, 2H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,59 (s, 3 H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 556,1 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 255

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-(morpholin-4-ilcarbonil)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 255 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 252h, sustituyendo el hidróxido amónico por morfolina, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,99 (s, 1 H), 7,88 (dd, J = 2,4, 6 Hz, 1 H), 7,59-7,42 (m, 3 H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,59 (s, 3 H), 3,55 (m, 8H), 3,27 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 544,2 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 256

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 256 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 252h, sustituyendo el hidróxido amónico por 1-metilpiperazina, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,97 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 2,4, 6 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,13-7,10 (m, 2H), 6,94-6,91 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 3,68-3,65 (m, 4H), 3,60 (s, 3 H), 3,08 (s, 3 H), 2,38 (m, 4 H), 2,24 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 557,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 257

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-7-oxo-N-(1,3-tiazol-2-il)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

El ejemplo 257 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 252h, sustituyendo el hidróxido amónico por tiazol-2-amina, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,82 (s, 1 H), 12,49 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,92 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1 H), 7,56-7,45 (m, 4 H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 3 H), 3,28 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 557,1 (M+H) $^+$.

20 Ejemplo 258

4-[2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(metilsulfonil)fenoxi]piperidina-1-carboxilato de etilo

El ejemplo 258 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 158, sustituyendo el ciclopropilmetanol por 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de etilo, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,01 (s, 1H), 7,84-7,87 (m, 2H), 7,41 (d, J = 9,46 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (t, J = 2,59 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,75-4,79 (m, 1H), 3,98 (c, J = 7,02 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,22-3,26 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,10 (s, 1H), 1,83-1,88 (m, 2H), 1,43-1,55 (M, 2H), 1,13 (t, J = 7,02 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 474,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 259

4-[2-etoxi-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El compuesto del título se aisló como un producto minoritario en la preparación del ejemplo 258. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,02 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,28 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,10-6,11 (m, 1H), 4,17 (c, J = 6,92 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,02 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 347,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 260

4- {5-(etilsulfonil)-2-[(trans-4-metoxiciclohexil)oxi]fenil} -6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

35 El compuesto del título (primer pico que eluye) se aisló como un producto segundo en la preparación del ejemplo 248b. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,03 (s, 1H), 7,78-7,81 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,10-6,11 (m, 1H), 4,57-4,61 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,28 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,14-3,18 (m, 1H), 1,93-1,97 (m, 2H), 1,73-1,77 (m, 2H), 1,31-1,42 (m, 4H), 1,13 (t, J = 7,32, 3H). MS (ESI+) m/z 445,0 (M+H) $^+$.

40 Ejemplo 261

4- {2-[(ciclopropilmetyl)amino]-5-(propan-2-ilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 261a

(3-bromo-4-fluorofenil)(isopropil)sulfano

45 El ejemplo 261a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 168a, sustituyendo el yodoetano por 2-yodopropano, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 261b

2-bromo-1-fluoro-4-(isopropilsulfonil)benceno

El ejemplo 261b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 168b, sustituyendo el ejemplo 168a por el ejemplo 261a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 261c

2-bromo-N-(ciclopropilmetil)-4-(isopropilsulfonil)anilina

- 5 El ejemplo 261c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 147a, sustituyendo la ciclohexanamina por ciclopropilmetanamina, y el 2-bromo-1-fluoro-4-(metsulfonil)benceno por el ejemplo 261b para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 261d

4- {2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(propan-2-ilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- 10 El ejemplo 261d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 261c, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,12 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 8,7, 2,29 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 5,98-5,99 (m, 1H), 5,61 (s a, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,03 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 1,16 (d, J = 7,02 Hz, 6H), 0,98-1,14 (m, 1H), 0,36-0,41 (m, 2H), 0,14-0,18 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 400,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 262

N-[4-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida

- 20 El ejemplo 262 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4 (Método A), sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 251c, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, CD₃OD) ppm 7,34 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,13 (m, 3H), 0,99 (m, 1H), 0,35 (m, 2H), 0,08 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 402,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 263

N-[4-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida

Ejemplo 263a

1-bromo-2-(ciclopropilmetoxi)-4-metil-5-nitrobenceno

El ejemplo 263a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 247a, sustituyendo el 2-bromo-3-metilfenol por 2-bromo-5-metil-4-nitrofenol para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 263b

Ejemplo 263a

El ejemplo 263b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 7d, sustituyendo el producto del ejemplo 7c por el producto del ejemplo 263a y agitando a 65°C durante 2,5 horas, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 263c

Ejemplo 263b

El ejemplo 263c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 3, sustituyendo el producto del ejemplo 2b por el producto del ejemplo 263b para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 263d

N-(4-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil)metanosulfonamida

- 40 El ejemplo 263d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4 (Método A), sustituyendo el ejemplo 3 por el ejemplo 263c, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, CD₃OD) ppm 7,36 (s, 1H), 7,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,11 (m, 1H), 0,47 (m, 2H), 0,24 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 402,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 264

4-[5-(etilsulfonil)-2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-iloxi)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 264a

4-(2-bromo-4-(etilsulfonil)fenoxi)tetrahidro-2H-tiopiran

El ejemplo 264a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 158, sustituyendo el ejemplo 138a por el ejemplo 168b, y el ciclopropilmetanol por tetrahidro-2H-tiopiran-4-ol, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 264b

4-[5-(etilsulfonil)-2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-iloxi)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 264b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 264a, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 7,40 (d, J = 9,77 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,12-6,13 (m, 1H), 4,69-4,72 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,28 (d, J = 7,32 Hz, 2H), 2,50-2,62 (m, 4H), 2,06-2,12 (m, 2H), 1,74-1,81 (m, 2H), 1,13 (d, J = 7,32 Hz, 6H). MS (ESI+) m/z 433,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 265

15 4-{2-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 265 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 168b, sustituyendo el ejemplo 168a por el 264b, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,09 (s, 1H), 7,83-7,87 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,14-6,15 (m, 1H), 4,90-4,93 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,30 (c, J = 7,43 Hz, 2H), 3,01-3,04 (m, 2H), 2,76-2,82 (m, 2H), 2,12-2,18 (m, 4H), 1,14 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 465,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 266

6-(2,4-difluorofenoxi)-N,N-dimetil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida

Ejemplo 266a

5-bromo-6-(2,4-difluorofenoxi)-N,N-dimetilpiridina-3-sulfonamida

25 El ejemplo 242a (0,365 g, 1 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se trató con hidruro sódico al 60% (0,120 g, 3,00 mmol). La disolución se agitó durante 10 minutos. A esta disolución se añadió yodometano (0,355 g, 2,500 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar el compuesto del título (0,365 g, 0,928 mmol, 93% de rendimiento).

Ejemplo 266b

6-(2,4-difluorofenoxi)-N,N-dimetil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida

35 El ejemplo 266b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 266a, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,17 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,35 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 6,33-6,34 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,71 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 461,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 267

40 4-[2-(ciclopropilamino)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 267a

2-bromo-N-ciclopropil-4-(etilsulfonil)anilina

45 El ejemplo 267a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 147a, sustituyendo la ciclohexanamina por ciclopropilamina, y el 2-bromo-1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno por el ejemplo 168b para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 267b

4-[2-(ciclopropilamino)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 267b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 267a, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,32 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,7, 2,29 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 2,75 Hz, 1H),

5 7,45 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,14-6,15 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,40 (c, J = 7,32 Hz, 2H), 2,63-2,67 (m, 1H), 1,35 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 0,95-0,97 (m, 2H), 0,62-0,68 (m 2H). MS (ESI+) m/z 372,1 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 268**4-(5-(etilsulfonil)-2-(cis-4-metoxi-4-metilciclohexiloxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona****Ejemplo 268a****10 8-(2-bromo-4-(etilsulfonil)fenoxi)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano**

El ejemplo 268a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 158, sustituyendo el ejemplo 138a por el ejemplo 168b, y el ciclopropilmetanol por 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 268b**15 4-(2-bromo-4-(etilsulfonil)fenoxi)ciclohexanona**

El ejemplo 268b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 199, sustituyendo el ejemplo 197 por el ejemplo 268a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 268c**(cis)-4-(2-bromo-4-(etilsulfonil)fenoxi)-1-metilciclohexanol**

20 El ejemplo 268b (0,95 g, 2,63 mmol) en THF (15 ml) se enfrió a 0°C. Esta disolución se trató con bromuro de metilmagnesio 3,0 M (2,63 ml, 7,89 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos 1:1 para dar dos fracciones. El ejemplo 268c era la primera fracción que eluía de la columna.

Ejemplo 268d**2-bromo-4-(etilsulfonil)-1-((cis)-4-metoxi-4-metilciclohexiloxi)benceno**

30 El ejemplo 268c (0,43 g, 1,140 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se trató con hidruro sódico al 60% (0,182 g, 4,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta disolución se añadió yodometano (2) (0,65 g, 4,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar el compuesto del título (0,356 g, 0,910 mmol, 80% de rendimiento).

Ejemplo 268e**4-(5-(etilsulfonil)-2-(cis-4-metoxi-4-metilciclohexiloxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona**

40 El ejemplo 268e se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 268d, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,04 (s, 1H), 7,77-7,81 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,10-6,11 (m, 1H), 4,50-4,55 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,28 (c, J = 7,32 Hz, 2H), 1,69-1,78 (m, 4H), 1,46-1,53 (m, 2H), 1,33-1,38 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 1,05 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 459,1 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 269**4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-N,N,6-trimetil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida**

45 El ejemplo 269 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 252h, sustituyendo el hidróxido amónico por dimetilamina, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,08 (s, 1 H), 7,95 (dd, J = 2,4, 6 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,26-7,15 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,72 (s, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 3,19 (s, 3 H), 3,12 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 502,0 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 270

6-metil-4- {5-(metilsulfonil)-2-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 270 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 4-(metilsulfonil)fenol, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,08 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,7, 2,29 Hz, 1H), 7,85-7,88 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,20-7,23 (m, 2H), 6,24-6,25 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,17 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 471,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 271

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(propan-2-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

10 Ejemplo 271a

2-bromo-1-(2,4-difluorofenoxi)-4-(isopropilsulfonil)benceno

El ejemplo 271a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el ejemplo 138a por el ejemplo 261b, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 271b

15 4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(propan-2-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 271b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 271a, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,11 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,31 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,54, Hz, 1H), 6,25-6,26 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3..44-3,48 (m, 1H), 1,20 (d, J = 7,02 Hz, 6H). MS (ESI+) m/z 459,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 272

6-(ciclopropilmethoxy)-N,N-dietil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida

Ejemplo 272a

5-bromo-6-(ciclopropilmethoxy)-N,N-dietilpiridina-3-sulfonamida

25 El ejemplo 272a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 266a, sustituyendo el ejemplo 242a por el ejemplo 207a, y el yodometano por yoduro de etilo, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 272b

6-(ciclopropilmethoxy)-N,N-dietil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida

30 El ejemplo 272b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 272a, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,10 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,15-6,16 (m, 1H), 4,24 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,21 (c, J = 7,02 Hz, 4H), 1,17-1,20 (m, 4H), 1,08 (t, J = 7,02 Hz, 6H), 0,47-0,51 (m, 2H), 0,29-0,32 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 431,1 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 273

4-(ciclopropilmethoxy)-N,N-dimetil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida

Ejemplo 273a

3-bromo-4-(ciclopropilmethoxy)-N,N-dimetilbencenosulfonamida

40 El ejemplo 273a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 266a, sustituyendo el ejemplo 242a por el ejemplo 249a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 273b

4-(ciclopropilmethoxy)-N,N-dimetil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida

45 El ejemplo 273b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 273a, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,29-7,32

(m, 2H), 6,12-6,13 (m, 1H), 3,98 (d, $J = 6,71$ Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,62 (s, 6H), 3,21 (c, $J = 7,02$ Hz, 4H), 1,11-1,15 (m, 1H), 0,46-0,49 (m, 2H), 0,27-0,30 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 402,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 274

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorofenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

5 Ejemplo 274a

2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorobenceno

A una disolución de 2-bromo-4-fluorofenol (0,50 g, 2,6 mmol) en tetrahidrofurano (13 ml) se añadieron ciclopropanometanol (0,209 ml, 2,62 mmol), trifenilfosfina (0,687 g, 2,62 mmol), y DIAD (0,509 ml, 2,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida.

10 El residuo se trituró con hexanos. La mezcla se filtró y el filtrado que contenía el producto se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 62% de rendimiento).

Ejemplo 274b

ácido (2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorofenil)borónico

15 A una disolución del ejemplo 274a (0,1 g, 0,408 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a -20°C se añadió nBuLi (0,180 ml de una disolución 2,5 M en hexanos, 0,449 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, después se enfrió a -40°C. Se añadió gota a gota 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,092 ml, 0,449 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con ácido cítrico 1 M a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/hexanos al 10-33%) para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 20% de rendimiento).

Ejemplo 274c

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorofenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

25 Se burbujeó nitrógeno a través de una disolución de dimetoxietano/etanol 4:1 durante 20 minutos. Un vial de microondas se cargó con el ejemplo 1 (0,05 g, 0,131 mmol), ejemplo 274b (0,046 g, 0,144 mmol), Pd(Ph_3P)₄ (7,58 mg, 6,56 μmol), y fluoruro de cesio (0,060 g, 0,393 mmol). El vial se cerró y se barrió con nitrógeno. Se añadió la mezcla de dimetoxietano/etanol 4:1 (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/hexanos al 20-80%) para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 23% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,98 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,26 (t, $J = 2,71$ Hz, 1 H), 7,05 - 7,18 (m, 3 H), 6,14 (dd, $J = 2,71$, 2,03 Hz, 1 H), 3,80 (d, $J = 6,78$ Hz, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 0,98 - 1,09 (m, 1 H), 0,39 - 0,46 (m, 2 H), 0,17 - 0,22 (m, 2 H). MS (ESI+) m/z 313,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 275

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(trifluorometil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 275a

2-bromo-1-(2,4-difluorofenoxi)-4-(trifluorometil)benceno

40 Una mezcla de 3-bromo-4-fluorobenzotrifluoruro (0,5 ml, 3,52 mmol), 2,4-difluorofenol (0,337 ml, 3,52 mmol) y carbonato potásico (0,486 g, 3,52 mmol) en dimetilformamida (7 ml) se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/hexanos al 0-10%) para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 80% de rendimiento).

Ejemplo 275b

ácido (2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(trifluorometil)fenil)borónico

50 A una suspensión de magnesio (0,083 g, 3,42 mmol) en tetrahidrofurano (1,00 ml) se añadieron 0,5 ml de una disolución del ejemplo 275a (1,099 g, 3,11 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó

(aproximadamente 40-50°C) hasta que empezó la reacción. Se añadió gota a gota la disolución que quedaba de bromuro de partida. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución resultante se añadió gota a gota a una disolución de borato de trimetilo (0,696 ml, 6,23 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) a 0°C.

- 5 La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se inactivó con agua helada y después se neutralizó con HCl 2 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/hexanos al 10-33%) para proporcionar el compuesto del título (650 mg, 66% de rendimiento).

Ejemplo 275c

10 4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(trifluorometil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 275c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 274c, sustituyendo el ejemplo 274b por el ejemplo 275b, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 12,06 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 2,37 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1 H), 7,49 (td, J = 11,36, 8,65, 3,05 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,34 - 7,43 (m, 1 H), 7,28 (t, J = 2,71 Hz, 1 H), 7,10 - 7,17 (m, 1 H), 6,95 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 6,24 (dd, J = 2,71, 2,03 Hz, 1 H), 3,57 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 421,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 276

15 4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-2-(hidroximetil)-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

A una suspensión del ejemplo 252f (0,20 g, 0,40 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) agitando a 0°C se añadió hidruro de litio y aluminio (1M en tetrahidrofurano, 0,398 ml, 0,398 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante dos horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml). La mezcla se filtró para separar los materiales no disueltos. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con diclorometano y el sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,10 g, 55% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,91 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1 H), 7,56-7,38 (m, 3 H), 7,20-7,15 (m, 1 H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 5,11 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,50 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 461,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 277

20 4-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-iloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 277 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 158, sustituyendo el por ciclopropilmelanol 2,3-dihidro-1H-inden-2-ol, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,97 (s, 1 H), 7,91 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 2,44 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 8,85 Hz, 1 H), 7,20-7,23 (m, 2 H), 7,12-7,17 (m, 3 H), 7,07 (s, 1 H), 6,00-6,01 (m, 1 H), 5,41-5,44 (m, 1 H), 3,36-3,42 (m, 2 H), 3,56 (s, 3 H), 3,23 (s, 3 H), 3,20 (s, 3 H), 2,97 (dd, J = 16,94, 1,98 Hz, 2 H). MS (ESI+) m/z 435,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 278

25 4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-2-(1-hidroxietil)-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 278a

30 4-(2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbaldehído

A la disolución del ejemplo 276 (1,0 g, 2,2 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0°C se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,84 g, 4,34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se añadió una disolución de bisulfito sódico (0,9 g, 9 mmol) en disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (sulfato sódico anhidro), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,80 g, 70% de rendimiento).

Ejemplo 278b

35 4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-2-(1-hidroxietil)-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

A una disolución del ejemplo 278a (0,20 g, 0,44 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) a 0°C se añadió bromuro de metilmagnesio (1,0 M en tetrahidrofurano, 0,873 ml, 0,873 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora, y después se añadió disolución acuosa de HCl 1 M (2 ml). La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre disolución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml) y acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (gel de sílice, diclorometano/metanol, 15/1) para proporcionar el compuesto del título (51 mg, 24% de rendimiento). ^1H RMN

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,83 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1 H), 7,55-7,50 (m, 1 H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 2 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,80-4,77 (m, 1H), 3,57 (s, 3 H), 3,25 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 475,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 279

5 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-2-[(dimetilamino)metil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

A una disolución del ejemplo 278a (0,20 g, 0,44 mmol) e hidrocloruro de dimetilamina (0,071 g, 0,873 mmol) en metanol (6 ml) se añadió cloruro de cinc (0,059 g, 0,436 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y después se añadió cianoborohidruro sódico (0,055 g, 0,873 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres días. El sólido resultante se filtró y se lavó con metanol (10 ml), y el eluyente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (gel de sílice, díclorometano/metanol,15/1) para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 34% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1H), 7,25-7,06 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,71 (s, 3 H), 3,67 (s, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 2,28 (s, 6 H). MS (ESI+) m/z 488,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 280

15 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-(morpholin-4-ilmetil)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 280 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 279, sustituyendo el hidrocloruro de dimetilamina por morfolina, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,98 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1 H), 7,56-7,50 (m, 1 H), 7,44-7,38 (m, 2 H), 7,19-7,16 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,55 (s, 2 H), 3,49-3,47 (m, 4 H), 3,26 (s, 3H), 2,31 (m, 4 H). MS (ESI+) m/z 530,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 281

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

25 El ejemplo 281 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 279, sustituyendo el hidrocloruro de dimetilamina por 1-metilpiperazina, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,94 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1 H), 7,55-7,49 (m, 1 H), 7,43-7,37 (m, 2 H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,52 (s, 2 H), 3,26 (s, 3H), 2,32-2,21 (m, 8 H), 2,09 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 543,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 282

30 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-[(fenilamino)metil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 282 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 279, sustituyendo el hidrocloruro de dimetilamina por anilina, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,95 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 2,4, 6,8 Hz, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,29-7,28 (m, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 6,99-6,91 (m, 3H), 6,58 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,49 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,94 (m, 1H), 4,31 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,23 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 536,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 283

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-[(1,3-tiazol-2-ilamino)metil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

40 El ejemplo 283 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 279, sustituyendo el hidrocloruro de dimetilamina por tiazol-2-amino, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,99 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,86-7,83 (m, 2 H), 7,51-7,45 (m, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,30-7,26 (m, 1 H), 7,14-7,13 (m, 1 H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,62 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 4,49 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 543,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 284

45 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-[(tetrahidrofuran-3-ilamino)metil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

50 El ejemplo 284 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 279, sustituyendo el hidrocloruro de dimetilamina por tetrahidrofuran-3-amino, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,86 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,87-7,85 (m, 2 H), 7,54-7,39 (m, 3 H), 7,18-7,16 (m, 1 H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,17 (s, 1H), 3,72-3,66 (m, 3H), 3,57-3,53 (m, 5H), 3,25 (s, 3H), 3,14-3,13 (m, 1H), 2,27-2,26 (m, 1H), 1,82-1,77 (m, 1 H), 1,58-1,57 (m, 1 H). MS (ESI+) m/z 530,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 285

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(fenilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 285a

1-(ciclopropilmetoxi)-4-(fenilsulfonil)benceno

- 5 El ejemplo 285a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 158, sustituyendo el ejemplo 138a por 1-fluoro-4-(fenilsulfonil)benceno, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 285b

2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-(fenilsulfonil)benceno

- 10 El ejemplo 285a (0,087 g, 0,3 mmol) en ácido acético (5 ml) se enfrió a 0°C. A esta disolución se añadió 1-bromopirrolidina-2,5-diona (2) (0,059 g, 0,330 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar el compuesto del título (0,032 g, 0,087 mmol, 29% de rendimiento).

Ejemplo 285c

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(fenilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- 20 El ejemplo 285c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 285b, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,80 (s, 1H), 7,63-7,74 (m, 4H), 7,36-7,46 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,04-7,06 (m, 2H), 5,80-5,81 (m, 1H), 3,72 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 0,82-0,89 (m, 1H), 0,29-0,24 (m, 2H), 0,00-0,04 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 434,9 (M-H) $^+$.

Ejemplo 286

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 286a

4-(3-bromo-4-fluorofenilsulfonil)morfolina

- 30 El bromuro de 3-bromo-4-fluorobenceno-1-sulfonilo (0,44 g, 1,609 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se trató con morfolina (0,294 g, 3,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se separó el disolvente y el residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo en hexanos al 20% para dar el compuesto del título (0,45 g, 1,388 mmol, 86% de rendimiento).

Ejemplo 286b

4-(3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenilsulfonil)morfolina

- El ejemplo 286b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 158, sustituyendo el ejemplo 138a por el ejemplo 286a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 286c

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- 40 El ejemplo 286c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 286b, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,03 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,11-6,13 (m, 1H), 3,97 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 3,62-3,65 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 2,86-2,88 (m, 4H), 0,45-0,48 (m, 2H), 0,27-0,29 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 444,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 287

4-{2-(2,4-difluorofenoxy)-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 287a

- 45 3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxy)benzaldehído

Una mezcla de 3-bromo-4-fluorobenzaldehído (4,06 g, 20 mmol), 2,4-difluorofenol (2,60 g, 20 mmol) y carbonato de cesio (7,17 g, 22 mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml) se calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico dos veces, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en heptanos al 20%) para proporcionar el compuesto del título (5,94 g, 95%).

5 Ejemplo 287b

(3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxy)fenil)metanol

10 A una disolución del ejemplo 287a (3,76 g, 12 mmol) en la mezcla de etanol (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se añadió borohidruro sódico (0,136 g, 3,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (3,72 g, 98%).

Ejemplo 287c

15 2-bromo-4-(bromometil)-1-(2,4-difluorofenoxy)benceno

A una disolución del ejemplo 287b (3,70 g, 11,74 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió gota a gota tribromuro de fósforo (1,11 ml, 11,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y se vertió en agua helada. El pH se ajustó a pH básico por adición cuidadosa de disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (4,15 g, 93%).

Ejemplo 287d

(3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxy)bencil)(metilsulfano

25 Una mezcla del ejemplo 287c (1,512 g, 4,00 mmol) y tiometóxido sódico (0,280 g, 4,00 mmol) en dimethylformamida (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se repartió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico dos veces, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,38 g, 100%).

Ejemplo 287e

2-bromo-1-(2,4-difluorofenoxy)-4-(metilsulfonilmetil)benceno

30 A una disolución del ejemplo 287d (1,38 g, 4,00 mmol) en metanol (15 ml) se añadió oxone (5,16 g, 8,40 mmol) en agua (15 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en heptanos de 20 a 40%) para proporcionar el compuesto del título (1,49 g, 98%).

35 Ejemplo 287f

4-(2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonilmetil)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 287e (94 mg, 0,25 mmol), ejemplo 6a (107 mg, 0,250 mmol), fosfato potásico (186 mg, 0,875 mmol), tris(dibencildidenacetona)dipaladio (6,9 mg, 7,5 µmol) y 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamanto (6,6 mg, 0,023 mmol) se combinaron en un tubo de microondas y se purgó con nitrógeno durante 15 minutos. Una mezcla de dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) se purgó con nitrógeno durante 15 minutos y se transfirió al tubo de microondas. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se trató con gel de sílice funcionalizada con 3-mercaptopropilo, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol en diclorometano de 1 a 2%) para proporcionar el compuesto del título (62 mg, 41%).

Ejemplo 287g

4-{2-(2,4-difluorofenoxy)-5-[[(metilsulfonil)metil]fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona}

50 El ejemplo 287f (59,9 mg, 0,100 mmol), hidróxido potásico (84 mg, 1,5 mmol) y bromuro de cetiltrimetilamonio (1,8 mg, 5,0 µmol) se combinaron en una mezcla de tetrahidrofurano (4 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 44 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió agua, y el pH se ajustó a pH 7 por la adición de HCl 1 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó

con disolución acuosa saturada de cloruro sódico dos veces, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol en diclorometano de 2 a 4%) para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 70%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,04 (s, 1 H) 7,57 (d, J = 2,37 Hz, 1 H) 7,26 - 7,48 (m, 4 H) 7,16 - 7,26 (m, 1 H) 7,00 - 7,11 (m, 1 H) 6,88 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 6,23 - 6,33 (m, 1 H) 4,51 (s, 2 H) 3,55 (s, 3 H) 2,94 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 445 (M+H)⁺.

Ejemplo 288

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)piridin-3-il]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 288a

2-fluoro-5-(metiltio)piridina

Una mezcla de 5-bromo-2-fluoropiridina (2,05 g, 11,7 mmol) y N¹,N¹,N²,N²-tetrametiletano-1,2-diamina (2,27 ml, 15,1 mmol) se purgó con nitrógeno durante 45 minutos. Se añadió tolueno (116 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 5,59 ml, 14,0 mmol) a lo largo de 6 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió disulfuro de dimetilo (1,26 ml, 14,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a 0°C, y después se inactivó inmediatamente con disolución acuosa saturada de cloruro amónico. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/heptano al 10%) para proporcionar el compuesto del título (1,00 g, 60%).

Ejemplo 288b

2-fluoro-5-(metilsulfonil)piridina

A una disolución del ejemplo 288a (2,17 g, 15,2 mmol) en diclorometano (50,5 ml) se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (7,15 g, 31,1 mmol) en porciones a lo largo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (2,62 g, 15,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de carbonato sódico, y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol/diclorometano al 0-10%) para proporcionar el compuesto del título (1,81 g, 68%).

Ejemplo 288c

5-(metilsulfonil)piridin-2(1H)-ona

El ejemplo 288b (0,679 g, 3,88 mmol) se trató con ácido acético (35,2 ml) y agua (3,52 ml) a 110°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se separó para proporcionar el compuesto del título (0,700 g, 100%).

Ejemplo 288d

3-bromo-5-(metilsulfonil)piridin-2(1H)-ona

A una disolución del ejemplo 288c (0,671 g, 3,87 mmol) y acetato sódico (0,318 g, 3,87 mmol) en ácido acético (8,50 ml) se añadió gota a gota bromo (0,201 ml, 3,91 mmol) en forma de una disolución en ácido acético (1,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 3 horas. Se añadió bromo (0,05 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con 100 ml de disolución acuosa de tiosulfato sódico al 10%. La suspensión resultante se filtró y el sólido se recogió y se secó durante 16 horas para proporcionar el compuesto del título (0,64 g, 66%).

Ejemplo 288e

3-bromo-2-cloro-5-(metilsulfonil)piridina

El ejemplo 288d (0,6395 g, 2,54 mmol) se trató con oxicloruro de fósforo (12,7 ml) a 110°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo. La suspensión resultante se filtró y se aclaró con agua, y se recogió el sólido blanquecino y se secó en un horno con vacío a 60°C durante 16 horas para proporcionar el compuesto del título (0,244 g, 35%).

Ejemplo 288f

3-bromo-2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)piridina

El ejemplo 288f se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 2b, sustituyendo el fenol por 2,4-difluorofenol, y el ejemplo 2a por el ejemplo 288e, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 288g

- 5 4-(2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 288g se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4a, sustituyendo el ejemplo 7c por el ejemplo 288f para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 288h

4-(2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

- 10 El ejemplo 288h se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4b, sustituyendo el ejemplo 4a por el ejemplo 288g para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 12,16 (s, 1H) 8,59 (d, J = 2,37 Hz, 1H) 8,37 (d, J = 2,37 Hz, 1H) 7,58 (s, 1H) 7,48 (m, 2H) 7,34 (t, J = 2,71 Hz, 1H) 7,16 (m, 1H) 6,36 (dd, J = 2,71, 2,03 Hz, 1H) 3,61 (s, 3H) 3,35 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 432,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 289

- 15 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-[(piridin-3-iloxy)methyl]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 289a

2-(clorometil)-4-(2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

- 20 Una mezcla del ejemplo 276 (0,50 g, 1,09 mmol) y cloruro de tionilo (5,0 ml, 69 mmol) se calentó a temperatura de refluxo durante 2 horas. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se secó a vacío durante 1 hora para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 289b

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-[(piridin-3-iloxy)methyl]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- 25 A una disolución de piridin-3-ol (0,039 g, 0,407 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió hidruro sódico (16 mg, 0,407 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A esta disolución se añadió el ejemplo 289a (0,25 g, 0,204 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a refluxo durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo (30 ml) y disolución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (C18, gradiente de agua (NH_4HCO_3 10 mM):acetonitrilo, al 25-50%) para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 16% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,52 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1H), 7,56 - 7,38 (m, 5H), 7,22 - 7,18 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 - 6,82 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,25 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 538,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 290

4-[5-(ciclopropilsulfonil)-2-(2,4-difluorofenoxy)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- 35 Ejemplo 290a

(3-bromo-4-fluorofenil)ciclopropilsulfano

El ejemplo 290a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 168a, sustituyendo el yodoetano por bromociclopropano, para proporcionar el compuesto del título

Ejemplo 290b

- 40 2-bromo-4-(ciclopropilsulfonil)-1-fluorobenceno

El ejemplo 290b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 168b, sustituyendo el ejemplo 168a por el ejemplo 290a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 290c

2-bromo-4-(ciclopropilsulfonil)-1-(2,4-difluorofenoxy)benceno

El ejemplo 290c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el ejemplo 138a por el ejemplo 290b, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 290d

4-[5-(ciclopropilsulfonil)-2-(2,4-difluorofenoxy)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- 5 El ejemplo 290d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 290c, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,11 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,42-7,55 (m, 3H), 7,32 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,28-6,29 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,90-2,96 (m, 1H), 1,12-1,15 (m, 2H), 1,03-1,09 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 457,1 ($M+\text{H}$) $^+$.

10 Ejemplo 291

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-(prop-1-en-2-il)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- A una disolución del ejemplo 252f (0,10 g, 0,20 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) agitando a 0°C se añadió bromuro de metilmagnesio (0,498 ml, 0,498 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, y después se añadió disolución acuosa de HCl (1 M, 2 ml). La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre disolución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml) y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (C18 gradiente de acetonitrilo:agua (TFA al 0,1%) al 40-90%) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 25% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,61 - 7,36 (m, 3H), 7,18 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 471,1 ($M+\text{H}$) $^+$.

20 Ejemplo 292

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-(fenoximetil)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- 25 El ejemplo 292 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 289b, sustituyendo el piridin-3-ol por fenol, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,32 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 3H), 6,98 - 6,89 (m, 4H), 6,37 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,23 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 537,2 ($M+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 293

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(morpholin-4-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

30 Ejemplo 293a

4-((3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxy)fenil)sulfonil)morpholina

El ejemplo 293a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el ejemplo 138a por el ejemplo 286a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 293b

35 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(morpholin-4-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- 40 El ejemplo 293b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 293a, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,10 (s, 1H), 7,76 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,7, 2,44 Hz, 1H), 7,42-7,54 (m, 3H), 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,25-6,27 (m, 1H), 3,64-3,66 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 2,88-2,92 (m, 4H). MS (ESI+) m/z 502,2 ($M+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 294

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(ethylsulfonil)piridin-3-il]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 294a

3-bromo-2-cloro-5-(ethylsulfonil)piridina

- 45 Se disolvieron sulfito sódico (1,755 g, 13,92 mmol) y bicarbonato sódico (1,231 g, 14,65 mmol) en agua (37 ml) para dar una disolución incolora. La mezcla se calentó a 75°C. Se añadió cloruro de 3-bromo-2-cloropiridina-5-sulfonilo (2,132 g, 7,33 mmol) en porciones a lo largo de 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 1 hora. La mezcla se concentró y se añadió N,N-dimetilformamida (13,88 ml). Se añadieron bicarbonato sódico (1,231 g, 14,65

mmol) y yodoetano (0,589 ml, 7,33 mmol). La mezcla resultante se calentó a 75°C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/heptano al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título.

5

Ejemplo 294b

4-(2-cloro-5-(etilsulfonil)piridin-3-il)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 294b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4a, sustituyendo el ejemplo 7c por el ejemplo 294a para proporcionar el compuesto del título.

10

Ejemplo 294c

4-(2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(etilsulfonil)piridin-3-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 294c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 2b, sustituyendo el fenol por 2,4-difluorofenol, y el ejemplo 2a por el ejemplo 294b, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,17 (s a, 1H), 8,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54-7,43 (m, 2H), 7,34 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 6,3 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,44 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,3 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 446,2 ($M+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 295

N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-2-(morfolin-4-il)etanosulfonamida

20

Ejemplo 295a

4-(5-amino-2-(2,4-difluorofenoxy)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 295a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138a, sustituyendo el 2-bromo-1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno por el ejemplo 1e, y el ejemplo 6a por el ejemplo 148c, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título.

25

Ejemplo 295b

N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-2-(morfolin-4-il)etanosulfonamida

Una mezcla del ejemplo 295a, cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,098 g, 0,600 mmol) y trietilamina (0,081 g, 0,800 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó el disolvente y el residuo se volvió a disolver en MeOH (5 ml). A esta disolución se añadió morfolina (0,697 g, 8,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 horas. A esta disolución se añadió hidróxido sódico 2,0 N (2,00 ml, 4,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y HCl 1,0 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional varias veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo en TFA en agua al 0,1%, al 10-80%) para dar la sal de TFA del compuesto del título (0,077 g, 0,117 mmol, 58.5% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,08 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,30-7,31 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,85, 2,75 Hz, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,28-6,29 (m, 1H), 3,51-3,62 (m, 11H), 3,24 (s a, 4H). MS (ESI+) m/z 545,1 ($M+\text{H}$)⁺.

40

Ejemplo 296

N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-[2-(dimetilamino)ethyl]etanosulfonamida

Una mezcla del ejemplo 36e (0,15 g, 0,326 mmol), 2-(dimetilamino)etanol (0,029 g, 0,326 mmol) y trifenilfosfina (0,128 g, 0,490 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta disolución se añadió (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (0,113 g, 0,490 mmol). La disolución se agitó durante tres horas a temperatura ambiente. Se separó el disolvente y el residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo en TFA al 0,1% agua, al 10-80%) para dar el compuesto del título (0,055 g, 0,104 mmol, 31.8% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,06 (s, 1H), 7,51 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,35-7,37 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,06-7,11 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 3,57 (t, J = 6,71 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,17 (c, J = 7,32 Hz, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,25 (c, J = 7,48 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 531,2 ($M+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 297

4-{2-(2,4-difluorofenoxy)-5-[{(etilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 297a

(3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxy)bencil)(etil)sulfano

El ejemplo 297a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 287d, sustituyendo el tiometóxido sódico por etanotiolato sódico, para proporcionar el compuesto del título (1,04 g, 99%).

Ejemplo 297b

2-bromo-1-(2,4-difluorofenoxy)-4-(etilsulfonilmethyl)benceno

El ejemplo 297b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 287e, sustituyendo el ejemplo 287d por el ejemplo 297a, para proporcionar el compuesto del título (1,01 g, 89%).

10 Ejemplo 297c

4-(2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(etilsulfonilmethyl)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 297c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 287f, sustituyendo el ejemplo 287e por el ejemplo 297b. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol en diclorometano de 0 a 2%) dio el compuesto del título (63 mg, 51 %).

15 Ejemplo 297d

4-{2-(2,4-difluorofenoxy)-5-[{(etilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 297d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 287g, sustituyendo el ejemplo 287f por el ejemplo 297c, para proporcionar el compuesto del título (34 mg, 75%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 12,04 (s, 1 H) 7,56 (d, *J* = 2,37 Hz, 1 H) 7,15 - 7,48 (m, 5 H) 6,99 - 7,11 (m, 1 H) 6,87 (d, *J* = 8,14 Hz, 1 H) 6,25 - 6,35 (m, 1 H) 4,49 (s, 2 H) 3,55 (s, 3 H) 3,07 (c, *J* = 7,23 Hz, 2 H) 1,23 (t, *J* = 7,46 Hz, 3 H). MS (ESI+) m/z 459 (M+H)⁺.

Ejemplo 298

4- {2-(2,4-difluorofenoxy)-5-[2-(etilsulfonil)propan-2-il]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 298a

25 2-bromo-1-(2,4-difluorofenoxy)-4-(2-(etilsulfonil)propan-2-il)benceno

A una disolución del ejemplo 297b (469 mg, 1,20 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro sódico en aceite mineral al 60% (240 mg, 6,00 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió yodometano (0,750 ml, 12,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se repartió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en heptanos de 20 a 40%) para proporcionar el compuesto del título (442 mg, 88 %).

Ejemplo 298b

4-(2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(2-(etilsulfonil)propan-2-il)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

35 El ejemplo 298b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 287f, sustituyendo el ejemplo 287e por el ejemplo 298a. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol en diclorometano de 0 a 2%) dio el compuesto del título (80 mg, 62%).

Ejemplo 298c

4- {2-(2,4-difluorofenoxy)-5-[2-(etilsulfonil)propan-2-il]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

40 El ejemplo 298c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 287g, sustituyendo el ejemplo 287f por el ejemplo 298b y el tiempo de reacción era 16 horas en lugar de 44 horas, para proporcionar el compuesto del título (52 mg, 88%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆). ppm 12,06 (s, 1 H) 7,71 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H) 7,55 (dd, *J* = 8,70, 2,59 Hz, 1 H) 7,38 - 7,48 (m, 1H) 7,33 (s, 1H) 7,19 - 7,31 (m, 2H) 7,02 - 7,12 (m, 1H) 6,85 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H) 6,29 (d, *J* = 2,14 Hz, 1 H) 3,56 (s, 3 H) 2,90 (c, *J* = 7,43 Hz, 2 H) 1,77 (s, 6 H) 1,06 (t, *J* = 7,48 Hz, 3 H). MS (ESI+) m/z 487 (M+H)⁺.

Ejemplo 299

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 299a

1-((3-bromo-4-fluorofenil)sulfonil)pirrolidina

A una disolución de cloruro de 3-bromo-4-fluorobenceno-1-sulfonilo (1,0g, 3,66 mmol) en 20 ml de diclorometano a 0°C se añadió pirrolidina (0,635 ml, 7,68 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con disolución de HCl al 1% y agua, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (0,86 g, 76% de rendimiento)

Ejemplo 299b

10 1-((3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxy)fenil)sulfonil)pirrolidina

Una mezcla del ejemplo 299a (250 mg, 0,811 mmol), 2,4-difluorofenol (106 mg, 0,811 mmol) y carbonato de cesio (317 mg, 0,973 mmol) en 5 ml de dimetilsulfóxido se calentó a 110°C durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua (2X), disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (278 mg, 82% de rendimiento), que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 299c

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Una mezcla del ejemplo 299b (100 mg, 0,239 mmol), ejemplo 6a (102 mg, 0,239 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (13,81 mg, 0,012 mmol) y fluoruro de cesio (109 mg, 0,717 mmol) en 2 ml de dimetoxietano y 1 ml de metanol se calentó a 120°C en un horno de microondas (Biotage Initiator) durante 40 minutos. La mezcla después se trató con NaOH 4 N (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2X). La fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradientes de acetato de etilo/heptanos de 60 a 100%) para dar el compuesto del título (75 mg, 64,6% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,06 (s, 1H), 12,06 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,47 (ddd, *J* = 11,5, 8,8, 3,0 Hz, 1H), 7,47 (ddd, *J* = 17,8, 10,4, 6,0 Hz, 1H), 7,42 - 7,39 (m, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,30 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,28 - 7,09 (m, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 1H), 6,98 - 6,93 (m, 1H), 6,99 - 6,93 (m, 1H), 6,24 (ddd, *J* = 23,2, 2,6, 2,2 Hz, 1H), 6,22 (dd, *J* = 2,6, 2,2 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,22 - 3,09 (m, 4H), 3,19 - 3,11 (m, 4H), 1,72 - 1,64 (m, 4H), 1,75 - 1,61 (m, 4H), 1,17 (dd, *J* = 18,8, 11,7 Hz, 1H), 0,87 - 0,74 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 464,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 300

N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-2-(dimetilamino)etanosulfonamida

35 El ejemplo 300 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 295b, sustituyendo la morfolina por N,N-dimetilamina, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,07 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,86 (s a, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,29-7,31 (m, 2H), 7,22 (dd, *J* = 8,54, 2,75 Hz, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,01-7,07 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,85 Hz, 1H), 6,28 (t, *J* = 2,29 Hz, 1H), 3,62-3,65 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,48-3,51 (m, 2H), 2,83 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 503,1 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 301

4-[4-(etilsulfonil)-2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenoxi]piperidina-1-carboxilato de etilo

Ejemplo 301a

4-(2-bromo-4-(etilsulfonil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de etilo

45 El ejemplo 301a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 158, sustituyendo el ejemplo 168b por el ejemplo 138a, y el ciclopropilmetanol por 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de etilo, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 301b

4-[4-(etilsulfonil)-2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenoxi]piperidina-1-carboxilato de etilo

50 El ejemplo 301b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 301a, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 12,04 (s, 1H), 7,80-7,83 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,12-6,13 (m, 1H), 4,76-4,81 (m, 1H), 3,99 (c, J = 7,02 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,24-3,39 (m, 6H), 1,86-1,90 (m, 2H), 1,49-1,53 (m, 2H), 1,12-1,16 (M, 6H). MS (ESI+) m/z 488,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 302

5 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 302a

1-((3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenil)sulfonil)pirrolidina

A una disolución de ciclopropilmetanol (115 μl, 1,460 mmol) en dioxano (8 ml) a temperatura ambiente se añadió hidruro sódico (78 mg, 1,947 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió el ejemplo 299a (300 mg, 0,973 mmol) en forma de sólido. La mezcla después se calentó a 65°C durante una noche. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua (2X), disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/heptanos al 0-50%) para dar el compuesto del título (156 mg, 44,5% de rendimiento)

Ejemplo 302b

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Una mezcla del ejemplo 302a (84 mg, 0,233 mmol), ejemplo 6a (100 mg, 0,233 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (13,49 mg, 0,012 mmol) y fluoruro de cesio (106 mg, 0,700 mmol) en 2 ml de dimetoxietano y 1 ml de metanol se purgó con nitrógeno gaseoso y se calentó a 130°C en condiciones de microondas (Biotage Initiator) durante 40 minutos. Después la mezcla se trató con NaOH 4 N (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtró y se concentró. El residuo se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de metanol/diclorometano al 0-10%) para dar el compuesto del título (64 mg, 64,1% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,10 - 11,92 (m, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 6,9, 4,1 Hz, 2H), 6,17 - 6,03 (m, 1H), 3,97 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,14 (t, J = 6,7 Hz, 4H), 1,71 - 1,64 (m, 4H), 1,15 - 1,08 (m, 1H), 0,50 - 0,44 (m, 2H), 0,30 - 0,24 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 482,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 303

4-{2-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 303a

1 -(4-(2-bromo-4-(etilsulfonil)fenoxi)piperidin-1-il)etanona

El ejemplo 303a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 158, sustituyendo el ejemplo 138a por el ejemplo 168b, y sustituyendo el ciclopropilmetanol por 1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etanona, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 303b

4-{2-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 303b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 303a, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,04 (s, 1H), 7,80-7,84 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,12-6,13 (m, 1H), 4,81-4,84 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,24-3,39 (m, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,49-1,53 (m, 2H), 1,12-1,16 (m, 3H). MS (ESI+) m/z 458,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 304

4-[4-(etilsulfonil)-2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenoxi]benzonitrilo

El ejemplo 304 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el ejemplo 138a por el ejemplo 168c, y el 2,4-difluorofenol por 4-cianofenol, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,09 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,54, 2,54 Hz, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,14-7,17 (m, 2H), 6,22-6,23 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,38 (c, J = 7,32 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 434,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 305

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 305a

1-(3-bromo-4-fluorofenilsulfonil)indolina

Una disolución de cloruro de 3-bromo-4-fluorobenceno-1-sulfonilo (Aldrich) (2,53 g, 8,33 mmol), indolina (0,99 g, 8,33 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,60 ml, 9,16 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtraron y se concentraron para dar un aceite marrón que solidificó al reposar. El producto bruto se recristalizó en éter/heptano para dar el compuesto del título (1,99 g, 5,59 mmol, 67% de rendimiento).

Ejemplo 305b

1-(3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenilsulfonil)indolina

El ejemplo 305b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29a, sustituyendo el tetrahidro-2H-piran-4-ol por ciclopropilmetanol y sustituyendo el ejemplo 2a por el ejemplo 305a para dar el compuesto del título.

Ejemplo 305c

4-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-(indolin-1-ilsulfonil)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 305c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6c, sustituyendo el ejemplo 6b por el ejemplo 305b para dar el compuesto del título.

Ejemplo 305d

4-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-(indolin-1-ilsulfonil)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 305d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6d, sustituyendo el ejemplo 6c por el ejemplo 305c para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) 0,24 (tt, *J* = 13,4, 6,6 Hz, 2H) 0,35 - 0,50 (m, 2H) 1,01 - 1,18 (m, 1H) 2,90 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H) 3,54 (s, 3H) 3,90 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H) 3,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H) 5,80-5,86 (m, 1H) 7,04 (td, *J* = 7,4, 1,0 Hz, 1H) 7,14-7,36 (m, 5H) 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H) 7,66 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H) 7,77 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H) 12,02 (s a, 1H). MS (ESI+) m/z 476 [M+H]⁺.

Ejemplo 306

4- {2-(2,4-difluorofenoxy)-5-[(fenilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 306a

(3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxy)bencil)(fenil)sulfano

El ejemplo 306a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 287d, sustituyendo el tiometóxido sódico por tiofenóxido sódico, para proporcionar el compuesto del título (815 mg, 100%).

Ejemplo 306b

2-bromo-1-(2,4-difluorofenoxy)-4-(fenilsulfonilmethyl)benceno

El ejemplo 306b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 287e, sustituyendo el ejemplo 287d por el ejemplo 306a, para proporcionar el compuesto del título (867 mg, 99%).

Ejemplo 306c

4-(2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(fenilsulfonilmethyl)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 306c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 287f, sustituyendo el ejemplo 287e por el ejemplo 306b. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol en diclorometano de 0 a 2%) dio el compuesto del título (51 mg, 52%).

Ejemplo 306d

4- {2-(2,4-difluorofenoxy)-5-[(fenilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 306d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 287 g, sustituyendo el ejemplo 287f por el ejemplo 306c, para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 80%). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-*d*₆). ppm 12,02 (s, 1 H) 7,69 - 7,81 (m, 3 H) 7,55 - 7,67 (m, 2 H) 7,34 - 7,46 (m, 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 2 H) 6,98 - 7,18 (m, 4 H) 6,80 (d, *J* = 8,48 Hz, 1 H) 6,09 (dd, *J* = 2,37, 1,70 Hz, 1 H) 4,71 (s, 2 H) 3,52 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 507 (M+H)⁺.

Ejemplo 307

5 4- {2-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 307a

1-((3-bromo-4-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)fenil)sulfonil)pirrolidina

El ejemplo 307a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 302a, sustituyendo el ciclopropilmetanol por (2,2-difluorociclopropil)metanol, para proporcionar el compuesto del título.

10 Ejemplo 307b

4- {2-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 307b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 302b, sustituyendo el 302a por el 307a, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,05 (s, 1H), 12,05 (s, 1H), 7,76 (tt, *J* = 6,9, 3,5 Hz, 2H), 7,81 - 7,71 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,38 - 7,27 (m, 3H), 7,30 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 4,21 (dt, *J* = 18,8, 9,6 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,15 (t, *J* = 6,7 Hz, 4H), 3,15 (t, *J* = 6,7 Hz, 4H), 2,21 - 2,04 (m, 1H), 2,19 - 1,98 (m, 1H), 1,74 - 1,57 (m, 5H), 1,77 - 1,57 (m, 5H), 1,52 - 1,36 (m, 1H), 1,53 - 1,38 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 464,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 308

4-{2-(ciclopropilmethoxy)-5-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

20 Ejemplo 308a

1-((3-bromo-4-fluorofenil)sulfonil)-3,3-difluoroazetidina

A una suspensión de 3,3-difluoroazetidina-ácido clorídrico (0,947 g, 7,31 mmol) en 20 ml diclorometano a 0°C se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2,80 ml, 16,1 mmol) seguido de la adición de una disolución de cloruro de 3-bromo-4-fluorobenceno-1-sulfonilo (2,0 g, 7,3 mmol) en 4 ml diclorometano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se calentó a 55°C durante 5 horas, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico anhídrico y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/heptanos al 10-50%) para dar el compuesto del título (1,5 g, 62,1% de rendimiento)

Ejemplo 308b

30 1-((3-bromo-4-(ciclopropilmethoxy)fenil)sulfonil)-3,3-difluoroazetidina

El ejemplo 308b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 302a, sustituyendo el ejemplo 299a por el ejemplo 308a para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 308c

4-{2-(ciclopropilmethoxy)-5-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

35 El ejemplo 308c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 302b, sustituyendo el ejemplo 302a por el ejemplo 308b para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,04 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,12 - 6,08 (m, 1H), 4,26 (t, *J* = 12,7 Hz, 4H), 4,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,14 - 1,08 (m, 1H), 0,50 - 0,43 (m, 2H), 0,30 - 0,25 (m, 2H). MS (DCI+) m/z 491,4 (M+CH₃CN)⁺.

40 Ejemplo 309

4- {2-[2-(2-hidroxietil)fenoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 304 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 2-(2-hidroxietil)fenol, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,11 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,44 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 7,63, 1,53 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,54 Hz, 1H), 6,29-6,31 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,46 (t, *J* = 7,02 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,63 (t, *J* = 7,02 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 439,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 310

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil}fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 310a

1-(3-bromo-4-fluorofenilsulfonil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina

- 5 Una disolución de cloruro de 3-bromo-4-fluorobenceno-1-sulfonilo (Combi-blocks) (250 mg, 0,91 mmol), N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (218mg, 1,9 mmol) en tetrahidrofurano (5,7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, diclorometano gradiente con MeOH) para dar el compuesto del título (220 mg, 69% de rendimiento).

Ejemplo 310b

- 10 1-(3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenilsulfonil)-N,N-dimetil-3-amina

El ejemplo 310b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29a, sustituyendo el tetrahidro-2H-piran-4-ol por ciclopropilmetanol y sustituyendo el ejemplo 2a por el ejemplo 310a para dar el compuesto del título.

Ejemplo 310c

- 15 4-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)sulfonil)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 310c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6c, sustituyendo el ejemplo 6b por el ejemplo 310b, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 310d

4-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)sulfonil)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

- 20 El ejemplo 310d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6d, sustituyendo el ejemplo 6c por el ejemplo 310c, para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 0,25-0,31 (m, 2 H) 0,44-0,51 (m, 2 H) 1,06-1,17 (m, 1 H) 1,45-1,59 (m, 1 H) 1,86-1,97 (m, 1 H) 2,04 (s, 6 H) 2,52-2,57 (m, 1 H) 2,82-2,90 (m, 1 H) 3,07-3,18 (m, 1 H) 3,25-3,28 (m, 1 H) 3,34-3,42 (m, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 3,98 (d, J = 6,78 Hz, 2 H) 6,12 (t, J = 2,71, 2,03 Hz, 1 H) 7,28-7,33 (m, 2 H) 7,35 (s, 1 H) 7,71-7,79 (m, 2 H) 12,04 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 471 [M+H] $^+$.

Ejemplo 311

4-{2-(2,4-difluorofenoxy)-5-[(metilsulfonil)metil]piridin-3-il}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 311a

ácido 5-bromo-6-(2,4-difluorofenoxy)nicotínico

- 30 El ácido 5-bromo-6-cloronicotínico (3 g, 12,69 mmol), 2,4-difluorofenol (3,30 g, 25,4 mmol) y carbonato de cesio (16,54 g, 50,8 mmol) se combinaron en DMSO (25,4 ml), se calentaron a 100°C durante 6 horas, se enfriaron y diluyeron con 150 ml de agua helada y el pH se ajustó a pH 3 con HCl 12 M. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua helada y se secó hasta masa constante para dar el compuesto del título (2,84 g, 64%).

Ejemplo 311b

- 35 (5-bromo-6-(2,4-difluorofenoxy)piridin-3-il)metanol

El producto del ejemplo 311a (1,0 g, 3,03 mmol) y complejo de borano y tetrahidrofurano (6,06 ml, 6,06 mmol) se combinaron en tetrahidrofurano (15,15 ml) y se calentaron a 50°C durante 2 horas, se enfriaron y se trataron con 10 ml de metanol, se calentaron a 50°C durante 1 hora, se enfriaron y se concentraron. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo en heptanos al 0-50%) dio el compuesto del título (0,73 g, 76%).

Ejemplo 311c

3-bromo-5-(bromometil)-2-(2,4-difluorofenoxy)piridina

- 45 Una disolución del producto del ejemplo 311b (0,73 g, 2,309 mmol) en diclorometano (11,55 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató gota a gota con tribromofosfina (0,218 ml, 2,309 mmol), se agitó durante una hora a temperatura ambiente y se vertió en agua helada y el pH se ajustó a pH 9 por adición de bicarbonato sódico sólido en porciones.

Se formó una emulsión que se eliminó parcialmente por filtración. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (Na_2SO_4) se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (0,75 g, 86%).

Ejemplo 311d

5 3-bromo-2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metiltiometil)piridina

El producto del ejemplo 311c (0,75 g, 1,979 mmol) y trimetóxido sódico (0,139 g, 1,979 mmol) se combinaron en dimetilformamida (3,96 ml), se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, y se repartió entre acetato de etilo y agua fría. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (0,66 g, 96%).

10 Ejemplo 311e

3-bromo-2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfoniometil)piridina

Una disolución del producto del ejemplo 311d (0,66 g, 1,906 mmol) a 0°C en metanol (7,33 ml) se trató con una disolución de Oxone (2,461 g, 4,00 mmol) en agua (7,33 ml), se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía (gel de sílice, metanol en diclorometano al 0-5%) dio el compuesto del título (0,433 g, 60%).

Ejemplo 311f

4-(2-(2,4-difluorofenoxy)-5-((metilsulfoniometil)piridin-3-il)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

20 El producto del ejemplo 311e (0,075 g, 0,198 mmol), el producto del ejemplo 6a (0,085 g, 0,198 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (5,45 mg, 5,95 μmol), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamanto (5,80 mg, 0,020 mmol) y fosfato potásico (0,126 g, 0,595 mmol) se combinaron y se purgaron con nitrógeno durante 15 minutos. Mientras tanto una disolución de dioxanoagua 4:1 (2 ml) se purgó con nitrógeno durante 15 minutos y se transfirió mediante jeringa al recipiente de reacción con argón. La mezcla se agitó durante 2 horas a 60°C y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na_2SO_4), se trató con gel de sílice funcionalizada con 3-mercaptopropilo, se filtró y se concentró. La purificación por trituración en diclorometano dio el compuesto del título (0,083 g, 70%).

Ejemplo 311 g

4-{2-(2,4-difluorofenoxy)-5-[(metilsulfoniometil]piridin-3-il}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

30 El producto del ejemplo 311f (0,083 g, 0,138 mmol), hidróxido potásico (0,194 g, 3,46 mmol) y bromuro de N,N,N-trimetilhexadecan-1-aminio (2,52 mg, 6,92 μmol) se combinaron en dioxano (1,8 ml)/agua (0,9 ml) y se calentaron a 100°C durante 4 horas, se enfriaron y se repartieron en acetato de etilo ajustando el pH a 7 con HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía (gel de sílice, metanol en diclorometano al 0-4%) dio el compuesto del título (0,035 g, 57%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,14 (s, 1 H) 8,03 (dd, $J = 22,74, 2,29$ Hz, 2 H) 7,30 - 7,51 (m, 4 H) 7,03 - 7,17 (m, 1 H) 6,39 (d, $J = 2,14$ Hz, 1 H) 4,57 (s, 2 H) 3,60 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 446 [M+H]⁺.

Ejemplo 312

4-[4-(etilsulfoni)-2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Ejemplo 312a

4-(2-bromo-4-(etilsulfoni)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

40 El ejemplo 312a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 158, sustituyendo el ejemplo 138a por el ejemplo 168b, y el ciclopropilmetanol por 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 312b

4-[4-(etilsulfoni)-2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

45 El ejemplo 312b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 95d, sustituyendo el ejemplo 95c por el ejemplo 312a, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,02 (s, 1H), 7,79-7,842 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 8,54$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (t, $J = 2,75$ Hz, 1H), 6,10-6,11 (m, 1H), 4,74-4,78 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,14-3,32 (m, 6H), 1,82-1,87 (m, 2H), 1,43-1,51 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,12 (t, $J = 7,32$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 515,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 313

4-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-fenilbencenosulfonamida

Ejemplo 313a

3-bromo-4-fluoro-N-fenilbencenosulfonamida

- 5 El ejemplo 313a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 305a, sustituyendo la indolina por anilina. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluido con acetato de etilo en heptano al 10%) para dar el compuesto del título

Ejemplo 313b

3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)-N-fenilbencenosulfonamida

- 10 El ejemplo 313b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29a, sustituyendo el tetrahidro-2H-piran-4-ol por ciclopropilmetanol y sustituyendo el ejemplo 2a por el ejemplo 313a para dar el compuesto del título.

Ejemplo 313c

4-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-fenilbencenosulfonamida

- 15 El ejemplo 313c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6c, sustituyendo el ejemplo 6b por el ejemplo 313b para dar el compuesto del título.

Ejemplo 313d

4-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-fenilbencenosulfonamida

- 20 El ejemplo 313d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6d, sustituyendo el ejemplo 6c por el ejemplo 313c para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) 0,25 (tt, J = 15,6, 7,6 Hz, 2H) 0,39 - 0,50 (m, 2H) 1,01 - 1,18 (m, 1H) 3,55 (s, 3H) 3,91 (d, J = 6,8 Hz, 2H) 5,91 (dd, J = 2,8, 2,0 Hz, 1H) 7,01-7,15 (m, 3H) 7,15-7,34 (m, 5H) 7,65-7,72 (m, 2H) 10,12 (s, 1H) 12,02 (s a, 1H). MS (ESI+) m/z 450 [M+H]⁺.

Ejemplo 314

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 314a

4-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-2-yodobenceno

- 30 Una mezcla 4-bromo-2-yodofenol (5,00 g, 16,7 mmol), bromometilciclopropano (2,26 g, 16,7 mmol) y carbonato de cesio (6,54 g, 20,1 mmol) en 15 ml dimetilformamida se agitó a 50°C durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (5,84 g, 99% de rendimiento).

Ejemplo 314b

4-(5-bromo-2-(ciclopropilmetoxi)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

- 35 Una mezcla del ejemplo 6a (1,1 g, 2,57 mmol), Ejemplo 314a (0,907 g, 2,57 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (0,060 g, 0,21 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,094 g, 0,103 mmol), y fosfato potásico (1,635 g, 7,70 mmol) en 15 ml dioxano y 5 ml de agua se purgó con nitrógeno gaseoso y después se calentó a 55°C durante 3 horas. Se añadió disolución acuosa saturada de cloruro sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2X). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/heptanos al 0-80%) para dar el compuesto del título (1,24 g, 92% de rendimiento).

Ejemplo 314c

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- 45 Una mezcla del ejemplo 314b (100 mg, 0,190 mmol), trifluoro(pirrolidin-1-ilmetil)borato de potasio (36,2 mg, 0,190 mmol), acetato de paladio(II) (2,55 mg, 0,011 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (10,85 mg, 0,023 mmol) y carbonato de cesio (185 mg, 0,569 mmol) en 4 ml de dioxano/agua (9:1) se purgó con nitrógeno y después se calentó en condiciones de microondas (Biotage Initiator) a 140°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción

después se trató con 2 ml de NaOH 4 N y se calentó en un horno de microondas (Biotage Initiator) a 100°C durante 30 minutos. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhídrico y filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de metanol/diclorometano al 2-14%) para dar el compuesto del título (8,0 mg, 11% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,93 (s, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 4H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 2,6, 2,2 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 2,43 (s, 4H), 1,68 (s, 4H), 1,13 - 0,98 (m, 1H), 0,48 - 0,36 (m, 2H), 0,26 - 0,16 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 378,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 315

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(piridin-3-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Una suspensión del ejemplo 314b (100 mg, 0,190 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (23,31 mg, 0,190 mmol), carbonato sódico (60,3 mg, 0,569 mmol), y tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) (15,48 mg, 0,019 mmol) en 4 ml dioxano-agua (3:1) se calentó en atmósfera de nitrógeno en condiciones de microondas (Biotage Initiator) a 120°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción después se trató con 1 ml de disolución acuosa de NaOH 4 N y se calentó a 120°C en condiciones de microondas de nuevo durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2X), se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhídrico y filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de metanol/diclorometano al 0-10%) para dar el compuesto del título (53 mg, 75% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,95 (s, 1H), 8,90 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 8,56 - 8,49 (m, 1H), 8,07 (ddd, J = 8,0, 2,4, 1,7 Hz, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 2H), 7,45 (ddd, J = 7,9, 4,8, 0,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 2,6, 2,2 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,15 - 1,04 (m, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,28 - 0,21 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 372,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 316

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(morpholin-4-ilmetil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 316 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 314c, sustituyendo el trifluoro(pirrolidin-1-ilmetil)borato de potasio por trifluoro(morpholinometil)borato de potasio para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,01 (s, 1H), 7,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,21 - 6,14 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,97 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,89 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,63 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,29 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,17 - 1,02 (m, 1H), 0,51 - 0,42 (m, 2H), 0,28 - 0,21 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 394,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 317

4-{5-(etilsulfonil)-2-[3-(hidroximetil)fenoxy]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 317 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138b, sustituyendo el 2,4-difluorofenol por 3-(hidroximetil)fenol, y el ejemplo 138a por el ejemplo 168c, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,07 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,7, 2,29 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,02-7,05 (m, 2H), 6,97 (dd, J = 7,93, 2,14 Hz, 1H), 6,26 (t, J = 2,44 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,34 (c, J = 7,32 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 439,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 318

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 318 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 315, sustituyendo el ácido piridin-3-ilborónico por 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para dar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,93 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 6,3, 0,6 Hz, 1H), 7,48 (c, J = 2,2 Hz, 2H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,21 - 6,05 (m, 1H), 3,83 (d, J = 4,9 Hz, 5H), 3,56 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 1,06 - 1,02 (m, 1H), 0,46 - 0,40 (m, 2H), 0,24 - 0,19 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 375,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 319

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 319a

1-(3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxy)fenilsulfonil)indolina

El ejemplo 319a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 2b, sustituyendo el fenol por 2,4-difluorofenol y sustituyendo el ejemplo 2a por el ejemplo 305a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 319b

4-(2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(indolin-1-ilsulfonil)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 319b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6c, sustituyendo el ejemplo 6b por el ejemplo 319a, para dar el compuesto del título.

5 Ejemplo 319c

4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 319c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6d, y sustituyendo el ejemplo 6c por el ejemplo 319b para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) 2,92 (t, J = 8,3 Hz, 2H) 3,55 (s, 3H) 3,93 (t, J = 8,3 Hz, 2H) 5,98 (dd, J = 2,8, 1,9 Hz, 1H) 6,91 (dd, J = 9,3, 1,0 Hz, 1H) 6,98-7,29 (m, 6H) 7,34-7,58 (m, 3H) 7,74-7,91 (m, 2H) 12,08 (s a, 1H). MS (ESI+) m/z 534 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 320

N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

Ejemplo 320a

5-bromo-1,4-dimetil-3-nitropiridin-2(1H)-ona

15 El ejemplo 320a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 1e, sustituyendo el 5-bromo-4-metil-3-nitropiridin-2-ol por el ejemplo 1d, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 320b

3-amino-5-bromo-1,4-dimetilpiridin-2(1H)-ona

20 El ejemplo 320b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 7b, sustituyendo el ejemplo 7a por el ejemplo 320a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 320c

4-bromo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7(6H)-ona

25 El ejemplo 320b (1 g, 4,61 mmol), anhídrido acético (1,304 ml, 13,82 mmol), y acetato de potasio (0,543 g, 5,53 mmol) se agitaron en tolueno (25 ml) durante 18 horas. Se añadió gota a gota nitrito de isoamilo (0,930 ml, 6,91 mmol) y la disolución se calentó a 80°C durante 24 horas. La disolución se enfrió, se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (sulfato magnésico anhídrico), se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con acetato de etilo en hexanos al 30% para dar 0,415 g del compuesto del título.

Ejemplo 320d

30 4-bromo-6-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 320c (0,228 g, 1,000 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se trató con hidruro sódico (0,060 g, 1,500 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta disolución se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0,200 g, 1,200 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se separó, se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/heptano) para dar el compuesto del título (0,301 g, 0,840 mmol, 84% de rendimiento).

Ejemplo 320e

4-(5-amino-2-(2,4-difluorofenoxy)fenil)-6-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7(6H)-ona

40 El ejemplo 320e se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138a, sustituyendo el 2-bromo-1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno por el ejemplo 320d, y el ejemplo 6a por el ejemplo 148c, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 320f

45 N-(4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)fenil)-N-(etilsulfonil)etanosulfonamida

Una mezcla del ejemplo 320e (0,1 g, 0,201 mmol), cloruro de etanosulfonilo (0,077 g, 0,602 mmol), y trietilamina (0,081 g, 0,802 mmol) en diclorometano se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se separó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 4:1) para dar el compuesto del título (0,11 g, 0,161 mmol, 80% de rendimiento).

5 Ejemplo 320g

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

El ejemplo 320f en diclorometano (3 ml) se trató con ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,837 g, 16,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se separó el disolvente y el residuo se puso con alto vacío durante 1 hora. Después se trató con dioxano (5 ml) e hidróxido sódico 2,0 N (1,611 ml, 3,22 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre HCl al 0,1% y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo después se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo en TFA al 0,1% agua, al 10-80%) para dar la sal de TFA del compuesto del título (0,055 g, 0,119 mmol, 74,1% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,80 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,36-7,42 (m, 3H), 7,22 (dd, J = 8,85, 2,75 Hz, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 6,99-7,04 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,13 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 461,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 321

4-{2-(2,4-difluorofenoxi)-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-ona

20 Ejemplo 321a

2-(2-(2,4-difluorofenoxi)-5-((metilsulfonil)metil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

El ejemplo 287e (1,13 g, 3 mmol), 4,4,4',4'5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,52 g, 6 mmol), acetato potásico (1,18 g, 12 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,126 g, 0,18 mmol) se combinaron en un vial de microondas de 20 ml y se burbujeó con nitrógeno durante 30 minutos. A esta mezcla se añadió dioxano burbujeado con nitrógeno (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se trató con gel de sílice funcionalizada con 3-mercaptopropilo, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en diclorometano de 0 a 10%) y después se trituró con heptano para proporcionar el compuesto del título (0,64 g, 50%).

30 Ejemplo 321b

4-(2-(2,4-difluorofenoxi)-5-((metilsulfonil)metil)fenil)-6-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 320d (0,04 g, 0,112 mmol), ejemplo 321a (0,052 g, 0,123 mmol), tris(dibencildenacetona)dipaladio(0) (0,0031 g, 3,35 µmol), (1S,3R,5R,7S)-1,3,5,7-tetrametil-8-fenil-2,4,6-trioxa-8-fosfaadamantano (0,0033 g, 0,011 mmol) y carbonato sódico (0,051 g, 0,48 mmol) se combinaron en un vial de microondas de 5 ml y se burbujeó con nitrógeno durante 30 minutos. A esta mezcla se añadió dioxano burbujeado con nitrógeno (0,8 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se trató con gel de sílice funcionalizada con 3-mercaptopropilo, se secó sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol en diclorometano de 0 a 10%) para proporcionar el compuesto del título (0,06 g, 93%).

Ejemplo 321c

4-{2-(2,4-difluorofenoxi)-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-ona

El ejemplo 321b (0,06 g, 0,104 mmol) se trató con ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 ml, 26,1 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (C18, CH₃CNagua (0,1%TFA), al 20-80%) para proporcionar el compuesto del título (0,03 g, 65%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,91 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,29 (m, J = 9,23, 9,23, 5,65 Hz, 1H), 7,09 (m, 1 H), 6,89 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,96 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 446,1 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 322

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-ona

Ejemplo 322a

etil(4-fluorofenil)sulfano

Se añadió trietilamina (5,44 ml, 39 mmol) a una disolución de 4-fluorobencenotiol (5 g, 39 mmol) y yodoetano (3,78 ml, 46,8 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se filtró. El filtrado se concentró, se trituró con hexano, y se secó a vacío para dar el compuesto del título (4,8 g, 76%).

5

Ejemplo 322b

1-(etilsulfonil)-4-fluorobenceno

El ejemplo 322a (5 g, 32 mmol) en diclorometano (200 ml) se trató con ácido 3-cloroperoxibenzoico (14,3 g, 70,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El sólido formado durante la mezcla de reacción se separó por filtración y se lavó con diclorometano adicional. Los filtrados combinados se lavaron con disolución acuosa de hidróxido sódico al 10% (50 ml, dos veces) y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en éter de petróleo al 15%) para dar el compuesto del título (4,6 g, 76%).

10

Ejemplo 322c

15 2-bromo-4-(etilsulfonil)-1-fluorobenceno

El ejemplo 322b (1 g, 5,31 mmol) en ácido sulfúrico (6 ml, 113 mmol) se trató con *N*-bromosuccinimida (1,04 g, 5,84 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y después a 50°C durante 16 horas. La mezcla de reacción después se vertió en agua helada y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua fría tres veces, y se secó en un horno con vacío durante 16 horas. Después el sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en éter de petróleo al 9-20%) para dar el compuesto del título (1,1 g, 78%).

20

Ejemplo 322d

20 2-(5-(etilsulfonil)-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

El 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,665 g, 2,62 mmol), ejemplo 322c (0,5 g, 1,9 mmol), acetato de potasio (0,367 g, 3,74 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,041 g, 0,056 mmol) se combinaron en una mezcla burbujeada con argón de dioxano (10 ml)/dimetilsulfóxido (0,3 ml) y se calentó a 90°C en atmósfera de argón durante 24 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y se filtró a través de un tapón de Celite para separar el paladio elemental. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se trató con gel de sílice funcionalizada con 3-mercaptopropilo durante 15 minutos, se filtró y se concentró. El residuo se trituró en una cantidad mínima de heptano/éter dietílico (20:1) y se filtró para dar el producto bruto. Después este material se disolvió en acetato de etilo, se trató de nuevo con gel de sílice funcionalizada con 3-mercaptopropilo, se filtró y se concentró. El residuo se recristalizó en heptano/acetato de etilo (9:1) para dar el compuesto del título (0,3 g, 77%).

30

Ejemplo 322e

45 4-(5-(etilsulfonil)-2-fluorofenil)-6-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 322e se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 321b, sustituyendo el ejemplo 321a por el ejemplo 322d, para proporcionar el compuesto del título (0,0635 g, 55%).

Ejemplo 322f

4-(2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonil)fenil)-6-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 322e (0,0635 g, 0,136 mmol), 2,4-difluorofenol (0,021 g, 0,164 mmol) y carbonato de cesio (0,089 g, 0,273 mmol) se combinaron en un vial de 4 ml con dimetilsulfóxido (1,5 ml), se agitaron a 60°C durante 8 horas y después a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol en diclorometano de 0 a 8%) para proporcionar el compuesto del título (0,0574 g, 73%).

45

Ejemplo 322g

4-(2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonil)fenil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 322g se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 321c, sustituyendo el ejemplo 321b por el ejemplo 322f, para proporcionar el compuesto del título (0,0299 g, 67%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,96 (d, *J* = 2,14 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,70, 2,29 Hz, 1H), 7,54 (m, 3

H), 7,20 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,35 (c, J = 7,32 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 446,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 323

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-ona

5 Ejemplo 323a

4-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-(etilsulfonil)fenil)-6-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7(6H)-ona

Se trató ciclopropilmetanol (0,018 g, 0,25 mmol) en dioxano (0,75 ml) con hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%) (0,023 g, 0,587 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una disolución del ejemplo 322e (0,0683 g, 0,147 mmol) en dioxano (0,75 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 8 horas y después a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron ciclopropilmetanol (0,018 g, 0,249 mmol) e hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%) (0,023 g, 0,587 mmol) adicionales y la mezcla se calentó a 70°C durante 9 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en diclorometano de 0 a 30%) para proporcionar el compuesto del título (0,0685 g, 90%).

10 Ejemplo 323b

4-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-(etilsulfonil)fenil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 323b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 321c, sustituyendo el ejemplo 321b por el ejemplo 323a, para proporcionar el compuesto del título (0,0302 g, 59%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 14,07 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 8,70, 2,29 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,29 (c, J = 7,32 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 1,06 (m, 1H), 0,45 (m, 2H), 0,27 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 388,2 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 324

N-[2-ciano-4-(2,4-difluorofenoxi)-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

20 Ejemplo 324a

ácido 4-bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)-2-nitrobenzoico

El ejemplo 324a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 7a, sustituyendo el 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenceno por ácido 4-bromo-5-fluoro-2-nitrobenzoico (Combi Blocks) y sustituyendo el fenol por 2,4-difluorofenol para dar el compuesto del título.

25 Ejemplo 324b

4-bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)-2-nitrobenzoato de metilo

Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (1,4 ml, 16,6 mmol) a una suspensión a 0°C del ejemplo 324a (5,47 g, 14,6 mmol) y diclorometano (65 ml). Se añadieron 3 gotas de dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de enfriar a 0°C, se añadió gota a gota metanol (12 ml, 296 mmol).

30 La disolución se agitó durante 15 minutos a 0°C y durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La disolución se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (5,42 g, 96% de rendimiento).

Ejemplo 324c

40 2-amino-4-bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)benzoato de metilo

El ejemplo 324c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 7b, sustituyendo el ejemplo 7a por el ejemplo 324b para dar el compuesto del título.

Ejemplo 324d

ácido 4-bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)-2-(etilsulfonamido)benzoico

45 El ejemplo 324d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 7c, sustituyendo el ejemplo 7b por el ejemplo 324c para dar el compuesto del título.

Ejemplo 324e

4-bromo-5-(2,4-difluorofenoxy)-2-(etilsulfonamido)benzamida

Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,046 ml, 0,54 mmol) a una suspensión del ejemplo 324d (214mg, 0,49 mmol) y díclorometano (2,2 ml). Se añadió 1 gota de dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se secó (a vacío). El cloruro de ácido resultante se suspendió en tetrahidrofurano (1,0 ml) y se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota hidróxido amónico (0,65 ml, 4,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo y la disolución se lavó con agua, disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de metanol/díclorometano al 1-8%) para dar el compuesto del título (176 mg, 82% de rendimiento).

10 Ejemplo 324f

N-(5-bromo-2-ciano-4-(2,4-difluorofenoxy)fenil)etanosulfonamida

A una suspensión del ejemplo 324e (230 mg, 0,53 mmol) y dioxano (1,5 ml) se añadió piridina (0,14 ml, 1,7 mmol) seguido de anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0,14 ml, 0,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua y la disolución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/heptano al 5-40%) para dar el compuesto del título (135 mg, 61% de rendimiento).

Ejemplo 324g

N-(2-ciano-4-(2,4-difluorofenoxy)-5-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil)etanosulfonamida

20 El ejemplo 324g se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6c, sustituyendo el ejemplo 6b por el ejemplo 324f para dar el compuesto del título.

Ejemplo 324h

N-(2-ciano-4-(2,4-difluorofenoxy)-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil)etanosulfonamida

25 El ejemplo 324h se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6d, sustituyendo el ejemplo 6c por el ejemplo 324g para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 1,32 (t, J = 7,12 Hz, 3 H) 3,20 (c, J = 7,46, 5,76 Hz, 2 H) 3,54 - 3,57 (m, 3 H) 6,32 (t, J = 2,71, 2,03 Hz, 1 H) 7,03 - 7,11 (m, 1 H) 7,24 - 7,32 (m, 1 H) 7,32 (t, J = 2,71 Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,38 - 7,48 (m, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 10,07 (s, 1 H) 12,13 (s a, 1 H). MS (ESI+) m/z 485 [M+H] $^+$.

Ejemplo 325

30 4-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

El ejemplo 325 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 315, sustituyendo el ácido piridin-3-ilborónico por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo para dar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,93 (s, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,27 - 7,22 (m, 2H), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,13 - 6,09 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,83 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,52 (dd, J = 9,1, 3,4 Hz, 2H), 2,45 (s, 2H), 1,42 (d, J = 5,3 Hz, 9H), 1,06 - 0,97 (m, 1H), 0,46 - 0,38 (m, 2H), 0,26 - 0,17 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 476,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 326

4-[5-(6-aminopiridin-3-il)-2-(ciclopropilmetoxi)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

40 El ejemplo 326 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 315, sustituyendo el ácido piridin-3-ilborónico por 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,93 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 6,3, 2,4 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 1H), 6,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,16 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,86 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,14 - 1,00 (m, 1H), 0,51 - 0,38 (m, 2H), 0,27 - 0,14 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 387,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 327

4-{2-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-7-oxo-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

Ejemplo 327a

1-bencil-6-metil-7-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

El ejemplo 327a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6a, sustituyendo el ejemplo 1e por el ejemplo 70e, para proporcionar el compuesto del título.

5 Ejemplo 327b

1-bencil-4-(5-(etilsulfonil)-2-fluorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

El ejemplo 327b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138a, sustituyendo el ejemplo 6a por el ejemplo 327a, y el 2-bromo-1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno por el ejemplo 168b, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título.

10 Ejemplo 327c

4-(5-(etilsulfonil)-2-fluorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

El ejemplo 327c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 70j, sustituyendo el ejemplo 70i por el ejemplo 327b, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 327d

15 ácido 4-(2-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-5-(etilsulfonil)fenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico

A la disolución del ejemplo 327c (1 g, 2,460 mmol) y (2,2-difluorociclopropil)metanol (0,532 g, 4,92 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) se añadió carbonato de cesio (1,203 g, 3,69 mmol). La mezcla de reacción se cerró en un tubo de microondas y se calentó a 110°C durante 5 días. Durante los 5 días se añadieron tres lotes adicionales de (2,2-difluorociclopropil)metanol (0,532 g, 4,92 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (150 ml) y agua (150 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron y se concentraron para dar el correspondiente éster de etilo (1,2 g, 1,869 mmol, 76% de rendimiento). La capa acuosa se ajustó a un pH de aproximadamente 3 con HCl 1 N y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto del título (0,30 g, 0,64 mmol).

Ejemplo 327e

4-{2-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-7-oxo-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

A una disolución del ejemplo 327d (0,070g, 0,15 mmol) en diclorometano anhídrico (5 ml) se añadieron cloruro de oxalilo (0,026 ml, 0,300 mmol) y dimetilformamida (0,581 µl, 7,50 µmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con 2,2,2-trifluoroethylamina (0,048 ml, 0,600 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua (15 ml) y acetato de etilo (25 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (15 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (C18, fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 10 mM); B: acetonitrilo, Gradiente 25-60% de B en A) para dar el compuesto del título (70 mg, 85%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,96 - 7,90 (m, 2H), 7,66 - 7,25 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,16 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,05 (tt, $J = 9,2, 4,5$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,22 (c, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,00 (td, $J = 12,0, 7,3$ Hz, 1H), 1,58 - 1,46 (m, 1H), 1,32-1,25 (m, 4H). MS (ESI+) m/z 548,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

40 Ejemplo 328

4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 328a

1-((metilsulfonil)metil)-4-nitrobenceno

A una disolución de bromuro de 4-nitrobencilo (10,02 g, 46,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml) se añadió metanosulfonato sódico (7,10 g, 69,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La suspensión resultante se agitó durante 10 minutos y se filtró a través de una frita media para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 328b

4-((metilsulfonil)metil)anilina

El ejemplo 328a (8,2 g, 38,1 mmol) y tetrahidrofurano (200 ml) se añadieron a Pd/C al 5%, húmedo (1,6 g, 0,376 mmol) en una botella de presión de 50 ml y se agitó durante 2 horas a 2,1 kg/cm² (30 psi) y 50°C. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se lavó con una pequeña cantidad de tetrahidrofurano y metanol. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título.

5 Ejemplo 328c

2-yodo-4-((metilsulfonil)metil)anilina

A una disolución del ejemplo 328b (3,80 g, 20,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (103 ml) se añadió N-

yodosuccinimida (5,08 g, 22,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La

mezcla de reacción se inactivó con 150 ml de disolución acuosa de tiosulfato sódico al 10% y 100 ml de disolución
10 acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se concentraron. Se añadió agua y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente 10 minutos. La suspensión resultante se filtró y los sólidos se recogieron y se aclararon con agua, y se secaron durante una noche para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 328d

15 N-(ciclopropilmetil)-2-yodo-4-((metilsulfonil)metil)anilina

El ejemplo 328c (0,200 g, 0,643 mmol) y ciclopropanocarbaldehído (0,062 ml, 0,836 mmol) se suspendieron en diclorometano (3,21 ml) y metanol (3,21 ml). Se añadió ácido acético (0,368 ml, 6,43 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 30 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió cianoborohidruro

20 soportado sobre polímero (0,817 g, 1,928 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió ciclopropanocarbaldehído (0,062 ml, 0,836 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se aclaró completamente con diclorometano, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/heptano al 20-100%) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 328e

25 4-(2-((ciclopropilmetil)amino)-5-((metilsulfonil)metil)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 328e se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4a, sustituyendo el ejemplo 7c por el ejemplo 328d para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 328f

4- {2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

30 El ejemplo 328f se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4b, sustituyendo el ejemplo 4a por el ejemplo 328e para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,08 (s a, 1H), 7,29 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,30 (s a, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,96 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,05 - 0,92 (m, 1H), 0,41 - 0,29 (m, 2H), 0,19 - 0,10 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 386,0 (M+H)⁺

35 Ejemplo 329

4- {2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 329a

2-bromo-N-(ciclopropilmetil)-4-(metilsulfonil)anilina

40 El ejemplo 329a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 147a, sustituyendo la ciclohexanamina por ciclopropilmetanamina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 329b

4-(2-((ciclopropilmetil)amino)-5-(metilsulfonil)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

45 El ejemplo 329b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 7d, sustituyendo el producto del ejemplo 7c por el producto del ejemplo 329a y agitando a 100°C durante 30 minutos, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 329c

4- {2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 329c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4 (Método B), sustituyendo el producto del ejemplo 7d por el producto del ejemplo 329b, y se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA/agua al 0,1%, al 10-100%) para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,12 (d a, 1H), 7,67 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,02 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,45 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 1,01 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), 0,16 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 372,1 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 330

4-[5-(etilsulfonil)-2-(pirrolidin-1-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 330a

10 4-(5-(etilsulfonil)-2-fluorofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

Una mezcla del ejemplo 168b (0,935 g, 3,50 mmol), ejemplo 6a (1,5 g, 3,5 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,202 g, 0,175 mmol) y fluoruro de cesio (1,596 g, 10,51 mmol) en 12 ml de dimetoxietano y 4 ml de metanol se calentó a 120°C en condiciones de microondas durante 40 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de metanol/diclorometano al 0-10%) para dar el compuesto del título (1,01 g, 86% de rendimiento).

Ejemplo 330b

4-[5-(etilsulfonil)-2-(pirrolidin-1-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Una mezcla del ejemplo 330a (90 mg, 0,27 mmol) y pirrolidina (668 μ l, 8,08 mmol) en 1 ml de DMSO se calentó a 160°C en condiciones de microondas durante 30 minutos. El producto se purificó por HPLC preparativa (C18, CH₃CN/agua (TFA al 0,1%) al 10-80%) para dar el compuesto del título (37 mg, 35,7% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,07 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,99 - 5,94 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,16 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,06 (s, 4H), 1,69 (t, J = 6,3 Hz, 4H), 1,10 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 386,1 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 331

25 4-[5-(etilsulfonil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 331 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 330b, sustituyendo la pirrolidina por N-metilpiperazina, para dar la sal de TFA del compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,12 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 2H), 6,17 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,49 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,28 (c, J = 7,4 Hz, 4H), 2,94 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,68 - 2,53 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 415,2 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 332

4-{2-[(4-fluorofenil)amino]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 332a

4-(2-amino-5-(metilsulfonil)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

35 El ejemplo 6a (1,71 g, 4,00 mmol), 2-bromo-4-(metilsulfonil)anilina (1,00 g, 4,00 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,110 g, 0,120 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamanto (0,117 g, 0,400 mmol) y carbonato sódico (1,48 g, 14,0 mmol) se combinaron y se purgaron con argón durante 15 minutos. Una mezcla de dioxano (21,3 ml) y agua (5,3 ml) se purgó con nitrógeno durante 15 minutos y se transfirió al recipiente de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (2,06 g, rendimiento cuantitativo).

Ejemplo 332b

4-(2-((4-fluorofenil)amino)-5-(metilsulfonil)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

45 El ejemplo 332a (47,2 mg, 0,100 mmol), 1-bromo-4-fluorobenceno (17,5 mg, 0,100 mmol), diacetoxipaladio (0,9 mg, 4 μ mol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (3,8 mg, 8,0 μ mol) y carbonato de cesio (45,6 mg, 0,140 mmol) se combinaron en una mezcla de tolueno (1,6 ml) y *terc*-butanol (0,4 ml). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se repartió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se trató con gel de sílice funcionalizada con 3-mercaptopropilo, se filtró y se concentró. El residuo se

purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol en diclorometano de 2 a 4%) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 53%).

Ejemplo 332c

4-{2-[(4-fluorofenil)amino]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

- 5 El ejemplo 332b (28 mg, 0,050 mmol), hidróxido potásico (41,7 mg, 0,743 mmol) y bromuro de cetiltrimetilamonio (0,90 mg, 2,5 µmol) se combinaron en una mezcla de tetrahidrofurano (2 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 20 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió agua, y el pH se ajustó a pH 7 por adición de HCl 1 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico dos veces, se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol en diclorometano de 2 a 4%) para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 64%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,04 (s, 1 H) 7,57 - 7,71 (m, 3 H) 7,34 (s, 1 H) 7,08 - 7,27 (m, 6 H) 6,06 (t, J = 2,20 Hz, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 3,15 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 412 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
- 10

Ejemplo 333

- 15 4-(ciclopropilmethoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(piridin-3-ilmetil)bencenosulfonamida

Ejemplo 333a

3-bromo-4-fluoro-N-(piridin-3-ilmetil)bencenosulfonamida

- 20 El ejemplo 333a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 305a, sustituyendo la indolina por piridin-3-ilmetanamina. El producto bruto se purificó por cristalización en acetato de etilo/éter etílico para dar el compuesto del título.

Ejemplo 333b

3-bromo-4-(ciclopropilmethoxi)-N-(piridin-3-ilmetil)bencenosulfonamida

- 25 El ejemplo 333b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29a, sustituyendo el tetrahidro-2H-piran-4-ol por ciclopropilmethanol y sustituyendo el ejemplo 2a por el ejemplo 333a para dar el compuesto del título.

Ejemplo 333c

4-(ciclopropilmethoxi)-3-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(piridin-3-ilmetil)bencenosulfonamida

- 30 El ejemplo 333c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6c, sustituyendo el ejemplo 6b por el ejemplo 333b para dar el compuesto del título.

Ejemplo 333d

4-(ciclopropilmethoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(piridin-3-ilmetil)bencenosulfonamida

- 35 El ejemplo 333d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6d, sustituyendo el ejemplo 6c por el ejemplo 333c, y se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA/agua al 0,1%, al 10-100%) para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 12,03 (s, 1 H) 8,55 (s, 2 H) 8,17 (t, J = 6,44 Hz, 1 H) 7,88 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,70 - 7,76 (m, 2 H) 7,50 (dd, J = 7,12, 4,75 Hz, 1 H) 7,27 - 7,32 (m, 2 H) 7,20 - 7,26 (m, 1 H) 6,10 - 6,16 (m, 1 H) 4,11 (d, J = 6,44 Hz, 2 H) 3,95 (d, J = 6,78 Hz, 2 H) 3,58 (s, 3 H) 1,03 - 1,19 (m, 1 H) 0,44 - 0,52 (m, 2 H) 0,24-0,31 (m, 2 H). MS (ESI+) m/z 465,0 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

Ejemplo 334

- 40 4-[4-(ciclopropilmethoxi)-3'-fluorobifenil-3-il]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 334a

4-(5-bromo-2-(ciclopropilmethoxi)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

- El ejemplo 334a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6c, sustituyendo el ejemplo 6b por el ejemplo 314a para dar el compuesto del título.

- 45 Ejemplo 334b

4-(4-(ciclopropilmethoxi)-3'-fluorobifenil-3-il)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 334b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6c, sustituyendo el ejemplo 6b por el ejemplo 334a y sustituyendo el ejemplo 6a por ácido (3-fluorofenil)borónico para dar el compuesto del título.

Ejemplo 334c

5 4-(4-(ciclopropilmetoxi)-3'-fluorobifenil-3-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 334c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6d, sustituyendo el ejemplo 6c por el ejemplo 334b para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 0,22 - 0,28 (m, 2 H) 0,42 - 0,49 (m, 2 H) 1,03 - 1,14 (m, 1 H) 3,58 (s, 3 H) 3,90 (d, J = 6,78 Hz, 2 H) 6,17 (t, J = 2,71, 2,03 Hz, 1 H) 7,09 - 7,20 (m, 2 H) 7,27 (t, J = 3,05 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,42 - 7,55 (m, 3 H) 7,62 - 7,69 (m, 2 H) 11,98 (s a, 1 H). MS (ESI+) m/z 389 [M+H] $^+$.

Ejemplo 335

4-{2-[{(4-fluorofenil)amino]-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 335a

4-(2-amino-5-((metilsulfonil)metil)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

15 El ejemplo 335a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4a, sustituyendo el ejemplo 7c por el ejemplo 328c para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 335b

4-(2-((4-fluorofenil)amino)-5-((metilsulfonil)metil)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

20 Se suspendieron 4-bromofluorobenceno (0,027 ml, 0,25 mmol), el ejemplo 335a (0,100 g, 0,206 mmol), acetato de paladio (II) (1,849 mg, 8,24 μmol), dicitclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (7,85 mg, 0,016 mmol), y carbonato de cesio (0,094 g, 0,29 mmol) en tolueno (1,37 ml) y t-butanol (0,69 ml). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 30 minutos en condiciones de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de Celite de 2,5 g y se aclaró bien con acetato de etilo. El filtrado se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhídro y gel de sílice con mercaptopropilo, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de metanol/diclorometano al 0-4%) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 335c

4-{2-[{(4-fluorofenil)amino]-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

30 El ejemplo 335c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4b, sustituyendo el ejemplo 4a por el ejemplo 335b para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,99 (s a, 1H), 7,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 4H), 6,97 - 7,07 (m, 4H), 6,06 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 4,40 (s a, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,91 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 426,2 (M+H) $^+$

Ejemplo 336

[4-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]acetonitrilo

35 Una mezcla del ejemplo 314b (100 mg, 0,190 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (44,4 mg, 0,228 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (15,5 mg, 0,019 mmol), y fluoruro potásico (44,1 mg, 0,758 mmol) en dimetilsulfóxido (1,9 ml) y agua (0,75 ml) se purgó con nitrógeno gaseoso y se calentó en condiciones de microondas a 130°C durante 1,5 horas. La mezcla después se trató con 1 ml de NaOH 4 N y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y las capas acuosas se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2X), disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhídro, y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de metanol/diclorometano al 0-8%) para dar el compuesto del título (30 mg, 48% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,00 (s, 1H), 12,00 (s, 1H), 7,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 4H), 7,30 - 7,25 (m, 3H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 2,6, 2,2 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 2,6, 2,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,84 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 1,11 - 1,02 (m, 1H), 1,12 - 1,02 (m, 1H), 0,48 - 0,39 (m, 2H), 0,49 - 0,35 (m, 2H), 0,31 - 0,18 (m, 2H), 0,26 - 0,19 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 334,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 337

N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-[2-(hidroximetil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]fenil]etanosulfonamida

Ejemplo 337a

4-(5-amino-2-(2,4-difluorofenoxy)fenil)-1-bencil-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

- 5 El ejemplo 337a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138a, sustituyendo el 2-bromo-1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno por el ejemplo 70e, y el ejemplo 6a por el ejemplo 148c, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 337b

10 1-bencil-4-(2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(N-(etilsulfonil)etilsulfonamido)fenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

El ejemplo 337b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 320f, sustituyendo el ejemplo 320e por el ejemplo 337a, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 337c

15 4-(2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(N-(etilsulfonil)etilsulfonamido)fenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

El ejemplo 337c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 70j, sustituyendo el ejemplo 70i por el ejemplo 337b, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 337d

ácido 4-(2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(etilsulfonamido)fenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico

- 20 El ejemplo 337d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 70k, sustituyendo el ejemplo 70j por el ejemplo 337c, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 337e

N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-[2-(hidroximetil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]fenil]etanosulfonamida

- 25 El ejemplo 337d (0,060 g, 0,12 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se trató con borano 1,0 N (0,119 ml, 0,119 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (C18, acetonitrilo en TFA al 0,1%/agua, al 10-100%) para dar el producto del título. (0,035 g, 60% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,81 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,7, 2,59 Hz, 1H), 6,97-7,08 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,85 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 2,14 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,10 (c, *J* = 7,32 Hz, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 490,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 338

35 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-{6-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]fenil]etanosulfonamida

Ejemplo 338a

cloruro de 4-(2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(etilsulfonamido)fenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonilo

- 40 El ejemplo 338a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 13a, sustituyendo el ejemplo 10 por el ejemplo 337d, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 338b

N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-{6-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]fenil]etanosulfonamida

- 45 El ejemplo 338b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 13b, sustituyendo el ejemplo 13a por el ejemplo 338a, y la etilamina por 1-metilpiperazina o, respectivamente, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 12,53 (s, 1H), 10,14 (s a,

1H), 9,81 (s, 1H), 7,34-7,40 (m, 3H), 7,20 (dd, $J = 8,85, 2,75$ Hz, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 1H), 6,93 (d, $J = 8,54$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 2,14$ Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,02-3,43 (m, 6H), 2,84 (s, 3H), 1,24 (t, $J = 7,32$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 586,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 339

- 5 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-{6-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}fenil]etanosulfonamida

El ejemplo 339 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 337e, sustituyendo el ejemplo 337d por el ejemplo 338b, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,01 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,85, 2,75$ Hz, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 1H), 6,91 (d, $J = 8,85$ Hz, 1H), 6,19 (d, $J = 2,14$ Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,11 (c, $J = 7,32$ Hz, 2H), 2,95 (s a, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,35 (s a, 2H), 1,24 (t, $J = 7,32$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 572,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 340

4-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 325 (100 mg, 0,210 mmol) en 2 ml de diclorometano se trató con 1 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el disolvente. El residuo se trató con disolución acuosa saturada de carbonato sódico y después se extrajo con acetato de etilo (4X). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (26 mg, 32,9% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,94 (s, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,25 (dd, $J = 5,3, 3,0$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,12 (m, 2H), 3,80 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,09 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H), 2,73 - 2,53 (m, 2H), 1,76 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 1,55 (cd, $J = 12,4, 3,8$ Hz, 2H), 1,12 - 1,01 (m, 1H), 0,49 - 0,38 (m, 2H), 0,25 - 0,17 (m, 2H). MS ((DCI+) m/z 376,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 341

N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-(2-metoxietil)etanosulfonamida

25 En un vial de 4 ml se añadió (azidocarbonil)dipiperidina (ADDP) (25,9 mg, 0,102 mmol) en tolueno anhidro. El vial se introdujo en una cámara seca y se añadió tributilfosfina (41,5 mg, 3 eq, 0,205 mmol) al vial. Esta mezcla se agitó hasta que la disolución se volvió transparente. A esta disolución se añadió una disolución de 2-metoxietanol en tetrahidrofurano anhidro (1,2 equivalentes, 0,082 mmol, 6,24 mg). Esta mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió una disolución del ejemplo 36e (0,068 mmol, 31,4 mg) en tolueno anhidro/tetrahidrofurano anhidro (1:1 v/v) (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en la cámara seca. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (C18, acetonitrilo en TFA al 0,1%/agua, al 10-100%) para proporcionar el compuesto del título (4,24%, 1,5 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO d_6/D_2O) δ ppm 7,49 (d, $J=2,75$ Hz, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 1H), 7,37 (d, $J=2,75$ Hz, 1H), 7,35 - 7,36 (m, 1H), 7,34 (d, $J=2,75$ Hz, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 1H), 7,05 - 7,11 (m, 1H), 6,87 (d, $J=8,54$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J=2,75$ Hz, 1H), 3,78 - 3,81 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,37 (t, $J=5,65$ Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,16 (t, $J=7,32$ Hz, 2H), 1,26 (t, $J=7,48$ Hz, 3H). ESI⁺ m/z= 518,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 342

N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-(piridin-2-ilmetil)etanosulfonamida

40 El ejemplo 342 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 341, sustituyendo el 2-metoxietanol por piridin-2-ilmetanol, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO d_6/D_2O) δ ppm 8,60 (d, $J=4,58$ Hz, 1H), 8,07 (t, $J=7,78$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=7,93$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=2,44$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J=7,02, 5,80$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J=8,85, 2,75$ Hz, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 1H), 7,33 (d, $J=2,75$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,17 - 7,23 (m, 1H), 7,03 - 7,09 (m, 1H), 6,81 (d, $J=8,85$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J=2,75$ Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,33 (c, $J=7,43$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J=7,32$ Hz, 3H). ESI⁺ m/z= 551,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 343

N-(ciclopropilmethyl)-N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

50 El ejemplo 343 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 341, sustituyendo el 2-metoxietanol por ciclopropilmethyl, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO d_6/D_2O) δ ppm 7,51 (d, $J=2,44$ Hz, 1H), 7,36 - 7,42 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,34 (d, $J=2,75$ Hz, 1H), 7,20 - 7,27 (m, 1H), 7,04 - 7,10 (m, 1H), 6,88 (d, $J=8,85$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J=2,75$ Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,52 (d, $J=7,02$ Hz, 2H), 3,12 - 3,18 (m, 2H), 1,26 (t, $J=7,32$ Hz, 3H), 0,83 - 0,93 (m, 1H), 0,40 - 0,45 (m, 2H), 0,08 - 0,13 (m, 2H). ESI⁺ m/z= 514,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 344

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]etanosulfonamida

El ejemplo 344 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 341, sustituyendo el 2-metoxietanol por 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ona, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,50 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H), 7,38 - 7,43 (m, 2 H), 7,37 (s, 1 H), 7,33 (d, $J=2,75$ Hz, 1 H), 7,22 - 7,28 (m, 1 H), 7,05 - 7,11 (m, 1 H), 6,84 (d, $J=8,54$ Hz, 1 H), 6,34 (d, $J=2,75$ Hz, 1 H), 3,83 (t, $J=5,65$ Hz, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 3,27 - 3,32 (m, 4 H), 3,14 (c, $J=7,32$ Hz, 2 H), 2,11 (t, $J=8,09$ Hz, 2 H), 1,74 - 1,82 (m, 2 H), 1,25 (t, $J=7,32$ Hz, 3 H). ESI $^+$ m/z= 571,1 (M+H) $^+$.

10 Ejemplo 345

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)etanosulfonamida

El ejemplo 345 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 341, sustituyendo el 2-metoxietanol por (tetrahidrofuran-2-il)metanol, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,51 (d, $J=2,75$ Hz, 1 H), 7,37 - 7,43 (m, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 7,34 (d, $J=2,75$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 1 H), 7,04 - 7,11 (m, 1 H), 6,86 (d, $J=8,85$ Hz, 1 H), 6,31 (d, $J=2,75$ Hz, 1 H), 3,78 - 3,84 (m, 1 H), 3,58 - 3,70 (m, 4 H), 3,57 (s, 3 H), 3,13 - 3,19 (m, 2 H), 1,73 - 1,93 (m, 3 H), 1,51 - 1,59 (m, 1 H), 1,25 (t, $J=7,32$ Hz, 3 H). ESI $^+$ m/z= 544,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 346

20 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)etanosulfonamida

El ejemplo 346 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 341, sustituyendo el 2-metoxietanol por 3,3,3-trifluoropropan-1-ol, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,54 (d, $J=2,75$ Hz, 1 H), 7,31 - 7,44 (m, 4 H), 7,23 - 7,30 (m, 1 H), 7,05 - 7,11 (m, 1 H), 6,89 (d, $J=8,54$ Hz, 1 H), 6,31 (d, $J=2,75$ Hz, 1 H), 3,93 - 3,98 (m, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 3,18 (c, $J=7,32$ Hz, 2 H), 2,41 - 2,51 (m, 2 H), 1,25 (t, $J=7,32$ Hz, 3 H). ESI $^+$ m/z= 556,0(M+H) $^+$.

Ejemplo 347

4-(ciclopropilmethoxy)-N-(4-fluorofenil)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida

Ejemplo 347a

30 3-bromo-4-fluoro-N-(4-fluorofenil)bencenosulfonamida

El ejemplo 347a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 305a, sustituyendo la indolina por 4-fluoroanilina. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en heptano al 10%) para dar el compuesto del título.

Ejemplo 347b

35 3-bromo-4-(ciclopropilmethoxy)-N-(4-fluorofenil)bencenosulfonamida

El ejemplo 347b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29a, sustituyendo el tetrahidro-2H-piran-4-ol por ciclopropilmethanol y sustituyendo el ejemplo 2a por el ejemplo 347a para dar el compuesto del título.

Ejemplo 347c

40 4-(ciclopropilmethoxy)-N-(4-fluorofenil)-3-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida

El ejemplo 347c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6c, sustituyendo el ejemplo 6b por el ejemplo 347b para dar el compuesto del título.

Ejemplo 347d

45 4-(ciclopropilmethoxy)-N-(4-fluorofenil)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida

El ejemplo 347d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6d, sustituyendo el ejemplo 6c por el ejemplo 347c para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 12,04 (s, 1 H) 10,07 (s, 1 H) 7,60 - 7,68 (m, 2 H) 7,23 - 7,31 (m, 2 H) 7,20 (d, $J = 9,16$ Hz, 1 H) 7,12 (d, $J = 6,78$ Hz, 4 H) 5,88 -

5,95 (m, 1 H) 3,92 (d, J = 6,78 Hz, 2 H) 3,55 (s, 3 H) 1,02 - 1,17 (m, 1 H) 0,43 - 0,50 (m, 2 H) 0,22 - 0,30 (m, 2 H).
MS (ESI+) m/z 468,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 348

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

5 Ejemplo 348a

4-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-(6-fluoropiridin-3-il)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 348a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6c, sustituyendo el ejemplo 6b por el ejemplo 334a y sustituyendo el ejemplo 6a por ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico para dar el compuesto del título.

10 Ejemplo 348b

4-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-(6-fluoropiridin-3-il)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 348b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6d, sustituyendo el ejemplo 6c por el ejemplo 348a para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 0,21 - 0,28 (m, 2 H) 0,41 - 0,49 (m, 2 H) 1,03 - 1,15 (m, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 3,91 (d, J = 6,78 Hz, 2 H) 6,17 (t, J = 2,71, 2,03 Hz, 1 H) 7,17 - 7,28 (m, 3 H) 7,33 (s, 1 H) 7,63 - 7,69 (m, 2 H) 8,23 - 8,32 (m, 1 H) 8,54 (d, J = 2,37 Hz, 1 H) 11,95 (s a, 1 H). MS (ESI+) m/z 390 [M+H]⁺.

Ejemplo 349

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(3-formil-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

Ejemplo 349a

20 4-bromo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

Una mezcla del ejemplo 1e (7 g, 18,36 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (3,08 g, 73,4 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y agua (20 ml) se calentó a 80°C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 300 ml de agua. El sólido resultante se recogió por filtración a vacío para dar el compuesto del título (3,92 g, 17,26 mmol, 94% de rendimiento).

25 Ejemplo 349b

4-bromo-6-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 349a (3,92 g, 17,26 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se trató con hidruro sódico al 60% (1,036 g, 25,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta disolución se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (4,58 ml, 25,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. El sólido resultante se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en heptanos al 20%) para dar el compuesto del título (5,84 g, 95% de rendimiento).

Ejemplo 349c

4-bromo-6-metil-7-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-3-carbaldehyde

El ejemplo 349b (3,92 g, 17,3 mmol) en dimetilformamida (15 ml) se trató gota a gota con oxicloruro de fósforo (9,66 ml, 104 mmol) a 0°C. Tras completa la adición, la disolución se calentó a 80°C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/heptanos al 50-100%) para dar el compuesto del título (1,35 g, 20,3% de rendimiento).

Ejemplo 349d

4-(5-amino-2-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-6-metil-7-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-3-carbaldehído

45 El ejemplo 349d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 138a, sustituyendo el 2-bromo-1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno por el ejemplo 349c, y el ejemplo 6a por el ejemplo 148c, respectivamente, para proporcionar el compuesto del título. Después de tratamiento acuoso, el producto bruto se usó para la siguiente reacción sin purificación.

Ejemplo 349e

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(3-formil-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

Una mezcla del ejemplo 349d (0,5 g, 0,951 mmol), cloruro de etanosulfonilo (0,226 ml, 2,38 mmol) y trietilamina (0,817 ml, 5,71 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se trató con diclorometano (3 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se separó a presión reducida, y el residuo se trató con dioxano (10 ml) y NaOH 2,0 N (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 5 disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,42 g, 0,862 mmol, 91% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,07 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,40, (s, 1H), 7,99 (d, J = 3,36 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,23-7,31 (m, 3H), 6,89-6,97 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,10 (c, J = 7,32 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 488,0 (M+H) $^+$.

10 Ejemplo 350

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[6-metil-3-(morpholin-4-ilmetil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]fenil]etanosulfonamida

Una mezcla del ejemplo 349e (0,04 g, 0,082 mmol), morfolina (0,014 g, 0,164 mmol), y triacetoxihidroborato sódico (0,035 g, 0,164 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente 20 se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (C18, acetonitrilo en TFA al 0,1%/agua, al 10-100%) para dar la sal de TFA del compuesto del título (0,035 g, 0,052 mmol, 63,4% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,59 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,58, (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,26-7,38 (m, 4H), 7,00-7,09 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 4,23-4,29 (m, 1H), 3,75-3,81 (m, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,16 (c, J = 7,32 Hz, 2H), 2,37-2,71 (m 4H), 1,24 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 558,9 (M+H) $^+$.

25 Ejemplo 351

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-{6-metil-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}fenil]etanosulfonamida

El ejemplo 351 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 350, sustituyendo 30 la morfolina por 1-metilpiperazina, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,11 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,58, (s, 1H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,20-7,22 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,97-7,06 (m, 2H), 6,91 (d, J = 9,46 Hz, 1H), 3,85 (s a, 4H), 3,48 (s, 3H), 3,12-3,40 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 571,9 (M+H) $^+$.

Ejemplo 352

4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

35 Ejemplo 352a

2-bromo-N-(ciclopropilmetil)anilina

Una disolución de 2-bromoanilina (1,720 g, 10,00 mmol), ciclopropanocarbaldehído (0,374 ml, 5,00 mmol), y ácido acético (2,86 ml, 50,0 mmol) en diclorometano (50 ml) se calentó a 50°C durante 1 hora. La disolución se enfrió en un baño de hielo y se añadió triacetoxiborohidruro (2,119 g, 10,00 mmol). Esta mezcla se agitó durante 2 horas 40 mientras se calentaba a temperatura ambiente y después se repartió entre disolución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 0-10% acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título (1,05 g, 93% de rendimiento).

Ejemplo 352b

45 4-(2-((ciclopropilmetil)amino)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 352b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4a, sustituyendo el ejemplo 7c por el ejemplo 352a con la excepción de que la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 2,5 horas y el material se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, metanol en diclorometano al 0-5%) para proporcionar el compuesto del título.

50 Ejemplo 352c

4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El ejemplo 352c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 4b, sustituyendo el ejemplo 4a por el ejemplo 352b con la excepción de que la reacción se calentó a 90°C durante 2,5 horas y el material se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, metanol en diclorometano al 0-5%) para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10,99 (s, 1H) 7,24-7,31 (m, 2H) 7,15 (dd, $J = 7,32, 1,53$ Hz, 1H) 6,97 (s, 1H) 6,70-6,78 (m, 2H) 6,20-6,25 (m, 1H) 3,99 (s, 1H) 3,73 (s, 3H) 2,97 (d, $J = 6,41$ Hz, 2H) 0,90-1,02 (m, 1H) 0,38-0,45 (m, 2H) 0,09-0,15 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 294,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5 Ejemplo 353

4'-(ciclopropilmetoxi)-3'-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bifenil-3-carbonitrilo

10 Ejemplo 353a

10 4'-(ciclopropilmetoxi)-3'-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bifenil-3-carbonitrilo

El ejemplo 353a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6c, sustituyendo el ejemplo 6b por el ejemplo 334a y sustituyendo el ejemplo 6a por ácido (3-cianofenil)borónico para dar el compuesto del título.

Ejemplo 353b

15 4'-(ciclopropilmetoxi)-3'-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bifenil-3-carbonitrilo

El ejemplo 353b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6d, sustituyendo el ejemplo 6c por el ejemplo 353a para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 0,21 - 0,28 (m, 2 H) 0,41 - 0,49 (m, 2 H) 1,00 - 1,15 (m, 1 H) 3,58 (s, 3 H) 3,91 (d, $J = 6,78$ Hz, 2 H) 6,17 (t, $J = 2,03$ Hz, 1 H) 7,20 (d, $J = 8,48$ Hz, 1 H) 7,26 (t, $J = 2,71$ Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,63 (t, $J = 7,80$ Hz, 1 H) 7,67 - 7,79 (m, 3 H) 8,03 (d, $J = 8,14$ Hz, 1 H) 8,16 (t, $J = 1,70$ Hz, 1 H) 11,94 (s a, 1 H). MS (ESI+) m/z 396 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20 Ejemplo 354

4-{2-(ciclopropilmetoxi)-5-[(4-hidroxipiperidin-1-il)sulfonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 354a

1-(3-bromo-4-fluorofenilsulfonil)piperidin-4-ol

25 El ejemplo 354a se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 310a, sustituyendo la N,N-dimetilpirrolidin-3-amina por piperidin-4-ol para dar el compuesto del título.

Ejemplo 354b

1-(3-bromo-4-fluorofenilsulfonil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)piperidina

30 Se añadió gota a gota 3,4-dihidro-2H-pirano (0,28 ml, 3,1 mmol) a una disolución a 0°C del ejemplo 354a (0,51 g, 1,5 mmol), ácido 4-metilbencenosulfónico hidrato (0,59 g, 3,1 mmol), y diclorometano (28 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, diclorometano / gradiente con metanol) para dar el compuesto del título (420 mg, 65,9% de rendimiento).

35 Ejemplo 354c

1-(3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenilsulfonil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)piperidina

El ejemplo 354c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 29a, sustituyendo el tetrahidro-2H-piran-4-ol por ciclopropilmetanol y sustituyendo el ejemplo 2a por el ejemplo 354b para dar el compuesto del título.

40 Ejemplo 354d

4-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)piperidin-1-ilsulfonil)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 354d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6c, sustituyendo el ejemplo 6b por el ejemplo 354c para dar el compuesto del título.

45 Ejemplo 354e

4-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El ejemplo 354e se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 6d, sustituyendo el ejemplo 6c por el ejemplo 354d para dar el compuesto del título.

5 Ejemplo 354f

4-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)sulfonil)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

Una disolución del ejemplo 354e (54 mg, 0,10 mmol), ácido acético (4 ml, 69,9 mmol), tetrahidrofurano (2 ml) y agua (1 ml) se agitó a 45°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se secó durante una noche (a vacío). El producto bruto se trituró con éter dietílico y se secó (a vacío) para dar el compuesto del título (30 mg, 66% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 0,25 - 0,31 (m, 2 H) 0,44 - 0,51 (m, 2 H) 1,08 - 1,17 (m, 1 H) 1,38 - 1,51 (m, 2 H) 1,70 - 1,80 (m, 2 H) 2,70 - 2,80 (m, 2 H) 3,10 - 3,18 (m, 2 H) 3,51 - 3,56 (m, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 3,97 (d, J = 6,78 Hz, 2 H) 4,66 (d, J = 4,07 Hz, 1 H) 6,12 (t, J = 2,71, 2,03 Hz, 1 H) 7,27 - 7,32 (m, 2 H) 7,36 (s, 1 H) 7,64 - 7,70 (m, 2 H) 12,04 (s a, 1 H). MS (ESI+) m/z 458 [M+H]⁺.

Ejemplos biológicos

15 Ensayo de unión al dominio bromodomino

Se usó un ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) para determinar las afinidades de los compuestos de los ejemplos indicados en la tabla 1 para cada bromodomino de BRD4 humano. Se expresaron y purificaron bromodominiros primero marcados con His (BD1: aminoácidos K57-E168) y segundo (BD2: aminoácidos E352- E168) de BRD4 humano. Se usó un inhibidor de BET marcado con Alexa647 como la sonda fluorescente en el ensayo.

Síntesis del compuesto inhibidor de bromodomino marcado con Alexa647 ácido 2-((6S,Z)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acético. Se suspendió el 2-((6S,Z)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acetato de metilo (véase p. ej., el documento WO 2006129623)(100,95 mg, 0,243 mmol) en 1 ml de metanol al que se añadió una disolución recién preparada de hidróxido de litio monohidrato (0,973 ml, 0,5 M, 0,487 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el metanol y el pH se ajustó con ácido clorhídrico acuoso (1 M, 0,5 ml, 0,5 mmol) y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato magnésico se y se concentraron para dar el ácido 2-((6S,Z)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acético (85,3 mg, 87,0%); ESI-MS m/z = 401,1 [(M+H)⁺] que se usó directamente en la siguiente etapa.

Bis(2,2,2-trifluoroacetato) de la N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-2-((6S,Z)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acetamida. El ácido 2-((6S,Z)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acético (85,3 mg, 0,213 mmol) se combinó con 2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))diethanamina (Sigma-Aldrich, 0,315 mg, 2,13 mmol) y se combinaron en 5 ml de dimetilformamida anhidra. Se añadió hexafluorofosfato(V) de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-iloxi)tripirrolidin-1-ilfosfonio (PyBOB, CSBio, Menlo Park CA; 332 mg, 0,638 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó a 6 ml con dimetilsulfóxido:agua (9:1, v:v) y se purificó en dos inyecciones con recolección por tiempo en columna Waters Deltapak C18 200 x 25 mm eluida con un gradiente de ácido trifluoroacético (v/v) al 0,1% en agua y acetonitrilo. Las fracciones que contenían dos productos purificados se liofilizaron para dar el bis(2,2,2-trifluoroacetato) de la N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-2-((6S,Z)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acetamida (134,4 mg, 82,3%); ESI-MS m/z = 531,1 [(M+H)⁺]; 529,1 [(M-H)⁻] y el bis(2,2,2-trifluoroacetato) de la (S,Z)-N,N'-(2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(2-((6S,Z)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acetamida) (3,0 mg, 1,5%); ESI-MS m/z = 913,2 [(M+H)⁺]; 911,0 [(M-H)⁻].

45 (2,2,2-Trifluoroacetato) de la N-(2-(2-(2-amido-(Alexa647)-etoxi)etoxi)etil)-2-((6S,Z)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acetamida. El bis(2,2,2-trifluoroacetato) de la N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-2-((6S,Z)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acetamida (5,4 mg, 0,0071 mmol) se combinó con el ácido carboxílico Alexa Fluor® 647, éster de succinimidilo (Life Technologies, Grand Island, NY; 3 mg, 0,0024 mmol) y se combinaron en 1 ml de dimetilsulfóxido anhidro que contenía diisopropiletilamina (1% v/v) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó a 3 ml con dimetilsulfóxido:agua (9:1, v:v) y se purificó en una inyección con recolección por tiempo en columna Waters Deltapak C18 200 x 25 mm eluida con un gradiente de ácido trifluoroacético al 0,1% (v/v) en agua y acetonitrilo. Las fracciones que contenían el producto purificado se liofilizaron para dar el (2,2,2-trifluoroacetato) de la N-(2-(2-(2-amido-(Alexa647)-etoxi)etoxi)etil)-2-((6S,Z)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acetamida (1,8 mg); MALDI-MS m/z = 1371,1, 1373,1 [(M+H)⁺] en forma de un polvo azul oscuro.

Ensayo

Se prepararon series de dilución de los compuestos en DMSO mediante una dilución seriada de 3 veces desde 2,5 mM a 42 nM. Después los compuestos se diluyeron 6:100 en tampón de ensayo (Fosfato sódico 20 mM, pH 6,0, NaCl 50 mM, sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético dihidrato 1 mM, Triton X-100 al 0,01%, DL-Ditiotreitol 1 mM) para dar soluciones de trabajo 3X. Después se transfirieron seis microlitros (L) de la disolución de trabajo a placas de ensayo blancas de bajo volumen (Costar nº 3673). También se preparó una mezcla de ensayo 1,5X que contenía el bromodominio marcado con His, anticuerpo anti-His conjugado con europio (Invitrogen PV5596) y la molécula sonda conjugada con Alexa-647. Doce L de esta disolución se añadieron a la placa de ensayo para alcanzar un volumen final de 18 L. La concentración final de 1X tampón de ensayo contiene DMSO al 2%, compuesto 50 M - 0,85 nM, bromodominio marcado con His 8 nM His, anticuerpo anti-marcador de His conjugado con europio 1 nM y sonda 100 nM o 30 nM (para BDI o BDII, respectivamente). Después de una hora de incubación a temperatura ambiente, se determinaron las proporciones de TR-FRET usando un lector de placa de multimarcador Envision (Ex 340, Em 495/520).

Los datos de TR-FRET se normalizaron respecto a las medias de 24 controles sin compuesto ("alto") y 8 controles que contenían sonda no marcada 1 μ M ("bajo"). El porcentaje de inhibición se representó en función de la concentración de compuesto y los datos se ajustaron con la ecuación logística de 4 parámetros para obtener las IC_{50} . Las constantes de inhibición (K_i) se calcularon a partir de las IC_{50} , K_d de la sonda y concentración de la sonda. Los valores Z' típicos eran entre 0,65 y 0,75. Se determinó la relación significativa mínima para evaluar la reproducibilidad del ensayo (Eastwood et al., (2006) *J Biomol Screen*, 11: 253-261). Se determinó que la MSR era 2,03 para BDI y 1,93 para BDII, y una MSR que se mueve (MSR de seis últimos experimentos a lo largo del tiempo) tanto para BDI como BDII era típicamente < 3. Los valores de K_i se dan en la tabla 1.

Ensayo de proliferación de la línea celular MX-1

El impacto de los compuestos de los ejemplos en la proliferación de células de cáncer se determinó usando la línea de células de cáncer de mama MX-1 (ATCC) en un ensayo de proliferación de 3 días. Las células MX-1 se mantuvieron en medio RPMI 1640 (Sigma) complementado con FBS al 10% (suero bovino fetal) a 37°C y una atmósfera de 5% de CO₂. Para el ensayo del compuesto, las células MX-1 se pusieron en placas de fondo negro de 96 pocillos con una densidad de 5000 células/pocillo en 90 μ l de medio de cultivo y se incubaron a 37° durante una noche para permitir la adhesión celular y expansión. Se prepararon las series de diluciones del compuesto en DMSO mediante una dilución seriada de 3 veces desde 3 mM a 0,1 M. Las series de dilución en DMSO se diluyeron después a 1:100 en disolución salina tamponada con fosfato, y se añadieron 10 L de la disolución resultante a los pocillos adecuados de la placa de células MX-1. Las concentraciones finales del compuesto en los pocillos eran 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003, 0,001, 0,0003 y 0,0001 M. Después de añadir los compuestos las células se incubaron durante 72 horas más y se determinaron las cantidades de células viables usando el kit de ensayo Cell Titer Glo Assay (Promega) de acuerdo con el protocolo sugerido por el fabricante.

Las lecturas de luminiscencia del ensayo de Cell Titer Glo se normalizaron respecto a las células tratadas con DMSO y se analizaron usando el software GraphPad Prism con ajuste de curva sigmoidal para obtener las CE_{50} . Se determinó la relación significativa mínima (MSR) para evaluar el ensayo de reproducibilidad (Eastwood et al., (2006) *J Biomol Screen*, 11: 253-261). La MSR general se determinó que era 2,1 y una MSR que se movía (MSR de seis últimos experimentos a lo largo del tiempo) era <2.

Ensayo de panel de proliferación

Se ensayó el impacto de los compuestos de los ejemplos 4 y 78 en la proliferación de un panel de tipos de líneas de células de cáncer (con línea celular específica ensayada) como se expone en (tabla 2). Las células se cultivaron en placas de 96 pocillos con 1500 células/pocillo en el medio de cultivo adecuado sin compuesto de ensayo y se incubaron durante una noche a 37°C y una atmósfera de 5% de CO₂. Se prepararon diluciones seriadas de los compuestos y se añadieron a los pocillos como en el ensayo de proliferación de MX-1. Después de la adición de los compuestos, las células se incubaron durante otros 3 días a 37°C y una atmósfera de 5% de CO₂. La cantidad de células viables se determinó usando el kit de Cell Titer Glo (Promega) de acuerdo con el protocolo sugerido por el fabricante. Se analizaron los datos de proliferación como se ha descrito antes en el ensayo de proliferación de MX-1 para obtener la CE_{50} para los compuestos de los ejemplos 4 y 78 y dados en la tabla 2.

Tabla 1

Compuesto de ej. nº	TR-FRET K_i de unión: BRD4 (BDI_K57-E168) (μ M)	TR-FRET K_i de unión: BRD4 (BDII_E352-M457) (μ M)	Proliferación celular: CE_{50} (μ M)
1	0,136*	0,0410*	0,137
2	0,529*	0,178*	0,860
3	0,0646	0,0736	0,185
4	0,0014*	0,0020*	0,0164

ES 2 665 890 T3

5	0,0150	0,0064	0,0310
6	0,0053	0,0058	0,0460
7	0,119	0,0773	> 3,0
8	0,0026	0,0039	0,0244*
9	0,0180	0,0101	0,113*
10	0,0154	0,0086	> 3,0
11	0,0018	0,0024	0,0342
12	1,8	4,33	> 3,0
13	0,0037	0,0034	0,128
14	0,0055	0,0123	0,170
15	0,0042	0,0075	0,140
16	0,0043	0,0053	0,0946
17	0,0171*	0,0322*	0,283
18	0,0102*	0,0103*	0,209
19	0,0074	0,0042	0,123
20	0,0109	0,00068	0,190
21	0,00039	0,00025	0,0139*
22	0,0022	0,0010	0,0652
23	0,0012	0,00075	0,0459
24	0,0025	0,0021	0,0126
25	0,0030	0,0036	0,0562
26	0,0021	0,0033	0,0171
27	0,0025*	0,0022*	0,0317
28	0,0017	0,0020	0,0239
29	0,0011	0,0067	0,0718
30	0,0177	0,0104	0,562
31	0,0018	0,0134	0,0398
32	0,0160	0,0075	0,0833
33	0,0026	0,0048	0,0417
34	0,0035	0,0021	0,0268
35	0,661	1,14	ND
36	0,0035*	0,0014*	0,0174*
37	0,0113	0,0108	0,0593
38	0,148	0,257	ND
39	0,112	0,124	ND

ES 2 665 890 T3

40	0,0145	0,0439	0,167
41	0,0028	0,00051	0,0298
42	0,0546	0,0934	> 3,0
43	0,0017	0,0012	0,0169
44	0,286	0,236	0,828
45	0,0128	0,0190	0,233
46	0,0516	0,0169	0,588
47	0,235	0,205	1,1
48	0,0023	0,0033	0,0235
49	0,0017*	0,0015*	0,0196*
50	0,0215	0,0081	0,206*
51	0,0097	0,0161	0,101
52	0,0241	0,0260	0,309
53	0,0622	0,0054	0,0765
54	0,0951	0,0375	0,266
55	0,0555	0,0336	0,200
56	0,0122	0,0024	0,251
57	0,00088	0,0020	0,0138*
58	0,0021	0,0081	0,0451
59	0,00084	0,0016	0,0187*
60	0,00075	0,0066	0,0142*
61	> 13,0	> 22,2	ND
62	0,0030*	0,0019*	0,0079*
63	0,0180	0,0427	0,105
64	0,0531*	0,0633*	0,773
65	0,0116*	0,0049*	0,0255
66	0,00074	0,0034	0,0332
67	0,0561*	0,0938*	0,341
68	1,7	2,55	5,9
69	0,0390	0,0123	0,140
70	0,0118	0,0468	> 3,0
71	0,00081*	0,0012*	0,0175*
72	0,0015*	0,0011*	0,0457*
73	0,00098	0,00050	0,0207
74	0,0961	0,101	0,275

ES 2 665 890 T3

75	0,137	0,0594	0,478
76	0,0658	0,0297	0,290
77	0,0124	0,0157	> 3,0
78	0,0025	0,0018	0,400
79	0,0062	0,0018	0,887
80	0,0091	0,0061	0,0620
81	0,0095	0,00099	0,103
82	0,519	0,183	0,767
83	0,0209	0,0422	0,424
84	0,00167	0,00065	0,231
85	0,0064	0,0017	0,0520
86	0,0043	0,0024	0,182
87	0,0056	0,0067	0,0534
88	0,635	0,236	> 3,0
89	0,0016	0,0021	0,0252*
90	0,0040	0,0068	0,0168
91	0,0122	0,0874	0,240
92	0,0025	0,0253	0,0840
93	0,0076	0,0322	0,120
94	0,0162	0,0100	0,110
95	0,0087	0,0011	0,0560
96	0,00063	0,0011	0,0160
97	0,0023	0,0028	0,0140
98	0,0065	0,0027	0,0529
99	0,0035	0,0247	0,0977
100	0,0014	0,0027	0,107
101	0,0012	0,0043	0,0112
102	0,0034	0,0242	0,0615
103	0,0019	0,0038	0,0338
104	0,0044	0,0179	0,0653
105	0,00052	0,0015	0,0160
106	0,0013	0,0109	0,0468
107	0,00050	0,00087	0,0310
108	0,0014	0,0053	0,0380
109	0,00072	0,0034	0,0320

ES 2 665 890 T3

110	0,0031	0,0051	0,0324
111	0,0087	0,0103	0,199
112	0,0169	0,0206	0,240
113	0,0474	0,381	> 3,0
114	0,136	0,121	> 3,0
115	0,0671	0,0269	0,0550
116	0,105	0,0891	ND
117	2,3	0,486	ND
118	ND	ND	ND
119	0,0444	0,0225	ND
120	0,190	0,304	ND
121	0,0155	0,0334	0,251
122	ND	ND	ND
123	0,0271	0,0361	0,118
124	0,320	0,169	ND
125	0,215	0,274	ND
126	2,0	0,768	ND
127	ND	ND	ND
128	0,0725	0,112	ND
129	0,0379	0,0456	0,118
130	0,183	0,174	ND
131	0,0986	0,0600	ND
132	0,238	0,344	ND
133	ND	ND	ND
134	0,0435	0,0073	0,137*
135	0,274	0,0774	ND
136	0,234	0,295	ND
137	0,0687	0,0089	0,303*
138	0,0167	0,0095	0,0851
139	7,1	3,89	ND
140	3,6	1,58	ND
141	0,0054	0,0152	0,125
142	0,0065	0,0794	0,138
143	0,0223	0,107	0,370
144	0,0136	0,0178	0,0769

ES 2 665 890 T3

145	0,0027	0,0056	0,0264
146	0,0075	0,0019	0,0609
147	0,0021	0,0011	0,0148
148	0,205	0,152	0,740
149	0,0115	0,0030	0,0297
150	0,0097	0,0042	0,0665
151	0,0107	0,0081	0,0549
152	0,0246	0,0048	0,105
153	0,0228	0,0082	0,0933
154	0,0208	0,0131	0,0655
155	0,0193	0,0148	0,117
156	0,0113	0,0209	0,114
157	0,0308	0,0218	0,150
158	0,0041*	0,0097*	0,0243*
159	0,0370	0,0207	0,0624
160	0,0416	0,0065	0,119
161	0,0204	0,0055	0,104
162	0,0111	0,0046	0,127
163	0,0857	0,0235	0,295
164	ND	ND	ND
165	0,0050	0,0022	0,104
166	0,0109	0,0036	0,0482
167	0,0065	0,0122	0,0430
168	0,0054	0,0013	0,0277
169	0,00088*	0,00086*	0,0053
170	0,0228	0,0940	0,332
171	0,0138	0,0103	ND
172	0,0133	0,0059	ND
173	0,0157	0,0066	ND
174	0,0192	0,0143	ND
175	0,0258	0,0178	ND
176	0,0213	0,0060	ND
177	0,0113	0,0044	0,0535
178	0,0105	0,0032	0,0362
179	0,0225	0,0165	ND

ES 2 665 890 T3

180	0,0179	0,0071	0,115
181	0,0305	0,0224	ND
182	0,0190	0,0097	ND
183	0,0412	0,0198	ND
184	0,0166	0,0045	0,0788
185	0,0345	0,0122	ND
186	0,0101	0,0033	0,0484
187	0,0248	0,0082	ND
188	0,0294	0,0180	ND
189	0,0304	0,0230	ND
190	0,0346	0,0181	ND
191	0,0178	0,0088	ND
192	0,0513	0,0096	ND
193	0,0704	0,0136	ND
194	0,0289	0,0191	ND
195	5,5	1,02	ND
196	9,5	0,479	ND
197	0,0015	0,00079	0,0117
198	0,0013	0,0016	0,0093*
199	0,0019	0,0035	ND
200	0,00086	0,0011	0,0113
201	0,0102	0,0407	0,135
202	0,0017	0,0014	0,0228*
203	0,00069	0,00075	0,0047
204	0,0205	0,0102	0,0829
205	0,0062	0,0102	0,0391*
206	0,0116	0,0228	0,0777
207	0,0031	0,0018	0,0251*
208	0,0056	0,0060	0,0235
209	0,0046	0,0036	0,0368
210	0,0045	0,0053	0,0367
211	0,0014	0,0021	0,0119
212	0,0018	0,0013	0,0073
213	0,0032	0,0048	0,0287
214	0,0024	0,0017	0,0105

ES 2 665 890 T3

215	0,00083	0,00046	0,0019
216	0,0018	0,0018	0,0066
217	0,0033	0,0081	0,0342
218	0,0693	0,0689	ND
219	0,0036	0,0029	0,0177
220	0,0028	0,0012	0,0213
221	0,0066	0,0050	0,0061
222	0,225	0,969	ND
223	0,0024	0,0050	0,0133
224	0,0069	0,0070	0,0076
225	0,264	0,845	ND
226	0,141	0,438	> 3,0
227	0,0739	0,211	0,658
228	0,0390	0,108	> 3,0
229	0,0343	0,0613	0,288
230	0,0026	0,0015	0,0236
231	0,0037	0,0067	0,0063
232	0,213	0,443	ND
233	0,0022*	0,0015*	0,0069*
234	0,0030	0,0034	0,0159
235	0,0174	0,0070	0,0665
236	0,0145	0,0051	0,0250
237	0,0030	0,0035	0,0350
238	0,0011	0,00078	0,0033
239	0,0028	0,0024	0,0101
240	0,0020	0,0028	0,0115
241	0,332	0,603	ND
242	0,0365	0,0058	0,289
243	0,0115	0,0382	0,249
244	0,0232	0,0737	0,254
245	0,0025	0,0037	0,0269
246	0,0180	0,0046	0,0975
247	1,1	3,00	ND
248	0,0019	0,0013	0,0264*
249	0,0015	0,00083	0,0144*

ES 2 665 890 T3

250	0,0015*	0,0015*	0,0180*
251	0,0631	0,171	0,573
252	0,0101	0,0017	0,246
253	0,0204	0,0012	0,145
254	0,0796	0,0087	0,0751
255	0,0105	0,154	0,265
256	0,0061	0,0840	0,405
257	0,0588	0,0030	0,360
258	0,0059	0,0124	0,0765
259	0,0242	0,0203	0,123
260	0,0010	0,0012	0,0063
261	0,0015	0,0016	0,0072
262	0,125	0,489	ND
263	0,0088	0,0163	0,0769
264	0,0012	0,0012	0,0178
265	0,0090	0,0356	> 3,0
266	0,0215	0,0078	0,0564
267	0,0044	0,0042	0,0436
268	0,00076	0,00057	0,0062
269	0,0124	0,0569	0,329
270	0,0487	0,0226	0,421
271	0,0029	0,0019	0,0213
272	0,0102	0,0116	0,112
273	0,0012	0,0013	0,0090
274	0,0933	0,310	ND
275	0,526	1,13	ND
276	0,0114	0,0171	0,149
277	0,0063	0,0143	0,0211
278	0,0121	0,0112	0,135
279	0,0314	0,131	0,364
280	0,0192	0,0920	0,292
281	0,0018	0,108	0,191
282	0,0173	0,0723	0,204
283	0,0189	0,0346	0,138
284	0,0183	0,130	0,131

ES 2 665 890 T3

285	0,0108	0,0075	0,111
286	0,0121	0,0054	0,0746
287	0,0089	0,0095	0,0195*
288	0,0719	0,0539	0,173
289	0,0124	0,310	> 3,0
290	0,0050	0,0019	0,0362
291	0,0329	0,0237	ND
292	0,0532	0,0558	0,366
293	0,180	0,0193	0,381
294	0,0479	0,0217	0,332
295	0,0279	0,0307	0,223
296	0,705	0,101	0,535
297	0,0142	0,0052	0,0186
298	0,0029	0,0031	0,0061
299	0,0801	0,0050	0,0360
300	0,389	0,190	0,176
301	0,0179	0,0155	0,0421
302	0,0058	0,0035	0,0169
303	0,0039	0,0071	0,335*
304	0,0090	0,0218	0,0323
305	0,327	0,0257	0,110
306	0,0822	0,0639	0,0516
307	0,0024	0,0029	0,122
308	0,0499	0,0065	0,0293
309	0,0306	0,0169	0,0859
310	0,0409	0,0711	0,103
311	0,0148	0,0045	0,0224
312	0,0141	0,0190	0,0675
313	0,0158	0,0061	0,0509
314	1,6	1,29	ND
315	0,0376	0,231	0,160
316	> 2,4	3,07	ND
317	0,0067	0,0036	0,0168
318	0,346	0,625	> 3,0
319	0,372	0,0099	0,435

ES 2 665 890 T3

320	0,0030	0,0037	0,0187
321	0,0334	0,0321	0,0344
322	0,181	0,0456	0,0668
323	0,0231	0,0255	0,0377
324	0,0032	0,0012	ND
325	0,155	0,199	0,703
326	0,145	0,272	0,286
327	0,0085	0,0042	0,0354
328	0,0245	0,0797	0,0426
329	0,0089	0,0126	0,0171
330	0,0509	0,0046	0,0306
331	0,561	0,311	0,481
332	0,0304	0,0306	0,0531
333	0,0369	0,0327	0,0740
334	0,661	1,17	0,515
335	0,0111	0,0536	0,0224
336	0,0762	0,152	0,115
337	0,0043	0,0042	0,0158
338	0,00086	0,0127	0,0779
339	0,00080	0,0316	0,0774
340	0,942	1,25	ND
341	0,295	0,0817	0,622
342	0,0719	0,0115	0,510
343	0,0427	0,0048	0,224
344	0,430	0,136	0,636
345	0,129	0,0326	0,479
346	0,0962	0,0160	0,213
347	0,0156	0,0040	0,0839
348	0,157	0,422	1,0
349	0,0066	0,0031	0,0321
350	1,4	0,505	ND
351	0,223	0,153	1,1
352	0,404	0,625	ND
353	0,158	0,256	0,786
354	0,066	0,0129	0,0954

* indica el valor medio de múltiples experimentos. ND significa no determinado

Tabla 2

		Compuesto del ejemplo 4	Compuesto del ejemplo 78
Tipo de línea celular	Línea celular	Proliferación celular CE ₅₀ (µM)	Proliferación celular CE ₅₀ (µM)
LMA	SKM1	0,005	0,058
LMA	Raji	0,006	0,084
Vejiga	EJ-1	0,202	2,090
Mama	MDAMB231	0,22	1,22
Mama	MDAMB453	0,02	0,24
Colon	GEO	0,08	1,29
Colon	DLD-1	0,20	4,97
Glioblastoma	D54MG	0,038	2,299
Cabeza y cuello	FaDu	0,02	0,39
Hepatocelular	HepG2	0,074565	0,8851
Melanoma	A-375	0,020	3,606
Mieloma múltiple	OPM2	0,001	0,039
Mieloma múltiple	RPMI-8226	0,011	1,402
Mieloma múltiple	NCI-H929	0,003	0,154
LNH	Ramos	0,02	0,32
LNH	Ly18	0,02	0,42
CPCNP	H1299	0,06	2,57
CPCNP	H1975	0,02	1,37
CPCNP	H460	3,77	>10
Páncreas	HPAC	0,05	1,19
Páncreas	BxPC3FP5	0,01	0,74
Próstata	PC3M	0,07	8,11
CCR	786-0	0,011	0,884
Sarcoma	SK-LMS-1	0,025	0,934

Ensayo de estabilidad de microsoma humano, de rata y ratón

- 5 Se llevaron a cabo ensayos de estabilidad de microsomas en compuestos de los ejemplos indicados en la tabla 3 ("compuestos de ensayo"). Se llevaron a cabo incubaciones de microsomas de hígado humano, de rata y ratón 37°C con un volumen de incubación final de 135 µl. Los microsomas de hígado humano (género mixto, nº de catálogo H2610) se obtuvieron de XenoTech. Los microsomas de hígado de rata (Sprague-Dawley machos, nº de catálogo 42501) se obtuvieron de BD Gentest. Los microsomas de hígado de ratón (CD1 machos, nº de catálogo 452701) se obtuvieron de BD Gentest. Se llevaron a cabo incubaciones usando una concentración de compuesto de ensayo (inicialmente disuelto en DMSO en concentración 5 µM) de 0,5 µM y proteína microsomal 0,25 mg/ml en tampón de fosfato 50 mM a pH 7,4. En el tiempo cero se prepararon las muestras transfiriendo 13,5 µl de compuesto-mezcla
- 10

microsomal a las placas de inactivación que contenían 45 µl de solución de inactivación hecha de Buespirona 10 nM (Sigma) o Carbutamida 50 nM (Princeton Bio) como referencia interna en metanol:acetonitrilo 1:1. También se añadió una parte alícuota de 1,5 µl de sal tetrasódica de fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NADPH) a las placas del tiempo cero. Después la reacción se inició por adición de 13,5 µl de NADPH al compuesto-mezcla microsomal. En cada uno de los tiempos de medición restantes (5, 10, 15, 20 y 30 min) se añadieron 15 µl de mezcla de incubación a 45 µl de solución de inactivación. Las muestras se centrifugaron durante 15-30 minutos a 3800 rpm. Después las muestras se agruparon en grupos de 6. Se transfirió una parte alícuota de 60 µl de líquido sobrenadante a una placa de 384 pocillos, y se inyectó una parte alícuota de 5 µl y se analizó por LC-MS/MS (Applied Biosystems API 5500 QTrap). El aclaramiento intrínseco de un compuesto se calculó convirtiendo las relaciones de áreas de los picos (área del pico del analito/área del pico IS) en % del original que queda usando la relación de áreas en el tiempo 0 como 100%. La pendiente (k) se determinó a partir de la gráfica del % del original que queda frente al tiempo de incubación, a partir del cual después se obtuvieron la semivida ($t_{1/2}$; minutos), aclaramiento intrínseco (CL_{int} ; µl/min/mg de proteína para microsomas del hígado y ul/min/millón de células para hepatocitos) y aclaramiento intrínseco escalonado (CL_{int} escalonado; L/h/kg). Los valores de $t_{1/2}$ se dan en la tabla 3. El término "ND" significa no determinado.

Tabla 3

Compuesto de ej. nº	Estabilidad en microsomas hepáticos humanos ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas hepáticos de rata ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas hepáticos de ratón ($t_{1/2}$ en minutos)
1	9	1	1
4	59	4	57
5	100	6	24
6	30	7	3
7	12	2	4
8	19	1	9
9	ND	1	1
10	78	>120	>120
11	48	19	27
12	51	10	33
13	66	2	22
14	37	6	8
15	10	4	7
16	>120	4	22
17	31	18	16
18	31	11	15
19	92	13	33
20	18	1	7
21	>120	3	22
22	32	3	10,7
23	64	11	>120
24	29	5	55
27	32	>120	59
28	21	9	ND

ES 2 665 890 T3

Compuesto de ej. nº	Estabilidad en microsomas hepáticos humanos ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas hepáticos de rata ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas hepáticos de ratón ($t_{1/2}$ en minutos)
29	>120	26	>120
31	56	>120	19
32	24	82	32
33	>120	>120	46
34	37	42	35
35	37	>120	42
36	>120	>120	41
37	88,9	54	3
38	16,8	25	ND
39	09,7	8	ND
40	13,1	1	6
41	13,6	1	10
42	>120	>120	>120
43	34,9	2	5
44	33,7	6	27
45	ND	2	3
46	10	4	13
47	8	3	5
48	37	32	35
49	71	51	46
50	35	88	46
51	6	63	>120
54	3	30	2
55	25	9	13
56	39	30	36
57	13	6	5
58	>120	1	4
59	>120	40	23
60	68	64	34
61	>120	>120	>120
62	64	45	25
63	39	13	18
64	ND	3	4

ES 2 665 890 T3

Compuesto de ej. nº	Estabilidad en microsomas hepáticos humanos ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas hepáticos de rata ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas hepáticos de ratón ($t_{1/2}$ en minutos)
65	88	>120	11
66	>120	>120	ND
67	6	5	6
69	6	2	3
70	41	9	68
71	2	1	6
72	34	1	70
73	36	2	31
74	17	3	5
75	9	3	4
80	62	2	31
82	19	2	2
83	ND	3	43
84	112	92	>120
85	43	6	34
86	>120	>120	43
87	>120	23	ND
88	23	12	ND
91	17	7	7
92	97	20	11
93	54	102	25
94	47	28	25
95	>120	7	36
96	24	13	33
97	26	9	28
98	26	33	10
99	>120	22	35
100	77	71	60
101	92	12	20
102	36	3	8
103	47	16	37
104	27	8	7
105	>120	13	7

ES 2 665 890 T3

Compuesto de ej. nº	Estabilidad en microsomas hepáticos humanos ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas hepáticos de rata ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas hepáticos de ratón ($t_{1/2}$ en minutos)
106	39	8	4
107	71	16	8
108	37	33	13
109	71	61	>120
111	>120	42	63
112	49	28	51
114	13	5	8
115	41	38	55
117	34	36	1
118	81	34	18
119	14	24	2
>120	19	12	10
121	21	25	24
122	8	16	2
123	>120	>120	45
124	2	4	ND
125	45	23	12
126	100	21	25
127	44	71	20
128	11	21	4
129	54	38	12
131	>120	71	83
133	4	5	3
134	15	21	2
135	8	24	5
137	38	31	10
138	52	51	45
139	13	8	7
140	19	13	18
141	>120	110	49
142	112	35	32
144	18	19	17
145	>120	12	16

ES 2 665 890 T3

Compuesto de ej. nº	Estabilidad en microsomas hepáticos humanos ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas hepáticos de rata ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas hepáticos de ratón ($t_{1/2}$ en minutos)
146	>120	52	55
147	11	8	32
148	58	2	6
152	51	10	22
153	33	8	11
154	42	66	18
155	>120	>120	25
156	>120	>120	33
157	27	53	12
158	>120	>120	>120
159	89	107	59
160	67	119	21
161	5	10	4
162	96	41	11
165	>120	111	27
166	85	23	22
168	66	82	25
169	86	34	38
170	>120	113	27
171	15	13	9
172	9	15	7
173	38	5	16
174	40	46	14
176	48	8	29
177	16	6	18
178	27	7	10
179	80	55	34
180	12	7	5
186	9	3	8
187	9	4	5
188	26	22	6
189	34	55	ND
190	27	66	8

ES 2 665 890 T3

Compuesto de ej. nº	Estabilidad en microsomas hepáticos humanos ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas hepáticos de rata ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas hepáticos de ratón ($t_{1/2}$ en minutos)
191	7	6	2
192	9	5	3
193	11	7	2
194	41	38	49
195	13	1	1
196	59	5	3
197	16	15	10
198	ND	ND	55
199	94	1	3
200	>120	31	>120
201	56	117	>120
202	ND	>120	ND
203	ND	>120	ND
204	>120	81	68
205	>120	81	118
206	>120	118	95
207	102	78	100
208	88	23	37
209	>120	105	116
210	104	>120	>120
211	65	48	63
212	69	67	53
213	79	38	89
214	27	9	8
215	12	6	11
217	70	101	68
218	>120	>120	>120
220	5	5	4
221	63	24	43
222	65	80	98
223	54	24	48
224	6	8	5
225	52	59	>120

ES 2 665 890 T3

Compuesto de ej. nº	Estabilidad en microsomas hepáticos humanos ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas hepáticos de rata ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas hepáticos de ratón ($t_{1/2}$ en minutos)
226	105	>120	>120
227	50	70	>120
228	>120	107	>120
229	25	33	9
230	6	8	7
231	33	>120	72
232	57	>120	>120
235	81	49	22
236	33	32	15
237	3	7	2
238	103	>120	63
240	>120	>120	47
241	39	9	4
242	>120	86	>120
243	>120	20	109
244	53	6	87
245	32	24	12
246	52	53	56
248	13	16	5
249	>120	>120	>120
250	56	36	37
251	118	23	44
252	68	>120	>120
253	72	110	90
254	74	>120	91
255	70	>120	>120
256	58	58	71
257	18	56	20,3
258	42	91	69,8
259	117	87	ND
260	34	58	29
261	25	5	16
262	>120	25	ND

ES 2 665 890 T3

Compuesto de ej. nº	Estabilidad en microsomas hepáticos humanos ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas hepáticos de rata ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas hepáticos de ratón ($t_{1/2}$ en minutos)
263	70	72	ND
264	14	6	ND
265	>120	>120	ND
266	8	20	ND
267	95	18	>120
268	10	26	ND
269	79	83	58
270	>120	>120	>120
271	23	12	11
272	2	4	1
273	9	12	8
276	>120	82	71
277	4	5	1
278	>120	>120	>120
279	ND	41	91
280	17	84	36
281	25	119	116
282	9	21	7
283	7	22	12
284	12	108	>120
285	19	10	12
286	10	19	11
287	>120	116	29
288	85	>120	>120
290	73	48	52
291	16	8	16
292	8	22	12
293	4	9	3
294	>120	>120	>120
295	7	15	3
296	7	13	6
297	83	43	ND
298	9	47	3

ES 2 665 890 T3

Compuesto de ej. nº	Estabilidad en microsomas hepáticos humanos ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas hepáticos de rata ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas hepáticos de ratón ($t_{1/2}$ en minutos)
299	1	2	1
300	30	21	17
301	20	82	13
302	5	4	3
303	42	69	>120
304	>120	65	72
305	1	2	2
306	11	9	3
307	3	3	2
308	20	10	16
309	>120	>120	>120
310	8	5	9
311	>120	83	>120
312	56	32	9
313	5	4	3
314	81	4	6
315	34	4	11
316	47	3	12
317	88	115	83
318	35	24	13
319	2	2	2
320	>120	57	116
321	>120	103	>120
322	>120	57	>120
323	>120	>120	>120
324	>120	>120	>120
325	21	10	8
326	112	5	27
327	>120	>120	>120
328	>120	36	>120
329	>120	>120	>120
330	29,9	12	28
331	>120	>120	>120

Compuesto de ej. nº	Estabilidad en microsomas hepáticos humanos ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas hepáticos de rata ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas hepáticos de ratón ($t_{1/2}$ en minutos)
332	65	70	>120
333	0,8	3	1
334	34	ND	21
335	35	34	54
336	44	5	17
337	>120	>120	>120
338	39	29	20
339	100	76	67
340	>120	4	9
342	2	5	1
343	2	7	1
344	ND	ND	1
345	2	4	2
346	4	5	2
347	4	6	ND
348	>120	2	25
349	>120	39	36
350	59	32	23
351	76	66	30
353	40	8	10
354	23	41	24

Ensayo en ratón de producción de IL-6 inducida por LPS (lipopolisacárido)

Se ensayó la capacidad de los compuestos de los ejemplos indicados en la tabla 4, para inhibir la producción de IL-6 inducida por LPS (lipopolisacáridos) en ratones. Ratones hembra Fox Chase SCID® (Charles Rivers Labs, 8 por grupo) recibieron un estímulo intraperitoneal de lipopolisacárido (2,5 mg/kg, L2630 E.coli 0111:B4) una hora después de la administración oral de los compuestos. Los ratones se sacrificaron 2 horas después de la inyección de lipopolisacárido, se eliminó la sangre por punción cardiaca y después el suero recogido de las muestras de sangre se congeló a -80°C. El día del ensayo las muestras de suero se llevaron a temperatura ambiente y después se diluyeron 1:20 en disolución salina tamponada con fosfato que contenía albúmina de suero bovino al 2%. Se llevaron a cabo mediciones de interleuquina 6 usando un ensayo de citoquinas de Meso Scale Discovery (Gaithersburg, Mariland) para el análisis de suero de ratón de acuerdo con el protocolo del fabricante y se leyó en un instrumento SECTOR Imager 6000 (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, Mariland). Se llevó a cabo el análisis estadístico usando el software Prism (versión 5.0) que incorpora ANOVA de una vía de Dunnett. La media y la desviación estándar de IL-6 del grupo de animales tratados con vehículo se compararon con la media y desviación estándar de IL-6 del grupo tratado con compuesto de ensayo. Un valor de $p < 0,05$ significa que hay menos de 5% de probabilidad de que los valores medios en los dos grupos sean iguales. Los valores de % de inhibición en la tabla 4 presentan todos un valor de p menor que 0,05.

5 Se ensayó la capacidad de los compuestos de los ejemplos indicados en la tabla 4, para inhibir la producción de IL-6 inducida por LPS (lipopolisacáridos) en ratones. Ratones hembra Fox Chase SCID® (Charles Rivers Labs, 8 por grupo) recibieron un estímulo intraperitoneal de lipopolisacárido (2,5 mg/kg, L2630 E.coli 0111:B4) una hora después de la administración oral de los compuestos. Los ratones se sacrificaron 2 horas después de la inyección de lipopolisacárido, se eliminó la sangre por punción cardiaca y después el suero recogido de las muestras de sangre se congeló a -80°C. El día del ensayo las muestras de suero se llevaron a temperatura ambiente y después se diluyeron 1:20 en disolución salina tamponada con fosfato que contenía albúmina de suero bovino al 2%. Se llevaron a cabo mediciones de interleuquina 6 usando un ensayo de citoquinas de Meso Scale Discovery (Gaithersburg, Mariland) para el análisis de suero de ratón de acuerdo con el protocolo del fabricante y se leyó en un instrumento SECTOR Imager 6000 (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, Mariland). Se llevó a cabo el análisis estadístico usando el software Prism (versión 5.0) que incorpora ANOVA de una vía de Dunnett. La media y la desviación estándar de IL-6 del grupo de animales tratados con vehículo se compararon con la media y desviación estándar de IL-6 del grupo tratado con compuesto de ensayo. Un valor de $p < 0,05$ significa que hay menos de 5% de probabilidad de que los valores medios en los dos grupos sean iguales. Los valores de % de inhibición en la tabla 4 presentan todos un valor de p menor que 0,05.

10 Se ensayó la capacidad de los compuestos de los ejemplos indicados en la tabla 4, para inhibir la producción de IL-6 inducida por LPS (lipopolisacáridos) en ratones. Ratones hembra Fox Chase SCID® (Charles Rivers Labs, 8 por grupo) recibieron un estímulo intraperitoneal de lipopolisacárido (2,5 mg/kg, L2630 E.coli 0111:B4) una hora después de la administración oral de los compuestos. Los ratones se sacrificaron 2 horas después de la inyección de lipopolisacárido, se eliminó la sangre por punción cardiaca y después el suero recogido de las muestras de sangre se congeló a -80°C. El día del ensayo las muestras de suero se llevaron a temperatura ambiente y después se diluyeron 1:20 en disolución salina tamponada con fosfato que contenía albúmina de suero bovino al 2%. Se llevaron a cabo mediciones de interleuquina 6 usando un ensayo de citoquinas de Meso Scale Discovery (Gaithersburg, Mariland) para el análisis de suero de ratón de acuerdo con el protocolo del fabricante y se leyó en un instrumento SECTOR Imager 6000 (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, Mariland). Se llevó a cabo el análisis estadístico usando el software Prism (versión 5.0) que incorpora ANOVA de una vía de Dunnett. La media y la desviación estándar de IL-6 del grupo de animales tratados con vehículo se compararon con la media y desviación estándar de IL-6 del grupo tratado con compuesto de ensayo. Un valor de $p < 0,05$ significa que hay menos de 5% de probabilidad de que los valores medios en los dos grupos sean iguales. Los valores de % de inhibición en la tabla 4 presentan todos un valor de p menor que 0,05.

15 Se ensayó la capacidad de los compuestos de los ejemplos indicados en la tabla 4, para inhibir la producción de IL-6 inducida por LPS (lipopolisacáridos) en ratones. Ratones hembra Fox Chase SCID® (Charles Rivers Labs, 8 por grupo) recibieron un estímulo intraperitoneal de lipopolisacárido (2,5 mg/kg, L2630 E.coli 0111:B4) una hora después de la administración oral de los compuestos. Los ratones se sacrificaron 2 horas después de la inyección de lipopolisacárido, se eliminó la sangre por punción cardiaca y después el suero recogido de las muestras de sangre se congeló a -80°C. El día del ensayo las muestras de suero se llevaron a temperatura ambiente y después se diluyeron 1:20 en disolución salina tamponada con fosfato que contenía albúmina de suero bovino al 2%. Se llevaron a cabo mediciones de interleuquina 6 usando un ensayo de citoquinas de Meso Scale Discovery (Gaithersburg, Mariland) para el análisis de suero de ratón de acuerdo con el protocolo del fabricante y se leyó en un instrumento SECTOR Imager 6000 (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, Mariland). Se llevó a cabo el análisis estadístico usando el software Prism (versión 5.0) que incorpora ANOVA de una vía de Dunnett. La media y la desviación estándar de IL-6 del grupo de animales tratados con vehículo se compararon con la media y desviación estándar de IL-6 del grupo tratado con compuesto de ensayo. Un valor de $p < 0,05$ significa que hay menos de 5% de probabilidad de que los valores medios en los dos grupos sean iguales. Los valores de % de inhibición en la tabla 4 presentan todos un valor de p menor que 0,05.

Tabla 4

Inhibición de producción de IL-6 inducida por LPS en ratones
--

ES 2 665 890 T3

Ejemplo nº	% de inhibición con 3 mg/kg
4	69*
5	74% con 50 mg/kg
11	34
24	58
26	60
27	89
28	52
32	69
34	78
36	78*
48	62
49	57
56	28
59	54
62	67
65	63
80	69% con 30 mg/kg
84	69
85	80
86	55
87	57
138	72
144	48
146	80
147	61
149	69
150	54
151	66
154	73
159	58
160	51
162	41
166	44
167	64

Inhibición de producción de IL-6 inducida por LPS en ratones	
Ejemplo nº	% de inhibición con 3 mg/kg
168	70
169	67
197	59
198	66
200	75
202	68
203	78
204	35
205	48
207	62
210	78
212	47
231	51
238	69
240	62
242	46
245	71
246	71
248	82
249	59
260	66
267	74
273	47
276	25
278	51
286	57
287	73
288	60
290	64
294	79
304	67
308	48
311	74

Inhibición de producción de IL-6 inducida por LPS en ratones	
Ejemplo nº	% de inhibición con 3 mg/kg
321	63
328	40
329	63
330	45

* indica valor medio de múltiples experimentos

Ensayo de inhibición de crecimiento tumoral en xenoinjerto

Se evaluó el efecto del compuesto del ejemplo 36 para inhibir el crecimiento de xenoinjerto de OPM-2 y MX-1 implantados en ratones. Brevemente, se inocularon 5×10^6 células de cáncer humano (OPM-2) o fragmento de tumor

5 1:10 (MX-1) (en S-MEM (MEM, Suspensión, sin calcio, sin glutamina))(Life Technologies Corporation) por vía
subcutánea en el costado de la extremidad derecha de ratones SCID-beige o Fox Chase SCID® hembra(Charles River Labs) respectivamente el día 0 del estudio. La administración del compuesto (en (EtOH al 2%, Tween-80 al 5%, PEG-400 al 20%, HPMC al 73%))(vía oral, una vez al diáx14) se inició en el momento de correspondencia de tamaño el día 17 (OPM-2) o día 12 (MX-1). Los tumores se midieron mediante un par de calibradores dos veces por
10 semana, empezando en el momento de correspondencia de tamaño y los volúmenes tumorales se calcularon de acuerdo con la fórmula $V = L \times W^2 / 2$ (V : volumen, mm³; L : longitud, mm. W : anchura, mm). El volumen tumoral se midió durante el experimento hasta que el volumen tumoral medio en cada grupo alcanzó un punto final >1000 mm³ para OPM-2 o hasta el día 27 después de inoculación para MX-1. Los resultados se muestran en las tablas 5 y 6.

Tabla 5. Modelo de xenoinjerto de cáncer de mieloma múltiple humano OPM-2.

Grupo	Tratamiento	Ruta de dosis, régimen	%ICT ^a	% RCT ^b
1	Vehículo	0 mg/kg/día IP, 1 vez al diáx14	---	---
2	Compuesto del ejemplo 36	3 mg/kg/día VO, 1 vez al día x14	90***	78***

a. Inhibición del crecimiento tumoral, %ICT = 100 - volumen tumoral medio del grupo de tratamiento / volumen tumoral medio del grupo de referencia x 100. Número de ratones por grupo de tratamiento = 10. Los valores de p (indicados por asteriscos) se obtienen de la comparación de la prueba T de Student del grupo de tratamiento frente al grupo de control. Basado en el día 31. *p<0,05, **p<0,01, *** p<0,001.

b. Retraso del crecimiento tumoral, %RCT = (T - C) / C x 100, donde T = mediana del tiempo hasta el criterio de valoración del grupo de tratamiento y C = mediana del tiempo hasta el criterio de valoración del grupo de control. Los valores de p (indicados por asteriscos) se obtienen de la comparación de log-rank de Kaplan Meier del grupo de tratamiento frente al grupo de control. Basado en un criterio de valoración de 1000 mm³. *p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001.

15

Tabla 6. Eficacia del inhibidor de BET en el modelo de xenoinjerto de cáncer de mama humano MX-1.

Grupo	Tratamiento	Ruta de dosis, régimen	%TGI ^a
1	Vehículo	0 mg/kg/día VO, 1 vez al día x14	---
2	Compuesto del ejemplo 36	0,3 mg/kg/día VO, 1 vez al día x14	43**
3	Compuesto del ejemplo 36	1 mg/kg/día VO, 1 vez al día x14	60***
4	Compuesto del ejemplo 36	3 mg/kg/día VO, 1 vez al día x14	76***

a. Inhibición del crecimiento tumoral, %ICT = 100 - volumen tumoral medio del grupo de tratamiento / volumen tumoral medio del grupo de referencia x 100. Los valores de p (indicados por asteriscos) se obtienen de la comparación de la prueba T de Student del grupo de tratamiento frente al grupo de control. Basado en el día 27.

*p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001.

Los estudios de eficacia en xenoinjerto se llevaron a cabo con compuestos de ejemplo adicionales usando células de cáncer humano OPM-2, MX-1, HT1080, MV4-11, SKM1 y Ramos. Se prepararon células de cáncer de cultivo o de fragmento de tumor (MX-1) como se ha descrito antes y se inocularon por vía subcutánea en el flanco trasero derecho de ratones hembra SCID-beige (OPM-2, HT1080, MV4-11) o ratones Fox Chase SCID® hembra (Charles River Labs) (MX-1, SKM1, Ramos). La administración del compuesto se inició en el momento de correspondencia de tamaño. Los tumores se midieron mediante un par de calibres dos veces por semana empezando en el momento de correspondencia de tamaño y los volúmenes tumorales se calcularon de acuerdo con la fórmula $V = L \times W^2 / 2$ (V : volumen, mm^3 ; L : longitud, mm . W : ancho, mm). El volumen tumoral se midió durante el experimento hasta que el volumen tumoral medio en cada grupo alcanzó un criterio de valoración dependiente del modelo de $500\text{-}2000 \text{ mm}^3$.

5 Los resultados se muestran en la tabla 7.

10

Tabla 7. Eficacia de inhibidores de BET en modelos de xenoinjerto humano.

Compuesto de ej. nº	modelo	dosis mg/kg/día	ruta, régimen	vehículo ^a	%ICT ^b	%RCT ^c	% eliminado del estudio
4	MX-1	12,5	VO, 2 veces al día (5 con, 3 sin)x2	F	73** *	70***	10
4	MX-1	25	VO, 2 veces al día (5 con, 3 sin)x2	F	77** *	81***	30
4	Ramos	3,125	VO, 2 veces al día (5d con, 3d sin)x2	F	19	27*	0
4	Ramos	6,25	VO, 2 veces al día (5d con, 3d sin)x2	F	24*	28*	0
27	MX-1	0,3	PO, QD	F	38**	35	0
27	MX-1	1	PO, QD	F	57** *	13	0
27	MX-1	3	VO, 1 vez al día (5 con, 3 sin, 5 con)	F	69** *	ND	0
27	OPM-2	1	PO, QDx14	A	59	-2	0
27	OPM-2	3	VO, 1 vez al día (5 con, 3 sin, 5 con)	A	67	7*	0
36	HT1080	0,3	PO, QDx14	H	26	-1	30
36	HT1080	1	PO, QDx14	H	41*	3	10
36	HT1080	3	PO, QDx14	H	47**	46***	10
36	MV4-11	0,2	PO, QDx21	D	22*	16***	0
36	MV4-11	0,67	PO, QDx21	D	57** *	59***	0
36	MV4-11	2	PO, QDx21	D	81** *	94*	0
citarabina	MV4-11	250	IP, BID Q7Dx3	C	47** *	37***	0
36/ citarabina	MV4-11	0,67/250	PO/IP, QDx21/BID Q7Dx3	E	64** *	53***	0
36/ citarabina	MV4-11	2/250	PO/IP, QDx21/BID Q7Dx3	E	90** *	102** *	0
36	MX-1	0,3	PO, QD	F	43**	40	0

ES 2 665 890 T3

Compuesto de ej. nº	modelo	dosis mg/kg/día	ruta, régimen	vehículo ^a	%ICT ^b	%RCT ^c	% eliminado del estudio
36	MX-1	1	PO, QD	F	60** *	ND	0
36	MX-1	3	PO, QD	F	76** *	ND	0
36	OPM-2	0,25	PO, QDx21	A	19	29	0
36	OPM-2	0,25	IP, QDx21	F	45	55*	0
36	OPM-2	0,5	PO, QDx21	A	75** *	101** *	0
36	OPM-2	0,5	IP, QDx21	F	49*	52**	0
36	OPM-2	1	PO, QDx21	A	75** *	107** *	10
36	OPM-2	1	PO, QDx21	A	72**	64*	10
36	OPM-2	1	PO, QDx21	A	79** *	140** *	0
36	OPM-2	1	PO, BIDx21	A	74** *	140** *	10
36	OPM-2	1	PO, QDx21	A	70**	85**	0
36	OPM-2	1	IV, Q4Dx3	C	69**	66**	0
36	OPM-2	1	IP, Q4DX3	F	61*	80***	0
36	OPM-2	1	IV, Q4Dx3	C	80**	112** *	0
36	OPM-2	2	PO, QDx21	A			60
36	OPM-2	3	PO, QDx14	A	90** *	21***	10
36	OPM-2	3	PO, QDx21	A	88** *	131** *	30
36	OPM-2	3	PO, BIDx21 d	A			70
36	OPM-2	3	IP, QDx21	F			40
36	OPM-2	3	IP, QDx21	F			70
36	OPM-2	4,2	VO, 1 vez al día (5 con 2 sin)x3	A			50
36	OPM-2	5,25	VO, 1 vez al día (4 con 3 sin)x3	A			40
36	OPM-2	6	PO, Q2D x21d	A	82*	84**	20
36	OPM-2	6	IP, QDx21	F			100
36	OPM-2	7	VO, 1 vez al día (3 con 4 sin)x3	A	81** *	97***	0
36	OPM-2	7	VO, 2 veces al día (3 con 4 sin)x3	A			90
36	OPM-2	10,5	VO, 1 vez al día (2 con 5 sin)x3	A	75** *	94***	0
Bortezomib	OPM-2	1	IV, Q4Dx3	B	80**	93***	10
36/ Bortezomib	OPM-2	0,25/1	IP/IV, QDx21/ Q4Dx3	B	94**	195** *	20
36/ Bortezomib	OPM-2	0,5/1	IP/IV, QDx21/	B			40

Compuesto de ej. nº	modelo	dosis mg/kg/día	ruta, régimen	vehículo ^a	%ICT ^b	%RCT ^c	% eliminado del estudio
			Q4Dx3				
36/ Bortezomib	OPM-2	1/1	PO/IV, QDx21/ Q4Dx3	B			100
36/ Bortezomib	OPM-2	1/1	IP/IV, QDx21/ Q4Dx3	G			40
36	SKM1	0,2	PO, QDx21	A	41*	93	0
36	SKM1	0,67	PO, QDx21	A	58*	444** *	0
36	SKM1	2	PO, QDx21	A	86**	721** *	0
azacitidina	SKM1	6	IV, Q7Dx3	C	54**	98*	0
36/ azacitidina	SKM1	0,67/6	PO/IV, QDx21/ Q7Dx3	B	86**	649** *	10
36/ azacitidina	SKM1	2/6	PO/IV, QDx21/ Q7Dx3	B	91**	958** *	10
citarabina	SKM1	250	IP, BID Q7Dx3	C	20	30	0
36/ citarabina	SKM1	0,67/250	PO/IP, QDx21/ BID Q7Dx3	B	69**	514** *	0
36/ citarabina	SKM1	2/250	PO/IP, QDx21/ BID Q7Dx3	B	87**	739** *	0
146	OPM-2	1	PO, QDx21	A	39	35	10
146	OPM-2	3	PO, QDx21	A	76*	78**	0
158	OPM-2	6	PO, QDx21	A	53	34	10
158	OPM-2	20	PO, QDx21	A	78*	72**	30
169	OPM-2	3	PO, QDx21	A	69*	77*	10
169	OPM-2	10	PO, QDx21	A			100
200	OPM-2	1	PO, QDx21	A	50	44	10
200	OPM-2	3	PO, QDx21	A	80**	82**	20
250	OPM-2	3	PO, QDx21	A	42**	29	0
250	OPM-2	10	PO, QDx21	A			40
287	OPM-2	10	PO, QDx21	A			50
287	OPM-2	20	PO, QDx21	A			70
311	OPM-2	1,25	PO, QDx21	A	60*	90*	0
311	OPM-2	2,5	PO, QDx21	A			56

a. Los compuestos se formularon en los siguientes vehículos: A: EtOH al 10%, PEG 400 al 30%, Phosol 53 MCT al 60% (Lipoid AG), B: EtOH al 10%, PEG 400 al 30%, Phosol 53 MCT al 60% (Lipoid AG)/solución salina al 0,9%, C: solución salina al 0,9%, D: EtOH al 10%, PEG 400 al 27,5%, Phosol 53 MCT al 60% (Lipoid AG), E: EtOH al 10%, PEG 400 al 27,5%, Phosol 53 MCT al 60% (Lipoid AG)/solución salina al 0,9%, F: EtOH al 2%, Tween-80 al 5%, PEG400 al 20%, 73% HPMC al 0,2%, G: EtOH al 2%, Tween-80 al 5%, PEG400 al 20%, 73% HPMC al 0,2%/solución salina al 0,9%, y H: EtOH al 5%, PEG 400 al 30%, Phosol 53 MCT al 60% (Lipoid AG)

b. Inhibición del crecimiento tumoral, %ICT = 100 - volumen tumoral medio del grupo de tratamiento / volumen tumoral medio del grupo de control x 100. Número de ratones por grupo de tratamiento = 8 (MX-1, M4-11, SKM1) o

Compuesto de ej. nº	modelo	dosis mg/kg/día	ruta, régimen	vehículo ^a	%ICT ^b	%RCT ^c	% eliminado del estudio
10 (OPM-2). Los valores de p (indicados por asterisco) se obtienen de la comparación de la prueba T de Student del grupo de tratamiento frente al grupo de control. Basado en el día 31. *p<0,05, **p<0,01, *** p<0,001. Los valores de %ICT no se presentan si la mortalidad es 40%.							
c. Retraso del crecimiento tumoral, %RCT = (T - C) / C x 100, donde T = mediana del tiempo hasta el criterio de valoración del grupo de tratamiento y C = mediana del tiempo hasta el criterio de valoración del grupo de control. Los valores de p (indicados por asterisco) se obtienen de la comparación log-rank de Kaplan Meier del grupo de tratamiento frente al grupo de control. *p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001. Los valores de %RCT no se presentan si la mortalidad es 40%.							
ND = No determinado							

Modelo de artritis inducido por colágeno en rata in vivo

El compuesto del ejemplo 36 inhibe el hinchamiento de la pata en un modelo de inflamación de artritis inducida por colágeno en la rata (rCIA). El día 0 del modelo de rCIA, ratas hembra Lewis (n=9/grupo) se inmunizaron por vía

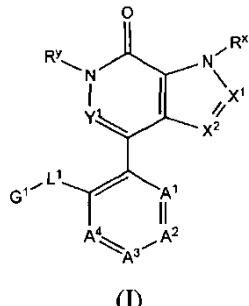
5 intradérmica (id) con 600 µg de colágeno bovino de tipo II en una emulsión con adyuvante de Freund incompleto (IFA). La inmunización se dio en tres sitios que recibieron una inyección intradérmica de 100 µl en cada sitio. El día 6 se llevó a cabo administración de refuerzo en las ratas con 600 µg de colágeno bovino de tipo II de una forma idéntica al protocolo de inmunización inicial. Un grupo de referencia de ratas recibió el mismo volumen de IFA solo, también el día 0 y el día 6. Usando un sistema de desplazamiento de agua de plestimografía, se midió el volumen de 10 la pata el día 7 (medición del valor inicial) y los días 10, 12, 14 y 17. Los grupos de dosis incluían ratas no artríticas inmunizadas con IFA, grupo tratado con vehículo PBS, grupo tratado con prednisolona (3 mg/kg referencia positiva), grupo tratado con vehículo del compuesto (EtOH al 10%/ PEG400 al 30% / Phosal 53 al 60%) y el ejemplo 36 15 administrado por vía oral con 1,0, 0,3, 0,1 y 0,03 mg/kg. La administración comenzó el día 10 y los animales se trataron una vez al día hasta el día 17 por vía oral, con la administración de un volumen de 1,0 ml. El hinchamiento de la pata se da como cambio en el volumen de la pata desde el valor inicial y se calculó el área bajo la curva (AUC) para el hinchamiento de la pata en cada grupo de dosis. El ejemplo 36 inhibía la inflamación en la pata artrítica de una forma dependiente de la dosis con una DE₅₀ de 0,21 mg/kg y una DE₈₀ de 0,69 mg/kg que corresponden a las concentraciones plasmáticas máximas 6,8 ng/ml y 22,3 ng/ml a la DE₅₀ y DE₈₀, respectivamente.

Tabla 8

	AUC de hinchamiento de la pata (ml-día)	
Grupo de tratamiento	MEDIA	EEM
Inmunizado con IFA (no artrítico)	0,13**	0,06
Vehículo PBS	4,33	0,49
Vehículo del compuesto	4,90	0,32
Ejemplo 36 administrado en 1,0 mg/kg	0,70**	0,16
Ejemplo 36 administrado en 0,3 mg/kg	1,84**	0,23
Ejemplo 36 administrado en 0,1 mg/kg	3,66*	0,21
Ejemplo 36 administrado en 0,03 mg/kg	4,19	0,34
Prednisolona administrada en 3 mg/kg	0,67**	0,20
Anova de una vía (frente a vehículo del compuesto) *p<0,05 **p<0,001		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables



en donde

5 R^x es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R^y es alquilo C₁-C₃, -(alquilenil C₂-C₃)-OH, o halogenoalquilo C₁-C₃;

X¹ es N o CR^{x1} en donde

10 R^{x1} es hidrógeno, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -C(O)OR^{ax1}, -C(O)NR^{bx1}R^{cx1}, -C(O)R^{dx1}, S(O)₂R^{dx1}, -S(O)₂NR^{bx1}R^{cx1}, G^{x1}, halogenoalquilo C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆; en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OR^{ax1}, SR^{ax1}, S(O)R^{dx1}, S(O)₂R^{dx1}, NR^{bx1}R^{cx1}, -C(O)R^{ax1}, -C(O)NR^{bx1}R^{cx1}, -S(O)₂NR^{bx1}R^{cx1}, y G^{x1};

R^{ax1} , R^{bx1} y R^{cx1} , en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, G^a, o -(alquilenil C₁-C₆)-G^a;

15 R^{dx1} , en cada caso, son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, G^a, o -(alquilenil C₁-C₆)-G^a;

X² es N o CR^{x2}; en donde

20 R^{x2} es hidrógeno, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -C(O)OR^{ax2}, -C(O)NR^{bx2}R^{cx2}, -C(O)R^{dx2}, -C(O)H, S(O)₂R^{dx2}, -S(O)₂NR^{bx2}R^{cx2}, G^{x2}, halogenoalquilo C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆; en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OR^{ax2}, SR^{ax2}, S(O)R^{dx2}, S(O)₂R^{dx2}, NR^{bx2}R^{cx2}, -C(O)R^{ax2}, -C(O)OR^{ax2}, -C(O)NR^{bx2}R^{cx2}, -S(O)₂NR^{bx2}R^{cx2}, y G^{x2};

R^{ax2} , R^{bx2} y R^{cx2} , en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, G^b, o -(alquilenil C₁-C₆)-G^b;

R^{dx2} , en cada caso, es independientemente alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, G^b, o -(alquilenil C₁-C₆)-G^b;

Y¹ es N o CR^u; en donde R^u es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno o halogenoalquilo C₁-C₆;

25 A¹ es N o CR¹, A² es N o CR², A³ es N o CR³; y A⁴ es N o CR⁴; con la condición de que cero, uno, dos o tres de A¹, A², A³, y A⁴ son N;

R¹, R³, y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo, C₂-C₆ halógeno, halogenoalquilo C₁-C₆, CN o NO₂;

30 R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₆, -CN, NO₂, G^{2a}, -OR^{2a}, -OC(O)R^{2d}, -OC(O)NR^{2b}R^{2c}, -SR^{2a}, -S(O)R^{2d}, -S(O)NR^{2b}R^{2c}, -C(O)R^{2d}, -C(O)OR^{2a}, -C(O)NR^{2b}R^{2c}, -NR^{2b}R^{2c}, -N(R^{2e})C(O)R^{2d}, -N(R^{2e})S(O)R^{2d}, -N(R^{2e})C(O)(R^{2d}), -N(R^{2e})C(O)N^{2b}R^{2c}, -N(R^{2e})S(O)NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-G^{2a}, -(alquilenil C₁-C₆)-OR^{2d}, -(alquilenil C₁-C₆)-OC(O)R^{2d}, -(alquilenil C₁-C₆)-OC(O)NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-S(O)R^{2d}, -(alquilenil C₁-C₆)-S(O)NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)R^{2d}, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)OR^{2a}, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^{2e})C(O)R^{2d}, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^{2e})S(O)R^{2d}, -(alquilenil C₁-C₆)-CN;

35 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2e}, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, G^{2b}, o alquilo C₁-C₆ en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{z1}, NR^{z1}R^{z2}, -C(O)OR^{z1}, -C(O)NR^{z1}R^{z2}, -S(O)₂R^{z1}, -S(O)NR^{z1}R^{z2} y G^{2b};

40 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2e}, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, G^{2b}, o alquilo C₁-C₆ en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{z1}, NR^{z1}R^{z2}, -C(O)OR^{z1}, -C(O)NR^{z1}R^{z2}, -S(O)₂R^{z1}, -S(O)NR^{z1}R^{z2} y G^{2b};

R^{2d} , en cada caso, es independientemente alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, G^{2b}, o alquilo C₁-C₆ en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{z1}, NR^{z1}R^{z2}, -C(O)OR^{z1}, -C(O)NR^{z1}R^{z2}, -S(O)₂R^{z1}, -S(O)₂NR^{z1}R^{z2} y G^{2b},

R^{z1} y R^{z2}, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o halogenoalquilo C₁-C₆;

5 G^{x1}, G^{x2}, G^a, G^b, G^{2a} y G^{2b}, en cada caso, son cada uno independientemente arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o cicloalquenilo, y cada uno de los cuales está independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 de R^v;

L¹ está ausente, CH₂, C(O), C(H)(OH), (CH₂)_mO, (CH₂)_nS(O)_n en donde n es 0, 1, o 2; o (CH₂)_mN(R^z) en donde R^z es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, halogenoalquilo C₁-C₃, (alquilenil C₂-C₃)-OH, o ciclopropilo no sustituido;

10 m es 0 o 1;

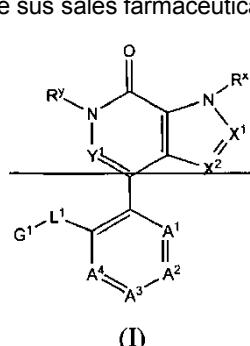
G¹ es alquilo C₁-C₆, alcoxialquilo, G^{1a} o -(alquilenil C₁-C₆)-G^{1a}; en donde cada G^{1a} es independientemente arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o cicloalquenilo, y cada G^{1a} está independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 de R^w;

15 R^v y R^w, en cada caso, son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₆, -CN, oxo, -OR^h, -OC(O)R^l, -OC(O)NR^lR^k, -SR^h, -S(O)₂R^h, -S(O)₂NR^lR^k, -C(O)R^h, -C(O)-heterociclo monocíclico, -C(O)-heteroarilo monocíclico, -C(O)OR^h, -C(O)NR^lR^k, -NR^lR^k, -N(R^h)C(O)R^l, -N(R^h)S(O)₂R^l, -N(R^h)C(O)O(R^l), -N(R^h)C(O)NR^lR^k, -(alquilenil C₁-C₆)-OR^h, -(alquilenil C₁-C₆)-OC(O)R^l, -(alquilenil C₁-C₆)-OC(O)NR^lR^k, -(alquilenil C₁-C₆)-S(O)₂R^h, -(alquilenil C₁-C₆)-S(O)₂NR^lR^k, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)R^h, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)OR^h, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)NR^lR^k, -(alquilenil C₁-C₆)-NR^lR^k, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^h)C(O)R^l, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^h)C(O)OR^h, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^h)C(O)NR^lR^k, o -(alquilenil C₁-C₆)-CN;

20 20 R^h, R^l, R^k, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o halogenoalquilo C₁-C₆; y

R¹, en cada caso, es independientemente alquilo C₁-C₆ o halogenoalquilo C₁-C₆.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



25 en donde

R^{x2} es hidrógeno, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -C(O)OR^{ax2}, -C(O)NR^{bx2}R^{cx2}, -C(O)R^{dx2}, S(O)₂R^{dx2}, -S(O)₂NR^{bx2}R^{cx2}, G^{x2}, halogenoalquilo C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆; en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OR^{ax2}, SR^{ax2}, S(O)R^{dx2}, S(O)₂R^{dx2}, NR^{bx2}R^{cx2}, -C(O)R^{ax2}, -C(O)OR^{ax2}, -C(O)NR^{bx2}R^{cx2}, -S(O)NR^{bx2}R^{cx2}, y G^{x2};

30 L¹ está ausente, CH₂, C(O), (CH₂)_mO, (CH₂)_nS(O)_n en donde n es 0, 1, o 2; o (CH₂)_mN(R^z) en donde R^z es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, halogenoalquilo C₁-C₃, (alquilenil C₂-C₃)-OH, o ciclopropilo no sustituido;

G¹ es G^{1a} o -(alquilenil C₁-C₆)-G^{1a}; en donde cada G^{1a} es independientemente arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o cicloalquenilo, y cada G^{1a} está independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 de R^w; y

35 R^v y R^w, en cada caso, son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₆, -CN, oxo, -OR^h, -OC(O)R^l, -OC(O)NR^lR^k, -SR^h, -S(O)₂R^h, -S(O)₂NR^lR^k, -C(O)R^h, -C(O)OR^h, -C(O)NR^lR^k, -NR^lR^k, -N(R^h)C(O)R^l, -N(R^h)S(O)₂R^l, -N(R^h)C(O)O(R^l), -N(R^h)C(O)NR^lR^k, -(alquilenil C₁-C₆)-OR^h, -(alquilenil C₁-C₆)-OC(O)R^l, -(alquilenil C₁-C₆)-OC(O)NR^lR^k, -(alquilenil C₁-C₆)-S(O)₂R^h, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)R^h, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)OR^h, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)NR^lR^k, -(alquilenil C₁-C₆)-NR^lR^k, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^h)C(O)R^l, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^h)C(O)OR^h, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^h)C(O)NR^lR^k, o -(alquilenil C₁-C₆)-CN;

40 3. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^y es alquilo C₁-C₃.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^y es metilo.
5. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde X¹ es CR^{x1}; y X² es CR^{x2}.
6. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Y¹ es N.
- 5 7. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Y¹ es CR^u.
8. El compuesto de la reivindicación 6 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^u es hidrógeno o alquilo C₁-C₃.
9. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde L¹ es CH₂, C(O), (CH₂)_mO, o (CH₂)_mN(R^z).
- 10 10. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde L¹ es (CH₂)_mO y G¹ es G^{1a}.
11. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde A¹ es CR¹; A² es CR²; A³ es CR³; y
- 15 15. A⁴ es CR⁴.
12. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde uno de A¹, A², A³ y A⁴ es N.
- 20 13. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, NO₂, G^{2a}, -S(O)₂R^{2d}, -S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -C(O)R^{2d}, -C(O)OR^{2a}, -C(O)NR^{2b}R^{2c}, -NR^{2b}R^{2c}, -N(R^{2e})C(O)R^{2d}, -N(R^{2e})S(O)R^{2d}, -N(R^{2e})S(O)₂NR²⁶R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-G^{2a}, -(alquilenil C₁-C₆)-OR^{2a}, -(alquilenil C₁-C₆)-S(O)R^{2d}, -(alquilenil C₁-C₆)-S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)R^{2d}, (alquilenil C₁-C₆)-C(O)OR^{2a}, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^{2e})C(O)R^{2d}, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^{2e})S(O)R^{2d}, o -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^{2e})S(O)₂NR^{2b}R^{2c}.
- 25 14. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R² es -S(O)₂R^{2d}, -S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -C(O)R^{2d}, -C(O)NR^{2b}R^{2c}, -N(R^{2e})C(O)R^{2d}, -N(R^{2e})S(O)₂R^{2d}, -N(R^{2e})S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-S(O)R^{2d}, -(alquilenil C₁-C₆)-S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)R^{2d}, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^{2e})C(O)R^{2d}, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^{2e})S(O)R^{2d}, o -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^{2e})S(O)₂NR^{2b}R^{2c}.
- 30 15. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R² es -S(O)₂R^{2d}, -S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -N(R^{2e})S(O)R^{2d}, o -N(R^{2e})S(O)₂NR^{2b}R^{2c}.
16. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Y¹ es N; X¹ es CR^{x1}; y X² es CR^{x2}.
17. El compuesto de la reivindicación 16 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 35 4-(5-amino-2-fenoxifenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxilato de etilo;
4-[5-(etilamino)-2-fenoxifenil]-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxilato de etilo;
4-{5-[etil(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxilato de etilo;
ácido 6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxílico;
6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxamida;
- 40 6-metil-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxamida;
N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il)-4-fenoxifenil]metanosulfonamida;
N-etil-6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxamida;
6-metil-4-(2-fenoxifenil)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-d]piridazin-7-oná;
- 45 45. N-etil-N,6-dimetil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina-2-

carboxamida;

4-[5-amino-2-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-d]piridazin-7-ona;

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il)fenil]metanosulfonamida;

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il)fenil]etanosulfonamida; y

5 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-d]piridazin-7-ona.

18. El compuesto de la reivindicación 16 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^y es metilo.

19. El compuesto de la reivindicación 18 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde L¹ es CH₂, C(O), (CH₂)_mO, o (CH₂)_mN(R^z).

10 20. El compuesto de la reivindicación 18, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde L¹ es (CH₂)_mO.

21. El compuesto de la reivindicación 20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde G¹ es G^{1a}.

22. El compuesto de la reivindicación 21 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde G^{1a} es arilo independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 de R_w.

15 23. El compuesto de la reivindicación 21 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde G^{1a} es fenilo independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 de R_w.

24. El compuesto de la reivindicación 21 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde G^{1a} es cicloalquilo independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 de R_w.

25. El compuesto de la reivindicación 21 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde G^{1a} es cicloalquilo monocíclico independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 de R_w.

20 26. El compuesto de la reivindicación 21 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde G^{1a} es heterociclo independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 de R_w.

27. El compuesto de la reivindicación 21 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde G^{1a} es heterociclo monocíclico independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 de R_w.

28. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Y¹ es CR^u;

25 X¹ es CR^{x1}; y

X² es CR^{x2}.

29. El compuesto de la reivindicación 28 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

6-metil-4-(2-fenoxifenil)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

30 6-metil-4-(5-nitro-2-fenoxifenil)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-(5-amino-2-fenoxifenil)-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]metanosulfonamida;

2,2,2-trifluoro-N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]etanosulfonamida;

N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]acetamida;

35 N-metil-N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]metanosulfonamida;

3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibenzoato de etilo;

ácido 3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibenzoico;

N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(piridin-3-iloxi)fenil]metanosulfonamida;

6-metil-4-[2-(morpholin-4-ilmetil)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

40 N-etil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibenzamida;

3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxi-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)benzamida;

- N-ciclopentil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibenzamida;
- N-(2,2-difluoroetil)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibenzamida;
- 3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxy-N-(1,3-tiazol-2-il)benzamida;
- N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibenzamida;
- 5 3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibenzamida;
- 4-[5-(hidroximetil)-2-fenoxifenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]etanosulfonamida;
- diamida N,N-dimetil-N'-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]sulfúrica;
- N-[5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-fenoxypiridin-3-il]metanosulfonamida;
- 10 N-[3-fluoro-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]metanosulfonamida;
- N-[4-(2-cianofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida;
- N-[4-(4-fluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida;
- N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida;
- N-[3-cloro-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxifenil]metanosulfonamida;
- 15 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]metanosulfonamida;
- 6-metil-4-[2-fenoxi-5-(1H-pirazol-1-ilmetil)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]metanosulfonamida;
- N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-[2-(trifluorometil)fenoxi]fenil]metanosulfonamida;
- N-[4-(4-cianofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida;
- 20 N-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida;
- ácido [4-(benciloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]acético;
- N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida;
- N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]acetamida;
- N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-3,3,3-trifluoropropanamida;
- 25 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-2,2-dimetilpropanamida;
- 4-(ciclopentilamino)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzoato de etilo;
- 4-{5-[(1,1-dioxido-1,2-tiazolidin-2-il)metil]-2-fenoxifenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- ácido 4-{[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibencil]amino}-4-oxobutanoico;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(1,1-dioxido-1,2-tiazolidin-2-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 30 4-[2-(benciloxi)-5-(2-hidroxietil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- [4-(benciloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]acetato de metilo;
- 2-[4-(benciloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-etylacetamida;
- 2-[4-(benciloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N,N-dimetilacetamida;
- N-[4-(3,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida;
- 35 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(2,4,6-trifluorofenoxy)fenil]metanosulfonamida;
- 4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida;
- 4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida;

- 4-{2-(2,4-difluorofenoxy)-5-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)carbonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
 4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)benzamida;
- 5 {1-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzoil]pirrolidin-3-il}carbamato de terc-butilo;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
 N-[4-(ciclohexiloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida;
 N-[4-(ciclopentiloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida;
- 10 N-[4-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida;
 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)fenil]metanosulfonamida;
 6-metil-4-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(2,4,6-trifluorofenoxy)fenil]etanosulfonamida;
 N-[4-(benciloxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida;
- 15 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-2-fluoroetanosulfonamida;
 diamida N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N'-metilsulfúrica;
 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]etanosulfonamida;
 6-metil-7-oxo-4-(2-fenoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de metilo;
 1,6-dimetil-7-oxo-4-(2-fenoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de metilo;
- 20 4-(5-amino-2-fenoxifenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo;
 ácido 6-metil-4-(5-(metilsulfonamido)-2-fenoxifenil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico;
 6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo;
 N-etil-6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida;
 6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida;
- 25 4-{4-[(etilsulfonil)amino]-2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenoxy}benzamida;
 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-fenoxifenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
 5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)piridina-3-sulfonamida;
 N-metil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)piridina-3-sulfonamida;
 6-metil-4-(2-fenoxifenil)-2-fenil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
- 30 N-{3-[2-(hidroximetil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-4-fenoxifenil}metanosulfonamida;
 N-[4-(4-cianofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida;
 2-fluoro-N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]etanosulfonamida;
 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]propano-1-sulfonamida;
 N-[4-(4-cianofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]propano-1-sulfonamida;
- 35 N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(2,4,6-trifluorofenoxy)fenil]propano-1-sulfonamida;
 3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-fenoxibencenosulfonamida;
 6-(ciclohexilamino)-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida;

- 6-(ciclohexilamino)-N-metil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida;
diamida N-metil-N'-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(2,4,6-trifluorofenoxi)fenil]sulfúrica;
N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]propano-1-sulfonamida;
2,2,2-trifluoro-N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]etanosulfonamida;
- 5 diamida N-{4-[(4,4-diftuorociclohexil)oxi]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil}etanosulfonamida;
N-{4-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil}propano-1-sulfonamida;
N-{4-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil}-2,2,2-trifluoroetanosulfonamida;
- 10 diamida N-{4-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil}-N-metilsulfúrica;
N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)fenil]etanosulfonamida;
N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)fenil]propano-1-sulfonamida;
2,2,2-trifluoro-N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)fenil]etanosulfonamida;
- 15 diamida N-metil-N'-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)fenil]sulfúrica;
N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]etanosulfonamida;
N,N-dimetil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)piridina-3-sulfonamida;
- 20 5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(fenilamino)piridina-3-sulfonamida;
N-metil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(fenilamino)piridina-3-sulfonamida;
N-[4-(4-cianofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-2-fluoroetanosulfonamida;
2-fluoro-N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(2,4,6-trifluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida;
N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]propano-1-sulfonamida;
- 25 4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(pirimidin-2-il)benzamida;
4-(2,4-difluorofenoxi)-N-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida;
4-(2,4-difluorofenoxi)-N-(1H-indazol-6-il)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida;
4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-{[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
- 30 4-(2,4-difluorofenoxi)-N-[4-(dimetilamino)fenil]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida;
4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(piridin-4-ilmetil)benzamida;
4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etyl]benzamida;
4-(2,4-difluorofenoxi)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida;
- 35 4-(2,4-difluorofenoxi)-N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etyl]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida;
N-(3,4-difluorobencil)-4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida;
4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]benzamida;
2-{4-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzoil]piperazin-1-il}-N,N-dimetilacetamida;
- 40 4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida;

- 4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(piridin-2-ilmetil)benzamida;
- 4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(3,4,5-trimetoxibencil)benzamida;
- 4-(2,4-difluorofenoxy)-N-[2-(dimetilamino)etil]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida;
- 5 N-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil]-4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida;
- 4-(2,4-difluorofenoxy)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-{[4-(furan-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
- 10 {1-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzoil]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo;
- 4-{{[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzoil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-{[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]carbonil}fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
- 15 4-[2-(4-clorobenzoil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
- 4-{2-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
- N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(pirimidin-5-iloxi)fenil]etanosulfonamida;
- N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]etanosulfonamida;
- 20 N-[4-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida;
- N-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida;
- N-[4-(ciclopropilmethoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida;
- 4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
- 4-[2-(ciclohexilamino)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
- 25 4-[2-(2-fluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
- 4-[2-(3-fluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
- 4-[2-(4-fluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
- 4-[2-(2-clorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
- 4-[2-(3-clorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
- 30 4-[2-(4-clorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
- 3-[2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(metilsulfonil)fenoxi]benzonitrilo;
- 4-[2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(metilsulfonil)fenoxi]benzonitrilo;
- 6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
- 4-[2-(ciclopropilmethoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
- 35 4-[2-(isoquinolin-5-iloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
- 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-(quinolin-6-iloxi)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
- 4-{2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
- 4-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
- 2-{4-[2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}acetamida;

- 4-[2-(3-aminofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-(tetrahidrofuran-3-ilamino)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{2-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 5 4-{5-(etilsulfonil)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-4-iloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(isoquinolin-7-iloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2,5-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(3,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 10 6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(3,5-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 6-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2-metoxifenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 6-metil-4-{2-[(2-metilpiridin-3-il)oxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 15 4-{2-[3-(dimetilamino)fenoxy]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 2-[2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(metilsulfonil)fenoxi]benzonitrilo;
 4-[2-(3-cloro-2-fluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 20 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-(naftalen-1-iloxi)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-(quinolin-7-iloxi)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 25 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-(piridin-3-iloxi)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[4-(propan-2-il)fenoxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(isoquinolin-8-iloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-(3,4,5-trifluorofenoxy)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 30 4-(2-bencilfenil)-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-(bifenil-2-il)-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-iloxi)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{5-(etilsulfonil)-2-[(4-oxociclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 35 4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{5-(etilsulfonil)-2-[(cis-4-hidroxiciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

- 4-{5-(etilsulfonil)-2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{2-[(3-fluorooxetan-3-il)metoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 6-(ciclopropilmethoxy)-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida;
- 5 6-(ciclopropilmethoxy)-N-metil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida;
 6-[(ciclopropilmethyl)amino]-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida;
 6-[(ciclopropilmethyl)amino]-N-metil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida;
 4-{5-(etilsulfonil)-2-[(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{5-(etilsulfonil)-2-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 10 4-[2-(ciclobutiloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(ciclopentilmethoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(ciclohexiloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(ciclopentiloxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 15 6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etoxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2-ciclopropyletoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(cicloheptiloxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 6-metil-4-[2-(2-metilpropoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 6-metil-4-[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(metilsulfonil)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 20 6-metil-4-{2-[(2-metilciclopropil)metoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(ciclohexilmethoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 6-metil-4-{2-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]metoxi]fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[2-(morpholin-4-il)etoxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 25 6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-[(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]metoxi]fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{2-[(1-terc-butoxipropan-2-il)oxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{2-[(1S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 6-metil-4-{2-[(1-metilciclopropil)metoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 30 6-metil-4-{2-[(4-metilciclohexil)oxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(ciclobutilmethoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]ciclopropanosulfonamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-2-metoxietanosulfonamida;
 6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 35 4-[(ciclopropilmethyl)amino]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 4-[(ciclopropilmethyl)amino]-N-metil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 4-{2-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

- 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 6-(2,4-difluorofenoxy)-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida;
 4-{2-(ciclopropilmetoxi)-5-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 5 6-[(ciclopropilmetil)amino]-N,N-dimetil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida;
 6-(2,4-difluorofenoxy)-N-metil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida;
 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-metilfenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{5-(etilsulfonil)-2-[(cis-4-metoxiciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
- 10 4-(ciclopropilmetoxi)-N-metil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 N-[4-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida;
 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida;
 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-N-etil-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida;
- 15 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-7-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida;
 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-(morpholin-4-ilcarbonil)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 20 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-7-oxo-N-(1,3-tiazol-2-il)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida;
 4-[2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(metilsulfonil)fenoxi]piperidina-1-carboxilato de etilo;
 4-[2-etoxi-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{5-(etilsulfonil)-2-[(trans-4-metoxiciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(propan-2-ilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 25 N-[4-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida;
 N-[4-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida;
 4-[5-(etilsulfonil)-2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-iloxi)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{2-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 6-(2,4-difluorofenoxy)-N,N-dimetil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida;
- 30 4-[2-(ciclopropilamino)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-(5-(etilsulfonil)-2-(cis-4-metoxi-4-metilciclohexiloxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona;
 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-N,N,6-trimetil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida;
 6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(propan-2-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 35 6-(ciclopropilmetoxi)-N,N-dietil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida;
 4-(ciclopropilmetoxi)-N,N-dimetil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorofenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(trifluorometil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

- 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-2-(hidroximetil)-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-iloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-2-(1-hidroxietil)-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-2-[(dimetilamino)metil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 5 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-(morfolin-4-ilmetil)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-[(fenilamino)metil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 10 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-[(1,3-tiazol-2-ilamino)metil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-[(tetrahidrofuran-3-ilamino)metil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-(fenilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-(morpholin-4-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 15 4-{2-(2,4-difluorofenoxy)-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)piridin-3-il]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-[(piridin-3-iloxi)metil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[5-(ciclopropilsulfonil)-2-(2,4-difluorofenoxy)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-(prop-1-en-2-il)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 20 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-(fenoximetil)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(morpholin-4-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(etilsulfonil)piridin-3-il]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-2-(morpholin-4-il)etanosulfonamida;
- 25 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-[2-(dimetilamino)etil]etanosulfonamida;
 4-{2-(2,4-difluorofenoxy)-5-[(etilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{2-(2,4-difluorofenoxy)-5-[2-(etilsulfonil)propan-2-il]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 30 N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-2-(dimetilamino)etanosulfonamida;
 4-[4-(etilsulfonil)-2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenoxi]piperidina-1-carboxilato de etilo;
 4-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{2-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 35 4-[4-(etilsulfonil)-2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenoxi]benzonitrilo;
 4-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{2-(2,4-difluorofenoxy)-5-[(fenilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{2-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
 4-{2-(ciclopropilmethoxy)-5-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

- 4-{2-[2-(2-hidroxietil)fenoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-[(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)sulfonil]fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-{2-(2,4-difluorofenoxi)-5-[(metilsulfonil)metil]piridin-3-il}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 5 4-[4-(etilsulfonil)-2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
 4-(ciclopropilmethoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-fenilbencenosulfonamida;
 4-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-(piridin-3-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-(morpholin-4-ilmetil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 10 4-{5-(etilsulfonil)-2-[3-(hidroximetil)fenoxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)sulfonil]fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 N-[2-ciano-4-(2,4-difluorofenoxi)-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida;
 15 4-[4-(ciclopropilmethoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo;
 4-[5-(6-aminopiridin-3-il)-2-(ciclopropilmethoxy)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-{2-[(2,2-difluorociclopropyl)metoxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-7-oxoN-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida;
 4-{2-[(ciclopropilmethyl)amino]-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 20 4-{2-[(ciclopropilmethyl)amino]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-[5-(etilsulfonil)-2-(pirrolidin-1-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-[5-(etilsulfonil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-{2-[(4-fluorofenil)amino]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-(ciclopropilmethoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(piridin-3-ilmetil)bencenosulfonamida;
 25 4-[4-(ciclopropilmethoxy)-3'-fluorobifenil-3-il]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 4-{2-[(4-fluorofenil)amino]-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 [4-(ciclopropilmethoxy)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]acetonitrilo;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[2-(hidroximetil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]fenil]etanosulfonamida;
 30 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-{6-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}fenil]etanosulfonamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-{6-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}fenil]etanosulfonamida;
 4-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-on;
 35 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-(2-metoxietil)etanosulfonamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-(piridin-2-ilmetil)etanosulfonamida;
 N-(ciclopropilmethyl)-N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida;
 40 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-
 194

- il)etil]etanosulfonamida;
- N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)etanosulfonamida;
- 5 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)etanosulfonamida;
- 4-(ciclopropilmethoxy)-N-(4-fluorofenil)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
- 4-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
- N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(3-formil-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida;
- 10 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[6-metil-3-(morpholin-4-ilmetil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]fenil]etanosulfonamida;
- N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[6-metil-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]fenil]etanosulfonamida;
- 15 4-{2-[(ciclopropilmethyl)amino]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná;
- 4'-(ciclopropilmethoxy)-3'-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bifenil-3-carbonitrilo; y
- 4-{2-(ciclopropilmethoxy)-5-[(4-hidroxipiperidin-1-il)sulfonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-oná.
- 20 30. El compuesto de la reivindicación 28 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^y es metilo.
31. El compuesto de la reivindicación 30 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde L¹ es CH₂, C(O), (CH₂)_mO, o (CH₂)_mN(R^z).
- 25 32. El compuesto de la reivindicación 30 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde L¹ es (CH₂)_mO.
33. El compuesto de la reivindicación 32 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde G¹ es G^{1a}.
34. El compuesto de la reivindicación 33 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde G^{1a} es arilo independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 de R_w.
- 25 35. El compuesto de la reivindicación 33 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde G^{1a} es fenilo independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 de R_w.
36. El compuesto de la reivindicación 33 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde G^{1a} es cicloalquilo independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 de R_w.
37. El compuesto de la reivindicación 33 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde G^{1a} es cicloalquilo monocíclico independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 de R_w.
- 30 38. El compuesto de la reivindicación 33 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde G^{1a} es heterociclo independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 de R_w.
39. El compuesto de la reivindicación 33 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde G^{1a} es heterociclo monocíclico independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 de R_w.
40. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Y₁ es CR^u;
- 35 X¹ es N;
- X² es CR^{x2}; y
- R^y es metilo.
41. El compuesto de la reivindicación 40 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en
- 40 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida;
- 4-{2-(2,4-difluorofenoxi)-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-oná;
- 4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-oná; y

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-ona; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

42. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 16, 18-28, y 30-40, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

5 A¹ es CR¹, A² es CR², A³ es CR³, y A⁴ es CR⁴; o

uno de A¹, A², A³, y A⁴ es N.

43. El compuesto de la reivindicación 42 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, NO₂, G^{2a}, -S(O)₂R^{2d}, -S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -C(O)R^{2d}, -C(O)OR^{2a}, -C(O)NR^{2b}R^{2c}, -NR^{2b}R^{2c}, -N(R^{2e})C(O)R^{2d}, -N(R^{2e})S(O)₂R^{2d}, -N(R^{2e})S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-G^{2a}, -(alquilenil C₁-C₆)-OR^{2a}, -(alquilenil C₁-C₆)-S(O)₂R^{2d}, -(alquilenil C₁-C₆)-S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)R^{2d}, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)OR^{2a}, -(alquilenil C₁-C₆)-C(O)NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-NR^{2b}R^{2c}, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^{2e})C(O)R^{2d}, -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^{2e})S(O)₂R^{2d}, o -(alquilenil C₁-C₆)-N(R^{2e})S(O)₂NR^{2b}R^{2c}.

44. El compuesto de la reivindicación 42 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R² es -S(O)₂R^{2d}, -S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -N(R^{2e})S(O)₂R^{2d}, o -N(R^{2e})S(O)₂NR^{2b}R^{2c}.

15 45. El compuesto de la reivindicación 44 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^x es hidrógeno o metilo.

46. El compuesto de la reivindicación 44 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^x es hidrógeno.

20 47. El compuesto de la reivindicación 46 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^{x1} es hidrógeno, -C(O)OR^{ax1}, -C(O)NR^{bx1}R^{cx1}, G^{x1}, o alquilo C₁-C₆ en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con OR^{ax1}.

48. El compuesto de la reivindicación 46 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^{x1} es hidrógeno, -C(O)OR^{ax1}, o -C(O)NR^{bx1}R^{cx1}.

25 49. El compuesto de la reivindicación 48 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^{x2} es hidrógeno.

50. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^x es hidrógeno;

R^y es metilo;

Y¹ es CR^u en donde R^u es hidrógeno;

30 X¹ es CR^{x1} en donde R^{x1} es hidrógeno o -C(O)NR^{bx1}R^{cx1};

X² es CR^{x2} en donde R^{x2} es hidrógeno;

L¹ es (CH₂)_mO en donde m es 0;

G¹ es G^{1a} o -(alquilenil C₁-C₆)-G^{1a}, en donde G^{1a} es fenilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

35 R² es -S(O)₂R^{2d}, -S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -N(R^{2e})S(O)₂R^{2d}, o -(alquilenil C₁-C₆)-S(O)₂R^{2d}.

51. El compuesto de la reivindicación 50 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde A¹ es CR¹, A² es CR², A³ es CR³, y A⁴ es CR⁴.

52. El compuesto de la reivindicación 50 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde A¹ es CR¹, A² es CR², A³ es CR³, y A⁴ es N.

40 53. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^x es hidrógeno;

R^y es metilo;

Y¹ es CR^u en donde R^u es hidrógeno;

X¹ es CR^{x1} en donde R^{x1} es hidrógeno;

45 X² es CR^{x2} en donde R^{x2} es hidrógeno;

L^1 es $(CH_2)_mN(R^Z)$ en donde m es 0 y R^Z es hidrógeno;

G^1 es -(alquilenil C₁-C₆)-G^{1a}, en donde G^{1a} está opcionalmente sustituido cicloalquilo; y

R^2 es -S(O)₂R^{2d}, -S(O)₂NR^{2b}R^{2c}, -N(R^{2e})S(O)₂R^{2d}, o -(alquilenil C₁-C₆)-S(O)₂R^{2d}.

5 54. El compuesto de la reivindicación 53 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde A¹ es CR¹, A² es CR², A³ es CR³, y A⁴ es CR⁴.

55. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 56. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en un método para el tratamiento del cáncer en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a un sujeto que lo necesite.

15 57. El compuesto para usar de la reivindicación 56, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia de células T aguda, carcinoma de células basales, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer de cuello uterino, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma difuso de células B grandes, cambios disprólerativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo a receptores de estrógeno, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma, glioblastoma, glosarcoma, enfermedad de la cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiosarcoma, leucemia, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfagoendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (de Hodgkin y no de Hodgkin), tumores malignos y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, neoplasias linfoides de origen de células T o células B, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, carcinoma de línea media-NUT (NMC), cáncer de pulmón no microcítico, oligodendroglíoma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomiosarcoma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón microcítico, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer de útero y tumor de Wilms.

20 58. El compuesto para el uso de la reivindicación 56, comprendiendo además el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en citarabina, bortezomib y 5-azacitidina.

25 59. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en un método para tratar una enfermedad o afección en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a un sujeto que lo necesite, en donde dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en: enfermedad de Addison, gota aguda, espondilitis anquilosante, asma, aterosclerosis, enfermedad de Behcet, enfermedades bullosas de la piel, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de Crohn, dermatitis, eccema, arteritis de células gigantes, glomerulonefritis, hepatitis, hipofisitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Kawasaki, nefritis lúpica, esclerosis múltiple, miocarditis, miositis, nefritis, rechazo de trasplante de órganos, osteoartritis, pancreatitis, pericarditis, poliarteritis nodosa, neumonitis, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, escleritis, colangitis esclerosante, septicemia, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, choque tóxico, tiroiditis, diabetes tipo I, colitis ulcerosa, uveítis, vitíligo, vasculitis y granulomatosis de Wegener.

30 60. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en un método para tratar una enfermedad o afección en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a un sujeto que lo necesite, en donde dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en: nefropatía diabética, nefropatía hipertensiva, nefropatía asociada con el VIH, glomerulonefritis, nefritis lúpica, nefropatía por IgA, glomeruloesclerosis segmentaria y focal, glomerulonefritis membranosa, enfermedad con cambios mínimos, enfermedad renal poliquística y nefritis intersticial tubular.

61. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en un método para tratar una enfermedad o afección renal en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a un sujeto que lo necesite, en donde dicha enfermedad o afección renal se selecciona del grupo que consiste en: isquemia-reperfusión inducida, cirugía cardiaca y mayor inducida, intervención coronaria percutánea inducida, agente de radiocontraste inducido, sepsis inducida, neumonía inducida y toxicidad por fármacos inducida.
- 5
62. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en un método para tratar el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a un sujeto que lo necesite.
- 10
63. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en un método para tratar una enfermedad o afección en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a un sujeto que lo necesite, en donde dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en: obesidad, dislipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad de Alzheimer, síndrome metabólico, esteatosis hepática, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, retinopatía diabética o neuropatía diabética.
- 15