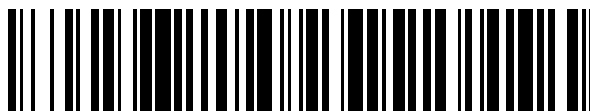


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 450**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/4375	(2006.01) C07D 519/00	(2006.01)
A61K 31/444	(2006.01)	
A61K 31/4545	(2006.01)	
A61K 31/4709	(2006.01)	
A61K 31/496	(2006.01)	
A61K 31/506	(2006.01)	
A61K 31/5355	(2006.01)	
A61K 31/541	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2012** **PCT/JP2012/058636**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2012** **WO12133802**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2012** **E 12763979 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018** **EP 2692728**

54 Título: **Nuevo derivado de furanona**

30 Prioridad:

31.03.2011 JP 2011080185

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

25.10.2018

73 Titular/es:

CARNA BIOSCIENCES, INC. (100.0%)
1-5-5, Minatojima-Minamimachi, Chuo-ku
Kobe-shi, Hyogo 650-0047, JP

72 Inventor/es:

IRIE TAKAYUKI;
SAWA AYAKO;
SAWA MASAACKI;
ASAMI TOKIKO;
FUNAKOSHI YOKO y
TANAKA CHIKA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 687 450 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

Nuevo derivado de furanona

[Campo técnico]

5 La presente invención se refiere a un medicamento, concretamente un nuevo derivado de furanona que tiene un efecto inhibidor sobre Cdc7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[Técnica anterior]

10 El cáncer es un grupo de enfermedades causadas por la proliferación incontrolada, indefinida de células de un organismo vivo. Puesto que las células cancerosas usualmente crecen es más rápido que las células normales, los cánceres serían susceptibles de ser tratados controlando la replicación del ADN durante la división celular, particularmente durante la división de los cromosomas. De hecho, la gemcitabina, que tiene el efecto de inhibir la replicación del ADN, se utiliza de manera generalizada en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de páncreas, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de ovario, u otros.

15 La Cdc7 es una serina-treonina proteína quinasa y es una enzima que es esencial para el inicio de la replicación del ADN en el ciclo celular. Específicamente, Cdc7 forma un complejo con cofactores tales como Dbf4 (ASK), y fosforila su sustrato, proteínas MCM (mantenimiento de minicromosomas). Se supone que esta fosforilación da como resultado el ensamblaje de Cdc45 y la ADN polimerasa en el ADN para formar un complejo de MCM, iniciando de ese modo la replicación del ADN (véase la Bibliografía No Relacionada con Patentes 1). Además, se ha demostrado en un estudio reciente que Cdc7 desempeña un papel importante no sólo en la replicación del ADN, sino también en las vías de deterioro del ADN (véase la Bibliografía No Relacionada con Patentes 2).

20 Recientemente, Cdc7 ha suscitado interés como diana de agentes anticancerosos, y se han realizado investigaciones activas sobre Cdc7. Por ejemplo, se encontró que CDC7 es expresada de manera anormalmente alta no sólo en líneas celulares establecidas comunes derivadas de tumores humanos, sino también en células recogidas de tejidos vivos, tales como cáncer de mama, cáncer de colon, y cáncer de pulmón (véase la Bibliografía No Relacionada con Patentes 3). Concretamente, se ha demostrado, más recientemente, que CDC7 es expresada de manera anormalmente alta en células de cáncer de mama triple negativos con mutación de p53 (ER-/PR-/Her2-) (véase la Bibliografía No Relacionada con Patentes 4), y por tanto se espera que Cdc7 sea una molécula diana prometedoras contra un tipo triple negativo de cáncer de mama, que se ha considerado difícil de tratar. De hecho, se observó que experimentos para suprimir la expresión de Cdc7 utilizando técnicas de interferencia de ARN, se indujo la parada del ciclo celular cuando se inhibió la expresión de Cdc7. Más concretamente, la inhibición de Cdc7 utilizando técnicas de interferencia de ARN suprimió el crecimiento de células tumorales humanas, tales como células HeLa y HCT116, y exhibió sólo efectos limitados en células normales (fibroblastos cutáneos humanos normales) (véase la Bibliografía No Relacionada con Patentes 5).

35 Por lo tanto, se puede esperar que inhibidores selectivos de Cdc7 tengan un efecto terapéutico eficaz contra algunos tipos de cáncer. Si bien se ha informado en el pasado sobre diversos compuestos que tienen un efecto inhibidor de Cdc7, no existen informes en los que los nuevos derivados de furanona de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tengan un efecto inhibidor de Cdc7.

[Lista de referencias]**[Bibliografía No de Patentes]**

[Bibliografía 1 No de Patentes]

40 H. Masai et al., Journal of Cellular Physiology, 190, 2002, 287-296

[Bibliografía 2 No de Patentes]

JM. Kim et al., Oncogene, 27, 2008, 3475-3482

[Bibliografía 3 No de Patentes]

D Bonte et al., Neoplasia, 10, 2008, 920-931

45 [Bibliografía 4 No de Patentes]

S. Rodriguez-Acebes et al., The American Journal of Pathology, 177, 2010, 2034-2045

[Bibliografía 5 No de Patentes]

A. Montagnoli et al., Cancer Research, 64, 2004, 7110-7116

[Bibliografía 6 No de Patentes]

Tsou H R et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 20, no. 7, 2259-2263.

[Bibliografía 1 de Patentes]

FR 2 907 120 A1

[Bibliografía 2 de Patentes]

5 WO 2007/054508 A1

[Bibliografía 3 de Patentes]

US 2009/298820 A1

10 Además la Bibliografía No Relacionada con Patentes 6 y la Bibliografía Relacionada con Patentes 1-3 describen todos diversos compuestos de pirrolopiridina, algunos de los cuales demuestran actividad de inhibición de quinasas, en algunos casos actividad de inhibición de CDC7.

[Compendio de la invención]

[Problema técnico]

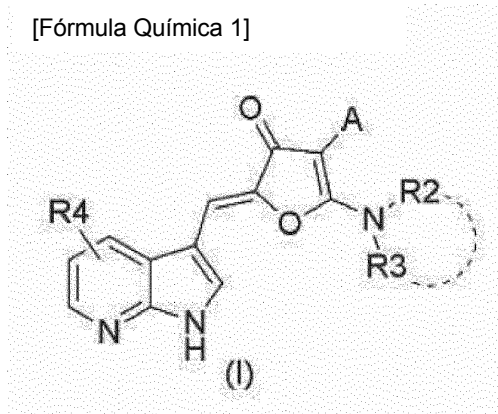
Un objetivo de la presente invención es proporcionar un medicamento, particularmente un derivado de furanona novedoso que tenga un efecto inhibidor sobre Cdc7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 [Solución al problema]

La presente invención se logra mediante los siguientes apartados (1) a (3):

- (1) Un derivado de furanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, representado por la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1.

[Fórmula Química 1]



- 20 (2) El derivado de furanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el apartado (1), en donde A es -COOR¹; y

- 3) El derivado de furanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el apartado (1), en donde A es un átomo de hidrógeno.

[Efectos ventajosos de la invención]

25 Los autores de la presente invención han realizado diversos estudios con el fin de resolver el problema mencionado anteriormente, y encontraron que los nuevos derivados de furanona representados por la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tenían un excelente efecto inhibidor de Cdc7, dando como resultado la finalización de la presente invención. Los compuestos proporcionados por la presente invención son capaces de controlar el crecimiento de las células. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención que tienen un efecto inhibidor de Cdc7 serán útiles como un medicamento, particularmente como agente para el tratamiento de enfermedades

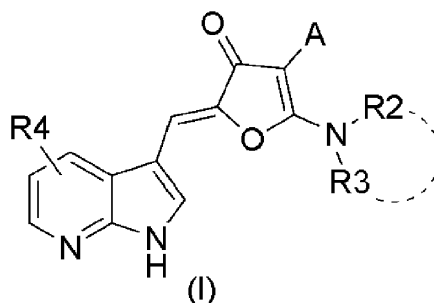
30 derivadas del crecimiento anormal de células, tales como cánceres.

[Descripción de las realizaciones]

La presente invención se describirá en detalle a continuación.

Un nuevo derivado de furanona de la presente invención es un compuesto representado por la fórmula (I):

[Fórmula Química 2]



en donde A representa -COOR1 o un átomo de hidrógeno; R1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido; R2 y R3 son iguales o diferentes y cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico fusionado opcionalmente sustituido o un grupo amino opcionalmente sustituido; o alternatively, R2 y R3, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico fusionado opcionalmente sustituido; y R4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; con la condición de que cuando A representa -COOR1, R2 y R3 no son grupos amino opcionalmente sustituidos al mismo tiempo, y cuando A representa un átomo de hidrógeno, R3 representa un átomo de hidrógeno.

En la fórmula (I), un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido se selecciona entre,

a) un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 carbonos (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, hexilo, etc.);

b) un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 carbonos (por ejemplo, vinilo, alilo, isopropenilo, 2-butenilo, etc.);

c) un grupo alquino que tiene de 2 a 6 carbonos (por ejemplo, etinilo, propargilo, 2-butenilo, etc.);

d) un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 carbonos (por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.);

e) un grupo cicloalqueno que tiene de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, etc.);

f) un grupo aralquilo, cuyo radical arilo es un arilo que tiene de 6 a 14 carbonos (por ejemplo, fenilo, naftilo, indenilo, etc.) y el radical alqueno tiene el mismo significado que un grupo en el que se ha eliminado un átomo de hidrógeno del grupo alquilo mencionado anteriormente; y otros.

El radical heterocíclico de un heterociclo opcionalmente sustituido incluye un grupo heterocíclico alicíclico y un grupo heterocíclico aromático. Un grupo heterocíclico alicíclico es, por ejemplo, un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Los ejemplos específicos del grupo heterocíclico alicíclico incluyen pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, etc. Un grupo heterocíclico aromático es, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Los ejemplos específicos del grupo heterocíclico aromático incluyen imidazolilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, etc.

El radical anular heterocíclico fusionado de un anillo heterocíclico fusionado opcionalmente sustituido es, por ejemplo, un grupo heterocíclico fusionado que es bicíclico mediante la fusión de anillos de 3 a 8 miembros y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, y un átomo de oxígeno. Los ejemplos específicos del grupo heterocíclico fusionado incluyen benzotiofenilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indolilo, isoquinolilo, ftalimida, etc.

En la Fórmula (I) un grupo amino opcionalmente sustituido es un grupo amino que tiene un grupo alquilo, arilo o heteroarilo lineal, ramificado o cíclico que está sustituido o no sustituido y que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo amino al que se pueden anclar un grupo alquilo, un grupo alquilamino, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo heterocíclico, un grupo anular heterocíclico fusionado, o similares que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes. Los "uno o más sustituyentes" en estos grupos anclados a un grupo amino se seleccionan entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo alcoxi, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo

alquilamino, un grupo carbamoilo, un grupo carboxilo, un grupo formilo, un grupo acetilo, y un grupo benzoilo.

El "sustituyente o los sustituyentes" en un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido, un grupo fenilo opcionalmente sustituido, o un anillo heterocíclico fusionado opcionalmente sustituido es o son uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxí, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidróxi, un grupo alquilamino, un grupo carbamoilo, un grupo carboxilo, un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo benzoilo.

El grupo heterocíclico en el caso en que R2 y R3, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están anclados, forman un heterociclo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico fusionado opcionalmente sustituido es, por ejemplo, un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, o un grupo heterocíclico alicíclico fusionado que es bicíclico mediante la fusión de anillos de 3 a 8 miembros y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Los ejemplos específicos de tales grupos heterocíclicos incluyen pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepinilo, diazepinilo, dihidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, isoindolinilo, indolinilo, tetrahidrobenzazepinilo, benzazepinilo, benzodiazepinilo, benzoxiazepinilo, benzotiazepinilo, etc.

Un átomo de halógeno incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y similares.

Un compuesto (I) de la presente invención puede tener isómeros, por ejemplo, dependiendo del tipo de sus sustituyentes. En la memoria descriptiva, tal compuesto se describe a veces por la estructura química de solo una de sus formas isoméricas. Sin embargo, la presente invención incluye todos los isómeros estructuralmente posibles de tal compuesto (isómeros geométricos, isómeros ópticos, tautómeros, etc.), y también incluye sus isómeros individuales o mezclas de los mismos.

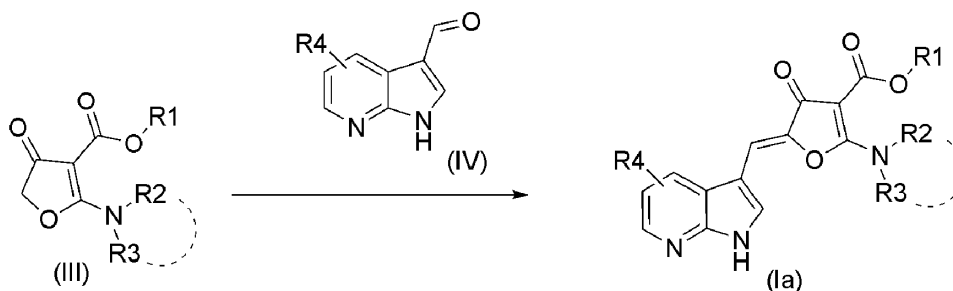
Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto (I) de la presente invención incluye una sal con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido carbónico y ácido fosfórico, y una sal con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. También se incluyen en la presente invención, por ejemplo, una sal con un metal alcalino, tal como sodio y potasio, una sal con un metal alcalinotérreo, tal como magnesio y calcio, una sal con una amina orgánica, tal como una alquil(inferior)amina y una alcohol(inferior)amina, y una sal con un aminoácido alcalino, tal como lisina, arginina y ornitina, y además, una sal de amonio.

Los compuestos (I) de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden producir, por ejemplo, mediante los métodos mencionados a continuación. En los métodos de producción mencionados a continuación, cuando un grupo definido se cambia bajo las condiciones en las que se realiza el método, o cuando un grupo definido no es adecuado para realizar el método, la producción se puede lograr fácilmente aplicando métodos generalmente utilizados en química orgánica sintética, tales como procedimientos para la protección y desprotección de grupos funcionales [T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc., 1999]. Además, el orden de las etapas de reacción, por ejemplo, aquellas para introducir un sustituyente o sustituyentes, puede cambiarse según sea necesario.

Un compuesto (Ia) en donde A es -COOR1 se puede producir, por ejemplo, mediante el esquema 1:

[Esquema 1]

[Fórmula Química 4]



en donde R1, R2, R3 y R4 tienen el mismo significado que se ha mencionado anteriormente.

Se puede obtener un compuesto (Ia) de la presente invención calentando y haciendo reaccionar un compuesto (III) y 1 a 5, preferiblemente 1 a 1,5, equivalentes molares de un compuesto (IV) en un disolvente en condiciones para una reacción de condensación de Knoevenagel, es decir, en presencia de una base catalítica tal como piperidina. El disolvente puede ser cualquier disolvente que sea inerte en la reacción, y no está particularmente limitado. Por

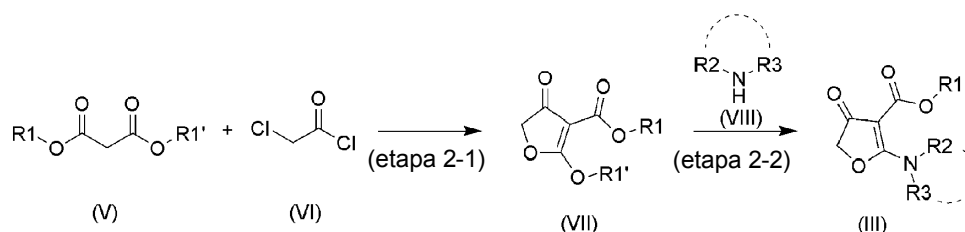
ejemplo, se puede utilizar un alcohol inferior, preferiblemente etanol, como disolvente. Como base, se pueden utilizar, por ejemplo, piperidina o prolina en una cantidad catalítica a una cantidad equivalente con respecto al compuesto (III). La reacción se puede llevar a cabo en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo y durante un período de 3 horas a 2 semanas. Preferiblemente, la reacción se puede llevar a cabo durante 1 a 3 días en condiciones de reflujo en etanol, para sintetizar de ese modo el compuesto. Además, esta reacción también se puede realizar en otras condiciones habituales utilizadas en la reacción de condensación de Knoevenagel, por ejemplo, bajo condiciones ácidas usando ácido clorhídrico, ácido acético o similares, para producir el compuesto.

El compuesto (IV) que se puede utilizar como una sustancia de partida en el esquema 1 está disponible comercialmente (por ejemplo, de SIGMA-ALDRICH) o puede obtenerse por métodos conocidos (véase, por ejemplo, Rajesh H. Bahekar y col., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15 (21), 6782-6795 (2007) y Seung-Jun Oh et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12 (21), 5505 - 5513 (2004)).

Por otro lado, el compuesto (III) que se puede utilizar como el otro material de partida en el esquema 1 se puede producir, por ejemplo, mediante los procedimientos mostrados en el esquema 2 o 3.

[Esquema 2]

[Fórmula Química 5]



en donde R1, R2 y R3 tienen el mismo significado que se ha mencionado anteriormente, y R1' representa un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido.

Etapa 2-1

Se puede obtener un compuesto (VII) convirtiendo un diéster malónico (V) en su enolato con una base, tal como hidruro de sodio, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano anhidro, seguido de reacción con cloruro de cloroacetilo (VI).

Etapa 2-2

El compuesto (III) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (VII) obtenido en la etapa anterior y una amina (VIII) en una cantidad de una cantidad equivalente a una cantidad en exceso, preferiblemente en una cantidad de 1,2 a 3 equivalentes molares, en un disolvente a temperatura ambiente o a temperatura caliente.

El disolvente puede ser cualquier disolvente que sea inerte en la reacción, y no está particularmente limitado. Por ejemplo, se pueden utilizar tetrahidrofurano, dimetilformamida, etanol y similares como disolvente.

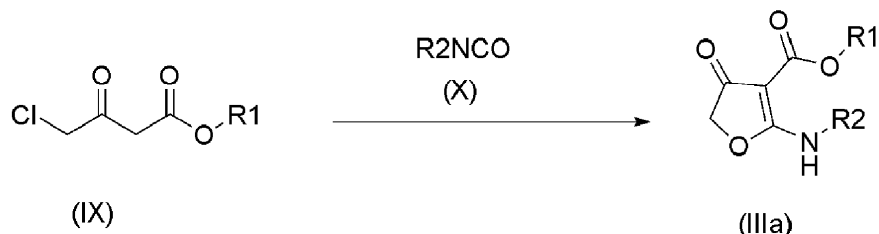
La reacción depende de la reactividad de la amina (VIII) utilizada, y generalmente se completa en un período de 1 hora a 1 día a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente. Cuando la reacción progresa a una velocidad significativamente lenta, el producto deseado puede obtenerse añadiendo una base, tal como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, trietilamina, o similares, en una cantidad de una cantidad equivalente a una cantidad en exceso.

Adicionalmente, el compuesto (III) también puede producirse por medio de una secuencia de reacciones sin aislar el compuesto (VII), mediante métodos conocidos (véase, por ejemplo, Sheng-Chu Kuo y col., *Chem. Pharm. Bull.*, 36 (11), 4403-4407 (1988)) o sus métodos modificados. Es decir, el compuesto (III) se puede obtener añadiendo la amina (VIII) en una cantidad de una cantidad equivalente a una cantidad en exceso, preferiblemente en una cantidad de 1,2 a 3 equivalentes molares, a la solución después de la reacción en la etapa 2-1, y realizando la reacción a temperatura ambiente o a temperatura caliente.

El diéster malónico (V) y la amina (VIII) que se pueden utilizar como sustancias de partida en el esquema 2 están disponibles en el mercado o se pueden obtener por métodos conocidos.

[Esquema 3]

[Fórmula Química 6]



donde R1 y R2 tienen el mismo significado que se ha mencionado anteriormente.

Entre los compuestos (III), se puede producir un compuesto (IIIa) en donde R3 es un átomo de hidrógeno mediante métodos conocidos (véase, por ejemplo, Robert A. Mack y col., J. Med. Chem., 31 (10), 1910-1918 (1988)) o sus métodos modificados. Es decir, el compuesto (IIIa) se puede obtener por ciclocondensación de un compuesto (IX) con 1 a 5, preferiblemente 1 a 1,5, equivalentes molares de isocianato (X) en un disolvente en presencia de una base, tal como trietilamina.

El disolvente puede ser cualquier disolvente que sea inerte en la reacción, y no está particularmente limitado. Por ejemplo, se puede utilizar éter dietílico o acetato de etilo, o mezclas disolvente de los mismos como disolvente.

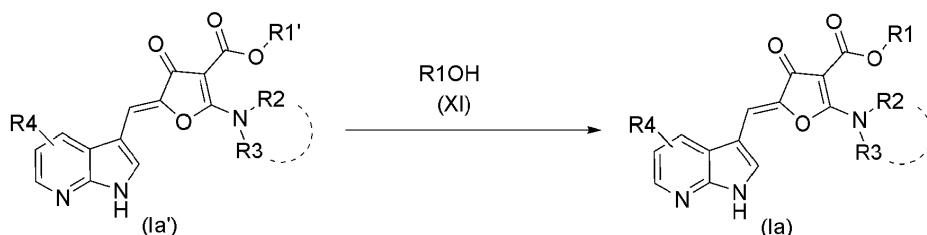
La reacción se puede llevar a cabo en el intervalo desde la temperatura de refrigeración con hielo hasta la temperatura de reflujo y durante un período de 30 minutos a 1 día. Preferiblemente, la reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente durante 1 a 3 horas, para sintetizar de ese modo el compuesto.

El compuesto (IX) y el isocianato (X) que son las sustancias de partida en el esquema 3 están disponibles comercialmente o se pueden obtener por métodos conocidos.

Adicionalmente, también se puede producir un compuesto (Ia) de la presente invención mediante una reacción de transesterificación de un compuesto (Ia'), que es un compuesto éster de alquilo inferior, como se muestra en el esquema 4:

[Esquema 4]

[Fórmula Química 7]



en donde R1, R2, R3 y R4 tienen el mismo significado que se ha mencionado anteriormente, y R1' representa un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido.

Un compuesto (Ia) de la presente invención se puede producir mediante una reacción de transesterificación del compuesto (Ia') mediante métodos conocidos (véase, por ejemplo, Takanori Iwasaki y col., J. Org. Chem., 73 (13), 5147-5150 (2008)) o sus métodos modificados. Es decir, el compuesto (Ia) se puede obtener calentando y haciendo reaccionar el compuesto (Ia') y una cantidad en exceso, preferiblemente más de 10 equivalentes molares, de un alcohol (XI) en un disolvente en presencia de un catalizador con cúmulos de cinc tetranuclear. El disolvente puede ser cualquier disolvente que sea inerte en la reacción, y no está particularmente limitado. Por ejemplo, se puede utilizar dimetilacetamida, 1,4-dioxano, éter diisopropílico similares como disolvente. Alternativamente, se puede utilizar como disolvente el alcohol (XI). Como catalizador con cúmulos de cinc tetranuclear, se utilizan catalizadores que están disponibles comercialmente (por ejemplo, bajo un nombre de producto de ZnTAC24, de STREM CHEMICALS) o se producen mediante el método descrito en la referencia mencionada anteriormente, y añaden en una cantidad catalítica, preferiblemente en una cantidad de 1 a 10% de equivalentes molares. Adicionalmente, también es posible que se añada una amina terciaria, tal como dimetilaminopiridina o trietilamina, en una cantidad de una cantidad catalítica a 1 equivalente molar para acelerar la reacción.

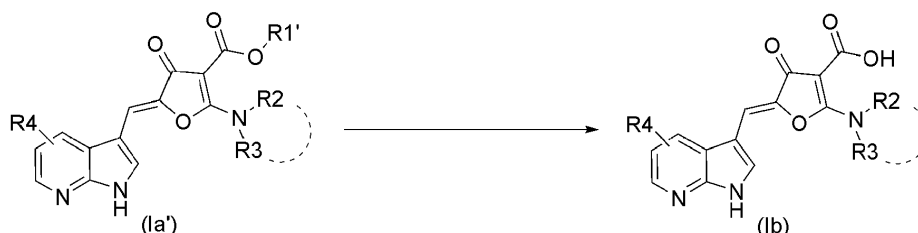
La reacción se puede llevar a cabo en el intervalo de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo y durante un período de 1 hora a 1 semana. Preferiblemente, la reacción se puede llevar a cabo durante 1 a 3 días en

condiciones de reflujo, para sintetizar de ese modo el compuesto. Alternativamente, la reacción también se puede llevar a cabo usando un reactor de microondas, por ejemplo, durante un período de varios minutos a varias horas bajo condiciones de temperatura de 60 a 150°C, para sintetizar de ese modo el compuesto.

- 5 Esta reacción también se puede llevar a cabo en otras condiciones habituales usadas en la reacción de transesterificación, como se muestra en el esquema 5, por ejemplo, bajo condiciones ácidas o básicas, o en condiciones en la que se utiliza un catalizador, tal como titanio tetravalente.

[Esquema 5]

[Fórmula Química 8]



- 10 en donde R1', R2, R3 y R4 tienen el mismo significado que se ha mencionado anteriormente.

- Un compuesto (Ib) de la presente invención se puede obtener mediante hidrólisis de un compuesto (Ia'), que es un compuesto éster de alquilo inferior, en condiciones de reacción usadas en la química sintética orgánica habitual (utilizando métodos descritos, por ejemplo, por TW Greene, en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., 1999, página 377, o sus métodos modificados). Es decir, el compuesto (Ib) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (Ia') y una base o ácido en una cantidad de una cantidad equivalente a una cantidad en exceso en un disolvente a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición punto del disolvente utilizado.

El disolvente puede ser cualquier disolvente que sea inerte en la reacción, y no está particularmente limitado. Por ejemplo, se pueden utilizar 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, diversos alcoholes o similares como disolvente.

- 20 Como base o ácido, se pueden utilizar, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o ácido clorhídrico.

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente utilizado y durante un período de 1 hora a 1 semana. Preferiblemente, la reacción se puede llevar a cabo durante 1 hora a 1 día bajo condiciones de reflujo, por lo tanto para sintetizar el compuesto.

- 25 Entre los compuestos (I) de la presente invención, se puede producir un compuesto (Ic) en donde A y R3 son átomos de hidrógeno, por ejemplo, como se muestra en el esquema 6:

[Esquema 6]

[Fórmula Química 9]



en donde R2 y R4 tienen el mismo significado que se ha mencionado anteriormente, y R1'' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido.

- 30 Un compuesto (Ic) de la presente invención puede sintetizarse a partir de un compuesto (Ia''), que es un compuesto (Ia) en donde R1 es un grupo éster de alquilo inferior sustituido o no sustituido y R3 es hidrógeno, utilizando métodos conocidos (véase, para ejemplo, Sheng-Chu Kuo y col., *Chem. Pharm. Bull.*, 38 (2), 340-341 (1990)) o sus métodos modificados.

- 35 La reacción se puede llevar a cabo calentando una solución o suspensión de un compuesto (Ia'') en N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida a una temperatura entre 100°C y el punto de ebullición del disolvente utilizado y durante un período de 1 a 24 horas. Preferiblemente, la reacción se puede llevar a cabo durante 1 a 12

horas en condiciones de reflujo, para sintetizar de ese modo el compuesto.

Esta reacción también se puede llevar a cabo calentando y agitando en presencia de una base. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo calentando a reflujo en un disolvente alcohólico, tal como etanol, en presencia de una solución acuosa altamente concentrada de hidróxido de potasio, para sintetizar de ese modo el compuesto.

5 Además, se puede obtener un compuesto (I) de la presente invención que tiene un grupo funcional deseado en una posición deseada combinando los métodos mencionados anteriormente según sea apropiado y llevando a cabo los procedimientos utilizados usualmente en química sintética orgánica (por ejemplo, reacciones para alquilación de grupos amino, reacciones para la oxidación de un grupo alquiltio al correspondiente grupo sulfóxido o sulfona, reacciones para convertir un grupo alcoxi en un grupo hidroxilo o viceversa).

10 Los compuestos (I) de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden utilizar como medicamentos, particularmente como agentes antitumorales, en forma de preparaciones farmacéuticas convencionales para administración oral o para administración parenteral, tal como instilación.

15 Las preparaciones farmacéuticas para administración oral incluyen formulaciones sólidas, tales como comprimidos, gránulos, polvos y cápsulas, y formulaciones líquidas, tales como jarabes. Estas formulaciones se pueden preparar mediante métodos convencionales. Las formulaciones sólidas se pueden preparar utilizando vehículos farmacéuticos convencionales tales como lactosa, almidones tales como almidón de maíz, celulosa cristalina tal como celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, talco, estearato de magnesio y otros. Las cápsulas se pueden preparar encapsulando los gránulos o polvos así preparados. Los jarabes se pueden preparar disolviendo o suspendiendo un compuesto (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una solución acuosa que contiene sacarosa, carboximetilcelulosa o similares.

20 Las preparaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen formulaciones para inyección, tales como instilación. Las formulaciones para inyección también se pueden preparar por métodos convencionales, y se pueden incorporar en agentes de ajuste de la tonicidad (por ejemplo, manitol, cloruro de sodio, glucosa, sorbitol, glicerol, xilitol, fructosa, maltosa, manosa), agentes estabilizantes (por ejemplo, sodio sulfito, albúmina), antisépticos (por ejemplo, alcohol bencílico, p-hidroxibenzoato de metilo) según corresponda.

25 Los compuestos (I) de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son eficaces para medicamentos, particularmente para el tratamiento de tumores. Los tumores incluyen tumores sólidos, tales como cáncer de mama, cáncer de colon y cáncer de pulmón, y cánceres hematológicos, tales como leucemia, linfoma y mieloma.

30 La cantidad de dosificación de un compuesto (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede variar de acuerdo con la gravedad de la enfermedad, la edad y el peso corporal del paciente, su forma de dosificación y otros, y generalmente está en el intervalo de 1 mg a 1.000 mg por día para seres humanos adultos, que se puede administrar una, dos o tres veces por vía oral o por vía parenteral.

[Ejemplos]

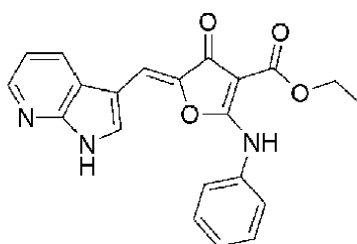
35 La presente invención se describirá más específicamente más abajo por medio de Ejemplos y Ejemplos de Ensayo, que no se pretende que limiten la presente invención.

40 La identificación de los compuestos se realizó con espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN H^1) y espectros de masas (MS). Los espectros de RMN H^1 se midieron a 400 MHz, a no ser que se especifique lo contrario. En los espectros de RMN H^1 , los hidrógenos intercambiables no se observan claramente a veces, dependiendo del compuesto que se esté midiendo y de las condiciones de medición, y br indica una señal ancha. La cromatografía preparativa HPLC se llevó a cabo utilizando una columna ODS asequible comercial, y las fracciones se recogieron utilizando un sistema con agua/metanol (conteniendo ácido fórmico) como eluyente en un modo en gradiente, a no ser que se especifique lo contrario.

Ejemplo 1

45 **5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(fenilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 10]



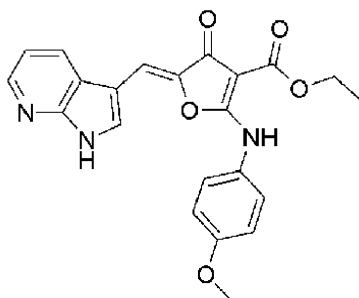
A una solución de 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,10 g, 0,70 mmoles) y 4-oxo-2-(fenilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,18 g, 0,70 mmoles) en etanol (3,0 mL), se le añadió piperidina (0,083 mL, 0,84 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 12 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol frío y éter diisopropílico, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título (0,13 g, rend. 48%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,30 (s ancho, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,23 (dd, $J = 1,25, 4,52$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 7,28$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 2,76$ Hz, 1H), 7,52 - 7,64 (m, 4H), 7,43 - 7,51 (m, 1H), 6,80 - 6,99 (m, 2H), 4,28 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 1,30 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 376,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 2

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-metoxifenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 11]



Primera Etapa

En una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla disolvente de 4-cloroacetoacetato de etilo (0,82 mL, 6,0 mmoles) e isocianato de 4-metoxifenilo (1,1 g, 7,2 mmoles) en éter dietílico/acetato de etilo (10 mL/1,0 mL) que se enfrió con un baño de hielo, se le añadió gota a gota trietilamina (0,96 mL, 6,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h a continuación el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico, una solución 1 M de ácido clorhídrico, agua y éter dietílico, y a continuación se secó para proporcionar 2-[(4-metoxifenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido (1,3 g, rend. 78%).

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 10,11 (s ancho, 1H), 7,24 - 7,33 (m, 2H), 6,90 - 6,96 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,38 (q, $J = 7,07$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,40 (t, $J = 7,20$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 277,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Segunda Etapa

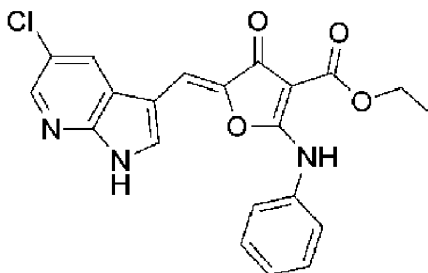
A una solución de 2-[(4-metoxifenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,28 g, 1,0 mmoles) y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,15 g, 1,0 mmoles) en etanol (4,0 mL), se le añadió piperidina (0,12 mL, 1,2 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 12 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y éter diisopropílico, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título (0,092 g, rend. 22%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,31 (s ancho, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,24 (dd, $J = 1,51, 4,52$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 7,53$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 2,76$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 9,03$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,78$ Hz, 2H), 6,81 - 6,92 (m, 2H), 4,26 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 406,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3

5-[(5-cloro-1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(fenilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 12]



Primera Etapa

A una mezcla disolvente de 2-amino-5-cloropiridina (2,6 g, 0,020 moles) en ácido acético/agua (7,8 mL/1,8 mL) que se enfrió con un baño de hielo, se le añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (0,26 mL, 4,9 mmoles), y a continuación se añadieron ácido peryódico (0,95 g, 4,2 mmoles) y yodo (2,0 g, 8,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 6 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió a agua helada, y se neutralizó con una solución acuosa 5 M de hidróxido de sodio. Después de la eliminación del precipitado mediante filtración, el producto filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de tiosulfato de sodio, una solución acuosa 1M de hidróxido de sodio y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-amino-5-cloro-3-yodopiridina en forma de un sólido (4,4 g, rend. 85%).

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 7,96 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,93 (s, 2H); LCMS (m/z) 255,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Segunda Etapa

En una atmósfera de nitrógeno, a una solución de 2-amino-5-cloro-3-yodopiridina (4,2 g, 0,017 moles), yoduro de cobre(I) (0,032 g, 0,17 mmoles) y trietilamina (7,0 mL, 0,050 moles) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL), se le añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,12 g, 0,17 mmoles) y etiniltrimetilsilano (3,0 mL, 0,021 moles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y el precipitado se eliminó mediante filtración con Celite. El producto filtrado se concentró para proporcionar 2-amino-5-cloro-3-[(trimetilsilil)etinitil]piridina en forma de un sólido (4,2 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 7,94 (d, 1H, J = 2,28 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 2,32 Hz), 5,02 (s, 2H), 0,18-0,25 (m, 9H); LCMS (m/z): 225,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tercera Etapa

En una atmósfera de nitrógeno, a una solución de *terc*-butóxido de potasio (4,0 g, 0,036 moles) en 1-metil-2-pirrolidona (8,0 mL) que se agitó calentando a 80°C, se le añadió gota a gota una solución de 2-amino-5-cloro-3-[(trimetilsilil)etinitil]piridina (4,0 g, 0,018 moles) en 1-metil-2-pirrolidona (22 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se agitó, a continuación se extrajo con éter dietílico 3 veces. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 5-cloro-7-azaindol en forma de un sólido (2,3 g, rend. 85%).

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 9,46 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 1,12 Hz), 7,35 (s, 1H), 6,46 (s, 1H); LCMS (m/z): 153,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Cuarta Etapa

A una solución de 5-cloro-7-azaindol (0,50 g, 3,3 mmoles) en ácido acético (5,0 mL), se le añadió hexametilentetramina (0,69 g, 4,9 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 8 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo 2 veces. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar 5-cloro-7-azaindol-3-carboxaldehído en forma de un sólido (0,13 g, rend. 22%).

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 10,01 (s, 1H), 9,77 (s ancho, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 2,04 Hz), 8,37 (d, 1H, J = 2,08 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 2,64 Hz); LCMS (m/z): 181,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Quinta Etapa

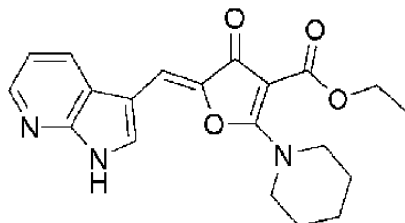
A una solución de 5-cloro-7-azaindol-3-carboxaldehído (0,019 g, 0,11 mmoles) y 4-oxo-2-(fenilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,025 g, 0,10 mmoles) en etanol (1,0 mL), se le añadió piperidina (0,012 mL, 0,12 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. Se enfrió a temperatura ambiente, los disolventes se eliminaron a presión reducida a continuación el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (0,0020 g, rend. 4,6%).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 12,52 (s ancho, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 7,55 - 7,63 (m, 2H), 7,51 (t, J = 7,78 Hz, 2H), 7,35 - 7,44 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,28 (q, J = 7,03 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,15 Hz, 3H); LCMS (m/z): 410,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 4

5-[(1H-Pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-piperidin-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 13]



Primera Etapa

Se añadió gota a gota malonato de dietilo (5,0 mL, 0,033 moles) a una solución de hidruro de sodio (60% p/p en aceite, 2,7 g, 0,066 moles) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) que se enfrió con un baño de hielo. La mezcla se sometió a reflujo durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo, se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (2,8 mL, 0,035 moles) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 1 h, a continuación se agitó a 45°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo de nuevo se añadió gota a gota a continuación piperidina (3,9 mL, 0,040 moles) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo 2 veces a continuación se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para proporcionar 4-oxo-2-piperidin-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido (3,5 g, rend. 45%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 4,53 (s, 2 H), 4,10 (q, J = 7,03 Hz, 2 H), 3,48 - 3,60 (m, 4 H), 1,56 - 1,67 (m, 6 H), 1,20 (t, J = 7,03 Hz, 16 H); LCMS (m/z): 240,0 [M+H] $^+$.

Segunda Etapa

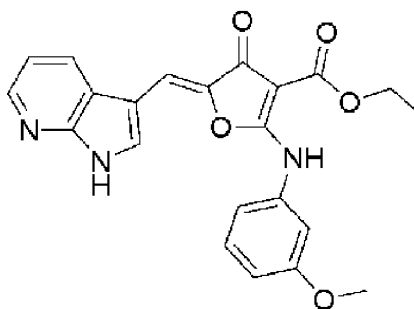
A una solución de 4-oxo-2-piperidin-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,10 g, 0,42 mmoles) y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,061 g, 0,42 mmoles) en etanol (2,0 mL), se le añadió piperidina (0,041 mL, 0,42 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y éter diisopropílico, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título (0,045 g, rend. 29%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,29 (s ancho, 1H), 8,37 (dd, J = 1,25, 8,03 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 1,51, 4,52 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 4,64, 7,91 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,16 (q, J = 7,19 Hz, 2H), 3,70 - 3,80 (m, 4H), 1,65 - 1,78 (m, 6H), 1,24 (t, J = 7,03 Hz, 3H); LCMS (m/z): 368,0 [M+H] $^+$.

Ejemplo 5

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(3-metoxifenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 14]

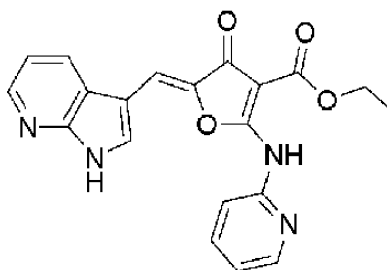


A una solución de 2-[(3-metoxifenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,28 g, 1,0 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,15 g, 1,2 mmoles) en etanol (4,0 mL), se le añadió piperidina (0,12 mL, 1,2 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y éter diisopropílico, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título (0,17 g, rend. 29%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,34 (s ancho, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 1,38, 4,64 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,03 Hz, 1H), 7,13 - 7,26 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 2,01, 8,28 Hz, 1H), 6,86 - 6,95 (m, 2H), 4,27 (q, J = 7,03 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,15 Hz, 3H); LCMS (m/z): 406,0 [M+H] $^+$.

Ejemplo 6**5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(2-piridinilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 15]

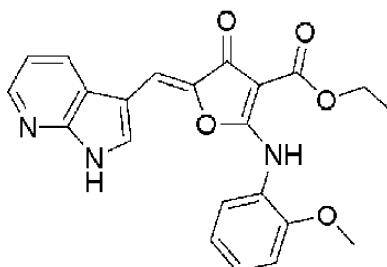


- 5 A una solución de 4-oxo-2-(2-piridinilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,080 g, 0,32 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,047 g, 0,32 mmoles) en etanol (2,0 mL), se le añadió piperidina (0,038 mL, 0,39 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 10 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se eliminó mediante filtración y el producto filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0030 g, rend. 2,5%).
- 10 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,41 (s ancho, 1H), 10,74 (s ancho, 1H), 8,60 (d, *J* = 3,26 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 1,38, 4,64 Hz, 1H), 8,24 (s ancho, 1H), 7,97 (dt, *J* = 1,88, 7,84 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 7,36 - 7,45 (m, 1H), 7,02 - 7,14 (m, 2H), 4,27 (q, *J* = 7,03 Hz, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,03 Hz, 3H); LCMS (*m/z*): 377,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

- 15 **5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-metoxifenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

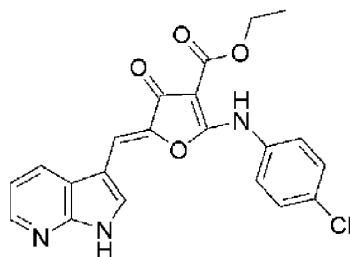
[Fórmula Química 16]



- 20 A una solución de 2-[(2-metoxifenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,28 g, 1,0 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,15 g, 1,2 mmoles) en etanol (4,0 mL), se le añadió piperidina (0,12 mL, 1,2 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y éter diisopropílico, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título (0,30 g, rend. 74%).
- 25 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,34 (s ancho, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,25 (dd, *J* = 1,38, 4,64 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,76 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 1,38, 7,91 Hz, 1H), 7,41 - 7,51 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,65 Hz, 1H), 6,88 - 6,99 (m, 2H), 4,28 (q, *J* = 7,03 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,15 Hz, 3H); LCMS (*m/z*): 406,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 8**5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 17]



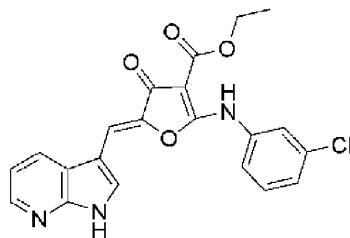
A una solución de 2-[(4-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,18 g, 0,61 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,088 g, 0,61 mmoles) en etanol (10 mL), se le añadió piperidina (0,0044 mL, 0,044 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 6 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y hexano a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título (0,061 g, rend. 23%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,33 (s ancho, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 3,26$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 7,53$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 2,76$ Hz, 1H), 7,58 - 7,67 (m, 4H), 6,87 - 6,95 (m, 2H), 4,27 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 409,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(3-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 18]



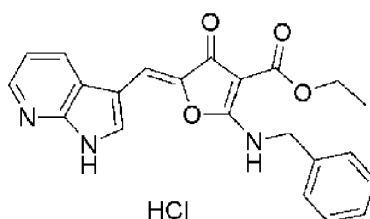
A una solución de 2-[(3-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,10 g, 0,36 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,051 g, 0,35 mmoles) en etanol (3,0 mL), se le añadió piperidina (0,0035 mL, 0,035 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 6 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título (0,061 g, rend. 23%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,36 (s ancho, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,26 (dd, $J = 1,38, 4,64$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 7,28$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 2,76$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,50 - 7,61 (m, 3H), 6,89 - 6,96 (m, 2H), 4,28 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 1,30 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 409,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 10

Hidrocloreto de 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-(bencilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 19]



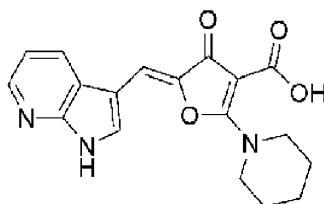
Una solución de 2-(bencilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,026 g, 0,10 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,015 g, 0,10 mmoles) en ácido clorhídrico 2M en etanol (1,0 mL) se sometió a reflujo durante 4 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y éter diisopropílico, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título (0,024 g, rend. 56%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,25 - 12,56 (m, 1H), 9,54 (s ancho, 1H), 8,25 - 8,42 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,35 - 7,48 (m, 4H), 7,24 - 7,33 (m, 1H), 7,08 - 7,18 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,86 (d, J = 6,53 Hz, 2H), 4,23 (q, J = 7,19 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,03 Hz, 3H); LCMS (m/z): 390,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 11

Ácido 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-piperidin-4,5-dihidrofurano-3-carboxílico

[Fórmula Química 20]



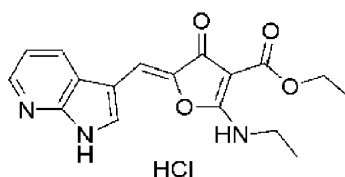
A una solución del compuesto del Ejemplo 4 en dioxano (0,5 mL), se le añadió una solución 2M de hidróxido de sodio (0,50 mL, 1,0 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 110°C durante 1,5 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución 2M de ácido clorhídrico a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (0,0044 g, rend. 45%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,24 (s ancho, 1H), 8,39 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 1,38, 4,64 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 4,77, 8,03 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,35 - 3,62 (m, 4H), 1,45 - 1,69 (m, 6H); LCMS (m/z): 339,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 12

Hidrocloreto de 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-(etilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 21]



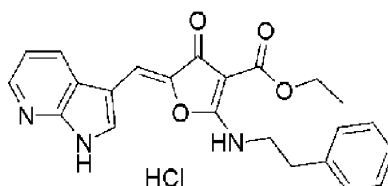
A una solución de 2-(etilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,033 g, 0,17 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,024 g, 0,17 mmoles) en etanol (1,5 mL), se le añadió ácido clorhídrico 2M en etanol (0,17 mL, 0,34 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 4 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y éter diisopropílico, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título (0,026 g, rend. 42%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,46 (s ancho, 1H), 9,03 (t, J = 6,02 Hz, 1H), 8,45 - 8,54 (m, 1H), 8,35 (dd, J = 1,25, 4,77 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 4,77, 8,03 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,25 - 4,50 (m, 1H), 4,21 (q, J = 7,19 Hz, 2H), 3,61 - 3,71 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,15 Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7,03 Hz, 3H); LCMS (m/z): 328,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 13

Hidrocloreto de 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(fenetilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 22]



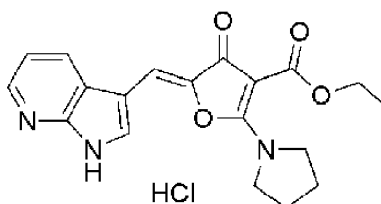
A una solución de 4-oxo-2-(fenetilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,041 g, 0,15 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,022 g, 0,15 mmoles) en etanol (1,0 mL), se le añadió ácido clorhídrico 2M en etanol (0,16 mL, 0,32 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 3 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y éter diisopropílico, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título (0,023 g, rend. 32%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,45 (s ancho, 1H), 9,02 (t, $J = 6,15$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 6,78$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 1,38, 4,64$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,23 - 7,33 (m, 4H), 7,11 - 7,22 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,21 (q, $J = 7,19$ Hz, 2H), 3,85 (q, $J = 6,94$ Hz, 2H), 3,00 (t, $J = 7,28$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 404,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 14

Hidrocloreto de 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-pirrolidinil-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 23]



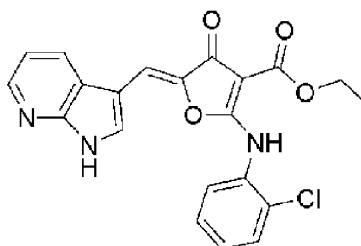
A una solución de 4-oxo-2-pirrolidinil-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,034 g, 0,15 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,022 g, 0,15 mmoles) en etanol (1,0 mL), se le añadió ácido clorhídrico 2M en etanol (0,16 mL, 0,32 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 3 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y éter diisopropílico, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título (0,038 g, rend. 61%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,38 (s ancho, 1H), 8,46 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 1,38, 4,64$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 4,77, 7,78$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,16 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 3,79 - 3,98 (m, 3H), 3,63 - 3,73 (m, 2H), 1,92 - 2,05 (m, 4H), 1,24 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 354,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 15

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 24]



A una solución de 2-[(2-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,14 g, 0,50 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,073 g, 0,50 mmoles) en etanol (2,0 mL), se le añadió piperidina (0,054 mL, 0,55 mmoles) a

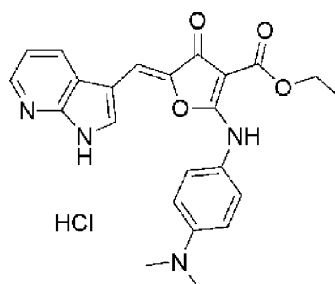
temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 12 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y éter diisopropílico, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título (0,099 g, rend. 48%).

5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,31 (s ancho, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,22 (dd, $J = 1,38, 4,64$ Hz, 1H), 7,70 - 7,83 (m, 4H), 7,51 - 7,64 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,81 (dd, $J = 4,64, 7,91$ Hz, 1H), 4,29 (q, $J = 7,11$ Hz, 2H), 1,30 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 409,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 16

Hidrocloreto de 5-[(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-(dimetilamino)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 25]



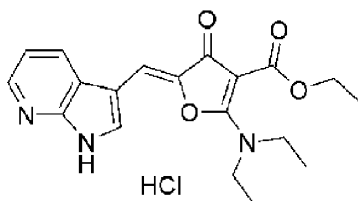
10 A una solución de 2-[[4-(dimetilamino)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,073 g, 0,20 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,029 g, 0,20 mmoles) en etanol (1,5 mL), se le añadió ácido clorhídrico 2M en etanol (0,33 mL, 0,66 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y éter diisopropílico, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título (0,034 g, rend. 35%).

15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,51 (s ancho, 1H), 10,47 (s ancho, 1H), 8,23 - 8,33 (m, 1H), 8,10 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 8,03$ Hz, 2H), 7,16 (s ancho, 2H), 6,95 (dd, $J = 4,77, 7,78$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,40 - 5,20 (m, 1H), 4,27 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 3,08 (s, 6H), 1,29 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 419,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 17

Hidrocloreto de 5-[(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-(dietilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 26]



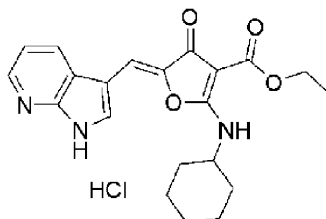
25 A una solución de 2-(dietilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,034 g, 0,15 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,022 g, 0,15 mmoles) en etanol (1,0 mL), se le añadió ácido clorhídrico 2M en etanol (0,16 mL, 0,32 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 3 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y éter diisopropílico, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título (0,023 g, rend. 38%).

30 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,36 (s ancho, 1H), 8,41 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 1,25, 4,77$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 4,77, 7,78$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,18 (q, $J = 7,11$ Hz, 2H), 3,50 - 3,84 (m, 5H), 1,11 - 1,38 (m, 9H); LCMS (m/z): 356,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 18

35 **Hidrocloreto de 5-[(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-(ciclohexilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 27]



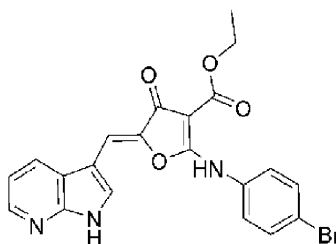
A una solución de 2-(ciclohexilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,019 g, 0,075 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,011 g, 0,075 mmoles) en etanol (1,0 mL), se le añadió ácido clorhídrico 2M en etanol (0,079 mL, 0,16 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 4 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y éter diisopropílico, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título (0,0070 g, rend. 22%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,40 (s ancho, 1H), 8,53 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J = 1,26, 4,52$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 4,64, 7,91$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,21 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 3,91 - 4,09 (m, 1H), 1,98 (d, $J = 9,79$ Hz, 2H), 1,79 (d, $J = 13,05$ Hz, 2H), 1,55 - 1,70 (m, 3H), 1,35 - 1,49 (m, 2H), 1,16 - 1,29 (m, 4H); LCMS (m/z): 382,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 19

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-bromofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 28]



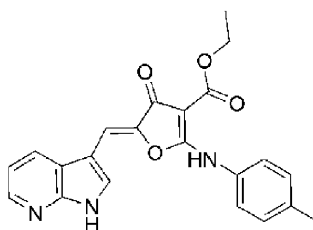
A una solución de 2-[(4-bromofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,15 g, 0,46 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,067 g, 0,46 mmoles) en etanol (5,0 mL), se le añadió piperidina (0,85 mL, 0,92 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título (0,075 g, rend. 36%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,34 (s ancho, 1H), 10,61 (s ancho, 1H), 8,26 (d, $J = 3,42$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 7,84 (s ancho, 1H), 7,72 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H), 6,77 - 7,05 (m, 2H), 4,07 - 4,42 (m, 2H), 1,29 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 382,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 20

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(p-tolilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de Etilo

[Fórmula Química 29]



El compuesto del título se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 19.

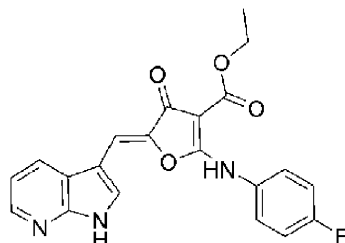
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,30 (s ancho, 1H), 10,51 (s ancho, 1H), 8,24 (d, $J = 3,42$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 7,80 (s ancho, 1H), 7,46 (d, $J = 7,82$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H), 6,74 - 7,02 (m, 2H), 4,14 - 4,37 (m,

2H), 2,44 (s, 3H), 1,29 (t, J = 6,85 Hz, 3H); LCMS (m/z): 390,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 30]



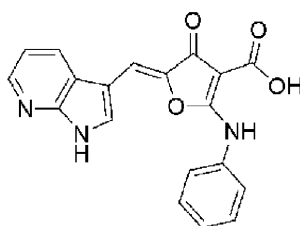
- 5 El compuesto del título(sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 19.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) 12,28 (s ancho, 1H), 10,57 (s ancho, 1H), 8,24 (s ancho, 1H), 7,95 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,75 (s ancho, 1H), 7,60 - 7,68 (m, 2H), 7,38 (t, J = 8,31 Hz, 2H), 6,85 - 6,93 (m, 2H), 4,11 - 4,50 (m, 2H), 1,29 (t, J = 6,85 Hz, 3H); LCMS (m/z): 394,2 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 22

Ácido 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(fenilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxílico

[Fórmula Química 31]



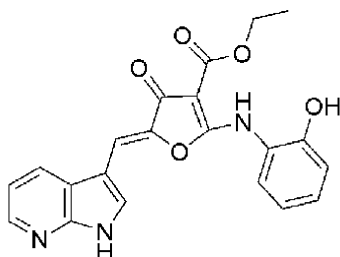
- 15 A una solución del compuesto (0,050g, 0,13mmoles) del Ejemplo 1 en etanol (1,0 mL), se le añadió una solución de hidróxido de potasio al 50% (0,5 mL, 0,13 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol. La sustancia bruta se disolvió en agua (0,5 mL) y tetrahidrofurano (0,5 mL), a continuación se añadió ácido clorhídrico 2M (0,023 mL, 0,046 mmoles) y la mezcla se agitó durante 30 min. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y éter dietílico a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título (0,012 g, rend. 26%).

- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) 12,11 (s ancho, 2H), 8,21 (dd, J = 1,25, 4,52 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,38 - 7,49 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,53 Hz, 2H), 7,19 - 7,27 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 4,64, 7,91 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H); LCMS (m/z): 347,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 23

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-hidroxifenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 32]



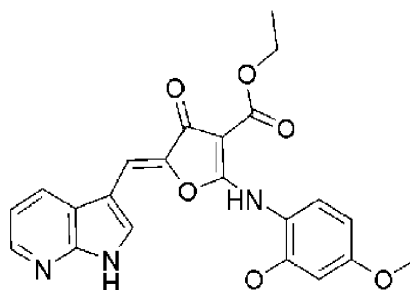
A una solución de etilo 2-[(2-hidroxifenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de (0,050 g, 0,19 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4 y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,023 g, 0,16 mmoles) en etanol (1,0 mL), se le añadió piperidina (0,0010 mL, 0,010 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol caliente. El sólido se lavó hexano a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título (0,008 g, rend. 11%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,33 (s ancho, 1H), 10,35 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,25 (dd, $J = 1,38, 4,64$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 7,03$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 2,76$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 7,03$ Hz, 1H), 7,24 - 7,33 (m, 1H), 7,07 (dd, $J = 1,00, 8,28$ Hz, 1H), 6,90 - 7,01 (m, 3H), 4,28 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 1,30 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 392,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 24

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(2,4-dimetoxifenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 33]



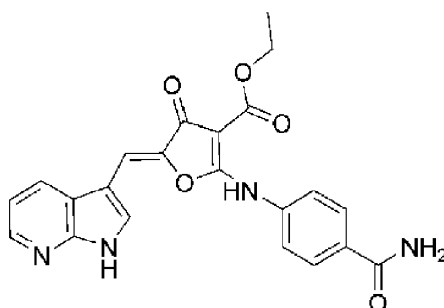
A una solución de 2-[(2,4-dimetoxifenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,35 g, 1,1 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,12 g, 1,1 mmoles) en etanol (10 mL), se le añadió piperidina (0,5 mL, 4,6 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título (0,13 g, rend. 26%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,31 (s ancho, 1H), 10,14 (s ancho, 1H), 8,24 (s ancho, 1H), 7,94 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 7,80 (s ancho, 1H), 7,51 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 6,78 - 6,93 (m, 3H), 6,68 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 6,85$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 6,60$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 436,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 25

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-carbamoilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 34]



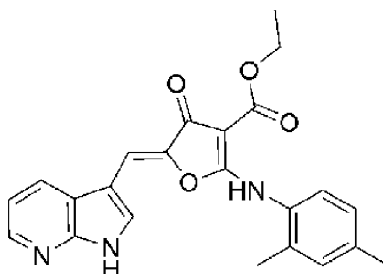
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 24.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,34 (s ancho, 1H), 10,67 (s ancho, 1H), 8,24 (s ancho, 1H), 7,95 - 8,13 (m, 4H), 7,84 (s ancho, 1H), 7,67 (d, $J = 7,34$ Hz, 2H), 7,49 (s ancho, 1H), 6,75 - 7,08 (m, 2H), 4,28 (d, $J = 6,85$ Hz, 2H), 1,30 (t, $J = 6,36$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 419,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 26

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 35]



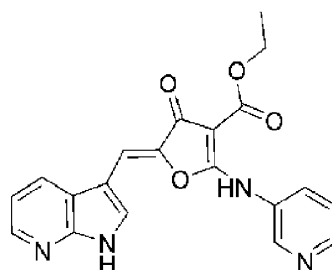
- 5 El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 24.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,26 (s ancho, 1H), 10,35 (s ancho, 1H), 8,21 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 7,65 - 7,80 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,73 (dd, $J = 4,40, 7,83$ Hz, 1H), 4,27 (q, $J = 7,01$ Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,30 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 404,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Ejemplo 27**

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(3-piridinilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 36]



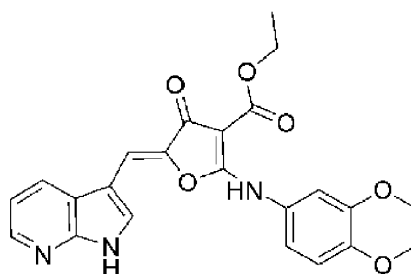
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 24.

- 15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,33 (s ancho, 1H), 10,72 (s ancho, 1H), 8,82 (s ancho, 1H), 8,65 (s ancho, 1H), 8,24 (s ancho, 1H), 7,90 - 8,11 (m, 2H), 7,73 (s ancho, 1H), 7,54 - 7,62 (m, 1H), 6,87 - 6,97 (m, 2H), 4,28 (d, $J = 6,85$ Hz, 2H), 1,30 (t, $J = 6,36$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 377,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 28

- 20 **5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(3,4-dimetoxifenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 37]



El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el

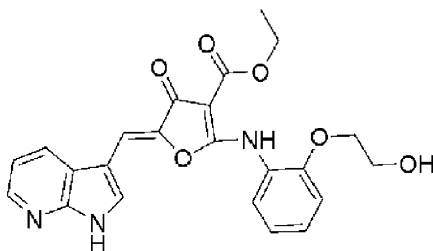
Ejemplo 24.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,33 (s ancho, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 7,82 (s ancho, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,06 - 7,14 (m, 2H), 6,78 - 6,94 (m, 2H), 4,27 (q, $J = 7,01$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 436,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 29

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-(2-hidroxietoxi)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 38]



10 Primera Etapa

Una solución de 2-[[2-(2-hidroxifenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,10 g, 0,38 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa, 2-cloroetanol (0,038 mL, 0,57 mmoles) y carbonato de potasio (0,11 g, 0,80 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2,0 mL) se agitó a 90°C durante 2 días. Se enfrió a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 5%, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Al residuo, se le añadió *tert*-butil metil éter para precipitar el producto. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con hexano, a continuación se secó para proporcionar 2-[[2-(2-hidroxietoxi)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido (0,041 g, rend. 35%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 10,40 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 7,53$ Hz, 1H), 7,16 - 7,25 (m, 2H), 6,97 - 7,05 (m, 1H), 4,82 (s ancho, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,24 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 4,15 (t, $J = 5,14$ Hz, 2H), 3,72 - 3,80 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 308,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Segunda Etapa

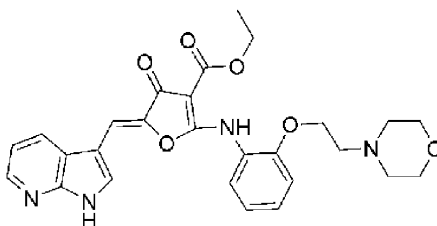
A una solución de 2-[[2-(2-hidroxietoxi)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,021 g, 0,068 mmoles) y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,0087 g, 0,060 mmoles) en etanol (0,5 mL), se le añadió ácido clorhídrico 2M en etanol (0,030 mL, 0,059 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 4 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,021 g, rend. 72%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,36 (s ancho, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,24 - 8,29 (m, 1H), 8,07 (d, $J = 6,78$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,38 - 7,46 (m, 1H), 7,29 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 7,65$ Hz, 1H), 6,92 - 6,99 (m, 2H), 4,41 (s ancho, 1H), 4,28 (q, $J = 7,20$ Hz, 2H), 4,10 (t, $J = 5,14$ Hz, 2H), 3,65 (t, $J = 5,02$ Hz, 2H), 1,30 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 30

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-(2-morfolinoetoxi)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 39]



A una solución de 2-[[2-(2-morfolinoetoxi)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,021 g, 0,054

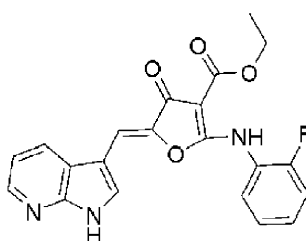
mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 29, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,0070 g, 0,048 mmoles) en etanol (0,5 mL), se le añadió ácido clorhídrico 2M en etanol (0,024 mL, 0,048 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución acuosa 2M de hidróxido de sodio (0,024 mL, 0,048 mmoles) para neutralizar y la mezcla se agitó durante 1 h. El producto precipitado se recogió mediante filtración a continuación se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0054 g, rend. 21%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,31 (s ancho, 1H), 10,35 (s ancho, 1H), 8,24 (dd, $J = 1,25, 4,52$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 7,03$ Hz, 1H), 7,42 - 7,50 (m, 1H), 7,28 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 7,28$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,88 (dd, $J = 4,64, 7,91$ Hz, 1H), 4,27 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 4,14 (t, $J = 5,14$ Hz, 2H), 3,36 - 3,42 (m, 4H), 2,59 (t, $J = 5,02$ Hz, 2H), 2,25 - 2,35 (m, 4H), 1,30 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 505,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 31

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 40]



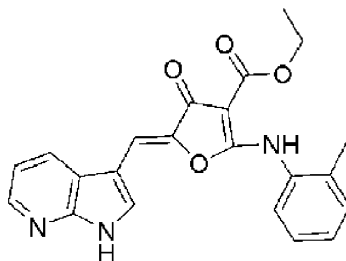
A una solución de 2-[(2-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,10 g, 0,38 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,050 g, 0,34 mmoles) en etanol (2,0 mL), se le añadió piperidina (0,0034 mL, 0,034 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 36 h. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol caliente. El sólido se lavó con hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,037 g, rend. 27%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,31 (s ancho, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,22 (dd, $J = 1,38, 4,64$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,67 - 7,77 (m, 2H), 7,55 - 7,63 (m, 1H), 7,45 - 7,53 (m, 1H), 7,37 - 7,44 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,83 (dd, $J = 4,64, 7,91$ Hz, 1H), 4,28 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 1,30 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 393,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 32

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(o-tolilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 41]

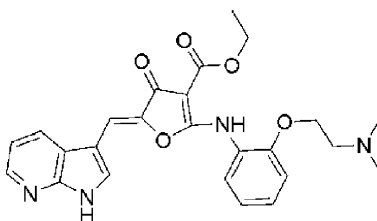


A una solución de 4-oxo-2-(o-tolilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,098 g, 0,38 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,050 g, 0,34 mmoles) en etanol (2,0 mL), se le añadió piperidina (0,0034 mL, 0,034 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 32 h. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol caliente. El sólido se lavó con hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,019 g, rend. 27%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,26 (s ancho, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,18 - 8,22 (m, 1H), 7,69 - 7,75 (m, 2H), 7,54 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,45 - 7,49 (m, 2H), 7,37 - 7,44 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,78 (dd, $J = 4,64, 7,91$ Hz, 1H), 4,28 (q, $J = 7,19$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,30 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 33**5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-({2-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 42]

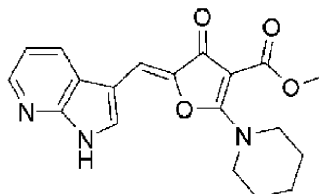


- 5 A una solución de 2-({2-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,010 g, 0,031 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 29, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,0042 g, 0,029 mmoles) en 2-propanol (0,3 mL), se le añadió piperidina (0,00028 mL, 0,0028 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol caliente. El sólido se lavó con hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0029 g, rend. 22%).

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) 12,24 (s ancho, 1H), 8,23 (dd, J = 1,26, 4,52 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 7,36 - 7,45 (m, 1H), 7,28 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,53 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 4,64, 7,91 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,26 (q, J = 7,19 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 5,52 Hz, 2H), 2,55 - 2,65 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,29 (t, J = 7,03 Hz, 3H); LCMS (m/z): 463 [M+H]⁺.

Ejemplo 34**5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-piperidin-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo**

[Fórmula Química 43]

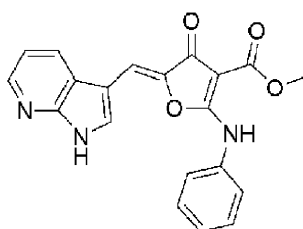


- 20 A una solución de 4-oxo-2-(fenilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo (0,047 g, 0,20 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Primera etapa utilizando 4-cloroacetoacetato de metilo e isocianato de fenilo, y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,029 g, 0,20 mmoles) en metanol (1,0 mL), se le añadió piperidina (0,022 mL, 0,22 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 5 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, a continuación se purificó mediante HPLC preparativa, se recogió la primera fracción para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0075 g, rend. 11%).

- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) 12,30 (s ancho, 1H), 8,35 - 8,43 (m, 1H), 8,31 (dd, J = 1,38, 4,64 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 4,64, 7,91 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,70 - 3,82 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 1,64 - 1,80 (m, 6H); LCMS (m/z): 354,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 35**5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(fenilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo**

[Fórmula Química 44]



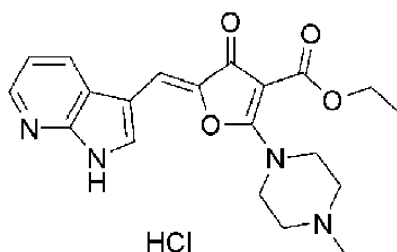
A una solución de metilo 4-oxo-2-(fenilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de (0,047 g, 0,20 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Primera etapa utilizando 4-cloroacetoacetato de metilo e isocianato de fenilo, y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,029 g, 0,20 mmoles) en 2-propanol (1,0 mL), se le añadió piperidina (0,022 mL, 0,22 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 5 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y éter diisopropílico, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,031 g, rend. 43%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,29 (s ancho, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,23 (dd, $J = 1,38, 4,64$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 7,53$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 2,51$ Hz, 1H), 7,52 - 7,64 (m, 4H), 7,44 - 7,51 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,89 (dd, $J = 4,64, 7,91$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H); LCMS (m/z): 361,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 36

Hidrocloruro de 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-(4-metilpiperazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 45]



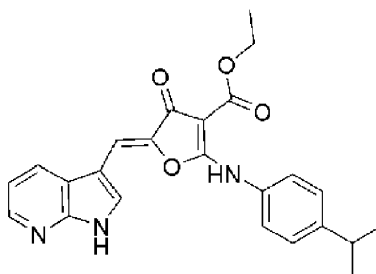
A una solución de 2-(4-metilpiperazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,038 g, 0,15 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,022 g, 0,15 mmoles) en etanol (1,0 mL), se le añadió ácido clorhídrico 2M en metanol (0,17 mL, 0,34 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 40 min. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0069 g, rend. 9%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,32 - 12,49 (m, 1H), 10,69 (s ancho, 1H), 8,39 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 8,29 - 8,36 (m, 1H), 8,08 (d, $J = 2,76$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 4,64, 7,91$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,19 (q, $J = 7,19$ Hz, 2H), 3,57 - 3,75 (m, 4H), 3,33 - 3,40 (m, 4H), 2,87 (s ancho., 3H), 1,16 - 1,34 (m, 3H); LCMS (m/z): 383,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 37

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-isopropilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 46]

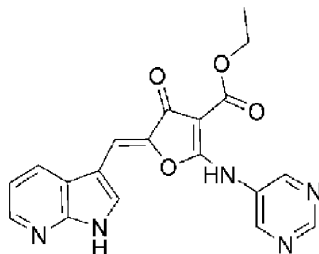


A una solución de 2-[(4-isopropilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,26 g, 0,90 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,13 g, 0,90 mmoles) en etanol (6,0 mL), se le añadió piperidina (0,045 mL, 0,45 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,13 g, rend. 35%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,35 (s ancho, 1H), 10,50 (s ancho, 1H), 8,24 (d, $J = 3,42$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 7,82 (s ancho, 1H), 7,33 - 7,58 (m, 4H), 6,82 - 6,96 (m, 2H), 4,08 - 4,44 (m, 2H), 2,86 - 3,17 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,29 (s, 6H); LCMS (m/z): 418,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 38**5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(5-pirimidinilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 47]



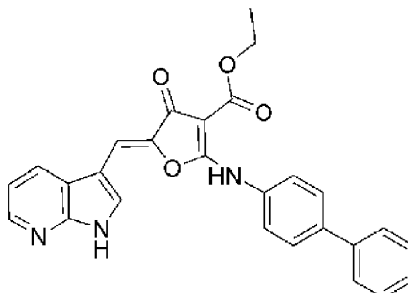
5 El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 37.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,34 (s ancho, 1H), 10,80 (s ancho, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,02 - 9,12 (m, 2H), 8,25 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,71 (s ancho, 1H), 6,86 - 7,00 (m, 2H), 4,28 (q, J = 6,85 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 6,00 Hz, 3H); LCMS (m/z): 378,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 39

10 **5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(1,1'-bifenil)-4-ilamino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 48]



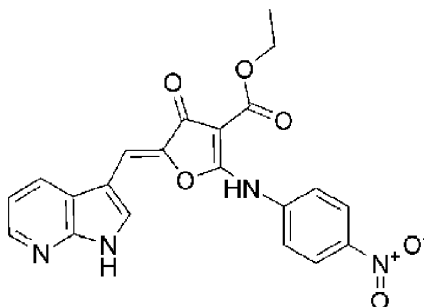
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 37.

15 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,34 (s ancho, 1H), 10,63 (s ancho, 1H), 8,20 (s ancho, 1H), 8,09 (d, J = 6,85 Hz, 1H), 7,75 - 7,93 (m, 5H), 7,62 - 7,74 (m, 2H), 7,50 - 7,58 (m, 2H), 7,39 - 7,48 (m, 1H), 6,94 (s ancho, 1H), 6,83 - 6,91 (m, 1H), 4,29 (d, J = 6,36 Hz, 2H), 1,31 (s ancho, 3H); LCMS (m/z): 452,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 40**5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-nitrofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

20

[Fórmula Química 49]



El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el

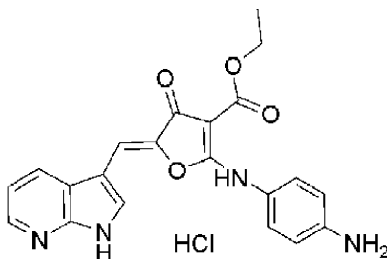
Ejemplo 37.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,39 (s ancho, 1H), 10,89 (s ancho, 1H), 8,35 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 8,27 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 4,65, 8,07 Hz, 1H), 4,28 (q, J = 7,17 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,09 Hz, 3H); LCMS (m/z): 421,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 41

Hidrocloreto de 5-[(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-aminofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 50]



10 Primera Etapa

A una solución de 2-[(4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]fenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,32 g, 0,88 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,13 g, 0,88 mmoles) en etanol (5,0 mL), se le añadió piperidina (0,18 mL, 1,8 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol a continuación se secó para proporcionar 5-[(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]fenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido (0,095 g, rend. 21%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,30 (s ancho, 1H), 10,44 (s ancho, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,20 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,56 Hz, 2H), 6,82 - 6,92 (m, 2H), 4,26 (q, J = 6,86 Hz, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,29 (t, J = 6,90 Hz, 3H); LCMS (m/z): 491,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Segunda Etapa

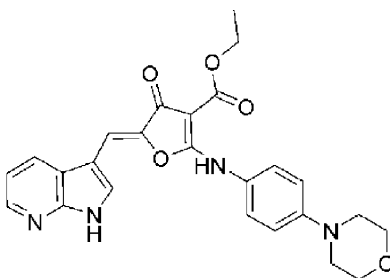
Una solución de 5-[(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-[(*tert*-butoxicarbonil)aminofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,090 g, 0,18 mmoles) en ácido clorhídrico 4M en dioxano (3,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y se añadió éter dietílico para precipitar el producto. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,066 g, rend. 92%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,44 (s ancho, 1H), 10,61 (s ancho, 1H), 8,26 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 7,34 Hz, 2H), 7,01 (dd, J = 4,89, 7,83 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,68 (s ancho, 3H), 4,27 (q, J = 7,01 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 6,85 Hz, 3H); LCMS (m/z): 391,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Ejemplo 42

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-morfolinofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 51]



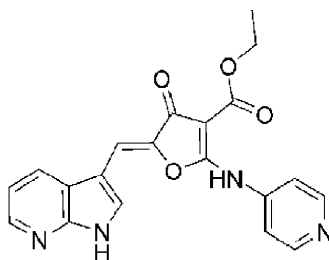
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 41, Primera etapa.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,31 (s ancho, 1H), 10,39 (s ancho, 1H), 8,24 (s ancho, 1H), 7,99 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 7,79 (s ancho, 1H), 7,42 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H), 6,81 - 6,96 (m, 2H), 4,26 (d, $J = 6,85$ Hz, 2H), 3,28 - 3,40 (m, 4H), 3,15 - 3,28 (m, 4H), 1,29 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 461,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 43

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(4-piridinilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 52]



El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 41, Primera etapa.

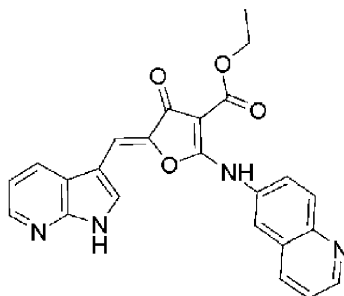
10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,30 (s ancho, 1H), 11,18 (s ancho, 1H), 8,59 (d, $J = 3,91$ Hz, 2H), 8,28 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 7,88 (s ancho, 1H), 7,55 (s ancho, 2H), 7,02 (dd, $J = 4,40, 7,83$ Hz, 1H), 6,93 (s ancho, 1H), 4,23 (d, $J = 6,85$ Hz, 2H), 1,26 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 377,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 44

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(6-quinolinilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

15

[Fórmula Química 53]



El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 41, Primera etapa.

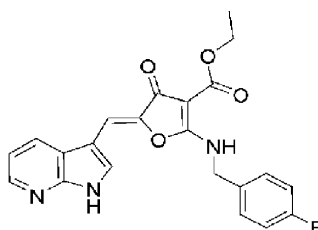
20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,29 (s ancho, 1H), 10,82 (s, 1H), 9,01 (d, $J = 3,42$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 8,23 (s ancho, 1H), 8,17 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 7,83 (s ancho, 1H), 7,62 (dd, $J = 4,16, 8,07$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,26 - 6,51 (m, 1H), 4,30 (q, $J = 6,85$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 427,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 45

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorobencil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

25

[Fórmula Química 54]



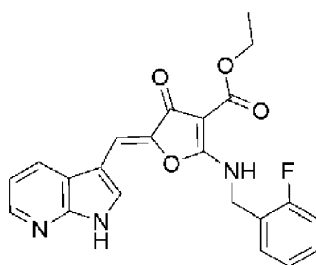
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 41, Primera etapa.

5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,31 (s ancho, 1H), 9,51 (s ancho, 1H), 8,22 - 8,37 (m, 2H), 7,86 (s ancho, 1H), 7,47 (t, $J = 6,30$ Hz, 2H), 7,22 (t, $J = 8,31$ Hz, 2H), 7,05 - 7,15 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,84 (d, $J = 5,87$ Hz, 2H), 4,23 (q, $J = 6,52$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 408,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 46

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-fluorobencil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 55]



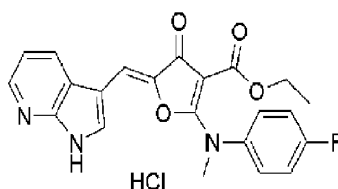
10 El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 41, Primera etapa.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,35 (s ancho, 1H), 9,44 (s ancho, 1H), 8,15 - 8,42 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (t, $J = 7,34$ Hz, 1H), 7,33 - 7,40 (m, 1H), 7,18 - 7,32 (m, 2H), 7,07 (dd, $J = 5,14, 7,58$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,23 (q, $J = 7,17$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 408,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ejemplo 47

Hidrocloruro de 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)-N-metilamino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 56]



Primera Etapa

20 Una solución de 2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,10 g, 0,38 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa, carbonato de potasio (0,063 g, 0,45 mmoles) y yoduro de metilo (0,026 mL, 0,42 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua a continuación se extrajo con acetato de etilo 3 veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-[(4-fluorofenil)-N-metilamino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido (0,13 g).

25 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 7,38 - 7,47 (m, 2H), 7,21 - 7,32 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,60 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 0,96 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 279,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Segunda Etapa

30 A una solución de 2-[(4-fluorofenil)-N-metilamino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,050 g, 0,18 mmoles) y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,026 g, 0,18 mmoles) en etanol (1,0 mL), se le añadió ácido clorhídrico 2M en etanol (0,19 mL, 0,38 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y éter diisopropílico, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,011 g, rend. 13%).

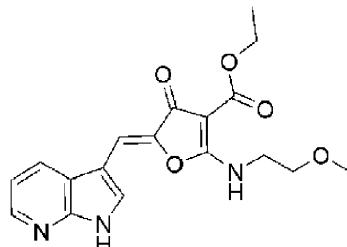
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,38 (s ancho, 1H), 8,28 (dd, $J = 1,25, 4,77$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,81 (d,

J = 2,01 Hz, 1H), 7,53 - 7,62 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 4,77, 7,78 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,80 (q, J = 7,03 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 1,01 - 1,10 (m, 3H); LCMS (m/z): 407,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 48

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-metoxietil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 57]



5

A una solución de etilo 2-[(2-metoxietil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de (0,50 g, 2,2 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,32 g, 2,2 mmoles) en etanol (3,0 mL), se le añadió piperidina (5 gotas) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido.

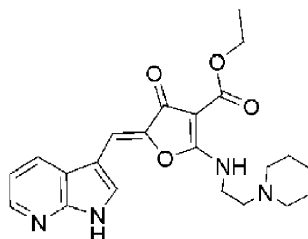
10

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) 12,34 (s ancho, 1H), 8,89 (s ancho, 1H), 8,43 (d, J = 7,34 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 4,40, 7,83 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,21 (q, J = 7,17 Hz, 2H), 3,79 (d, J = 4,40 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 5,14 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,09 Hz, 3H); LCMS (m/z): 358,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 49

15 5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-[(2-piperidinetil)amino]-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 58]



El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 48.

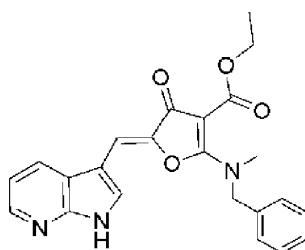
20

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) 12,35 (s ancho, 1H), 8,83 (s ancho, 1H), 8,38 - 8,47 (m, 1H), 8,31 (s ancho, 1H), 8,02 (s ancho, 1H), 7,20 (s ancho, 1H), 6,88 (s ancho, 1H), 4,12 - 4,28 (m, 2H), 3,67 - 3,80 (m, 2H), 2,25 - 2,70 (m, 6H), 1,32 - 1,53 (m, 6H), 1,18 - 1,32 (m, 3H); LCMS (m/z): 411,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 50

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-(bencil-*N*-metilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 59]



25

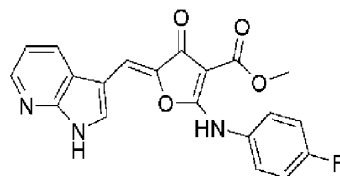
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 48.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,28 (s ancho, 1H), 8,24 - 8,39 (m, 2H), 7,88 (s ancho, 1H), 7,29 - 7,47 (m, 5H), 7,10 (s ancho, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,14 (d, $J = 6,85$ Hz, 2H), 3,25 (s ancho, 3H), 1,19 (t, $J = 6,36$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 404,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 51

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo

[Fórmula Química 60]



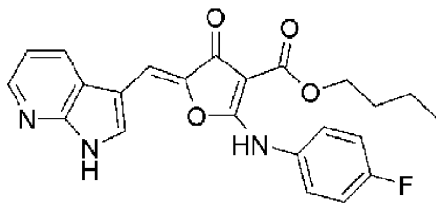
A una solución de 2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo (0,25 g, 1,0 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Primera etapa utilizando 4-cloroacetoacetato de metilo e isocianato de 4-fluorofenilo, y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,15 g, 1,0 mmoles) en 2-propanol (5,0 mL), se le añadió L-prolina (0,023 g, 0,20 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y éter diisopropílico, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,26 g, rend. 68%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,28 (s ancho, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,25 (dd, $J = 1,38, 4,64$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 2,51$ Hz, 1H), 7,59 - 7,69 (m, 2H), 7,36 - 7,43 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,89 (dd, $J = 4,77, 8,03$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H); LCMS (m/z): 379,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 52

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de *n*-butilo

[Fórmula Química 61]



Primera Etapa

En una atmósfera de nitrógeno, una solución de 2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo (0,13 g, 0,50 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Primera etapa utilizando 4-cloroacetoacetato de metilo e isocianato de 4-fluorofenilo, y catalizador con cúmulos "clusters" de cinc ($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,0062 g, 0,0065 mmoles) en 1-butanol (2,0 mL) se agitó a 80°C durante 3 días a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 3 días adicionales. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con 2-propanol y éter diisopropílico, a continuación se secó para proporcionar 2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de *n*-butilo en forma de un sólido (0,078 g, rend. 53%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 10,25 (s, 1H), 7,45 - 7,55 (m, 2H), 7,21 - 7,31 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,17 (t, $J = 6,53$ Hz, 2H), 1,57 - 1,67 (m, 2H), 1,33 - 1,45 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 293,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Segunda Etapa

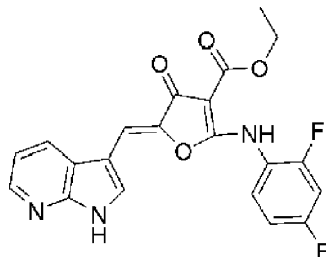
A una solución de 2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de *n*-butilo (0,035 g, 0,12 mmoles) y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,018 g, 0,12 mmoles) en 2-propanol (1,0 mL), se le añadió L-prolina (0,0028 g, 0,024 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y éter diisopropílico, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,019 g, rend. 36%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,28 (s ancho, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,25 (dd, $J = 1,38, 4,64$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 2,76$ Hz, 1H), 7,60 - 7,68 (m, 2H), 7,35 - 7,42 (m, 2H), 6,85 - 6,95 (m, 2H), 4,22 (t, $J = 6,65$ Hz, 2H), 1,60 - 1,72 (m, 2H), 1,37 - 1,49 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 421,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 53

5 5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(2,4-difluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 62]



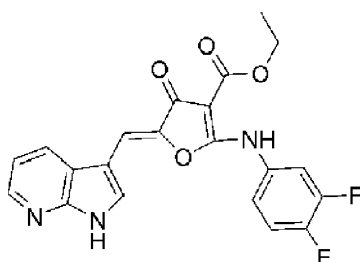
10 A una solución de 2-[(2,4-difluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,15 g, 0,54 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,074 g, 0,50 mmoles) en 2-propanol (2,5 mL), se le añadió ácido clorhídrico 2M en etanol (0,25 mL, 0,50 mmoles) a temperatura ambiente a continuación se sometió a reflujo durante 24 h. Se enfrió con un baño de hielo, se añadió gota a gota una solución acuosa 2M de hidróxido de sodio (0,024 mL, 0,048 mmoles) para neutralizar y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 h. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,14 g, rend. 69%).

15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,27 (s ancho, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,24 (dd, $J = 1,38, 4,64$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,66 - 7,77 (m, 2H), 7,50 - 7,59 (m, 1H), 7,29 (t, $J = 7,78$ Hz, 1H), 6,80 - 6,89 (m, 2H), 4,26 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 411,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 54

20 5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(3,4-difluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 63]



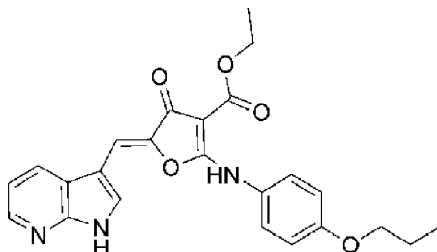
25 A una solución de 2-[(3,4-difluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,084 g, 0,30 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,041 g, 0,28 mmoles) en 2-propanol (2,0 mL), se le añadió ácido clorhídrico 2M en etanol (0,14 mL, 0,28 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 18 h. Se enfrió con un baño de hielo, se añadió gota a gota una solución acuosa 2M de hidróxido de sodio (0,13 mL, 0,26 mmoles) para neutralizar, se añadió etanol (5,0 mL) y la mezcla se sometió a reflujo durante 1,5 h. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol caliente. El sólido se lavó con hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,051 g, rend. 44%).

30 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,07 (s ancho, 1H), 10,63 (s ancho, 1H), 8,22 (dd, $J = 1,38, 4,64$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,33 - 7,51 (m, 2H), 7,13 (s ancho, 1H), 6,88 (dd, $J = 4,64, 7,91$ Hz, 1H), 6,56 (s ancho, 1H), 4,16 (q, $J = 6,86$ Hz, 2H), 1,24 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 411,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 55

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-[4-(1-propoxi)fenil]amino}-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 64]



5

A una solución de 4-oxo-2-[4-(1-propoxi)fenil]amino}-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,15 g, 0,50 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,072 g, 0,50 mmoles) en etanol (6,0 mL), se le añadió L-prolina (0,0060 g, 0,05 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,060 g, rend. 28%).

10

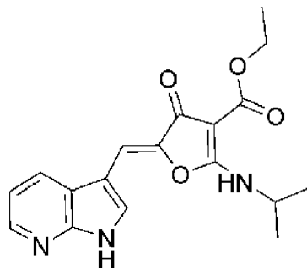
RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,30 (s ancho, 1H), 10,44 (s ancho, 1H), 8,22 (s ancho, 1H), 7,85 - 7,99 (m, 1H), 7,79 (s ancho, 1H), 7,48 (d, J = 6,85 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 7,34 Hz, 2H), 6,86 (s ancho, 2H), 4,18 - 4,37 (m, 2H), 3,93 - 4,11 (m, 2H), 1,70 - 1,90 (m, 2H), 1,22 - 1,38 (m, 3H), 0,98 - 1,12 (m, 3H); LCMS (m/z): 433,9 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 56

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-(isopropilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 66]



A una solución de 2-(isopropilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,50 g, 2,3 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,34 g, 2,3 mmoles) en etanol (15 mL), se le añadió L-prolina (0,027 g, 0,23 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,45 g, rend. 56%).

20

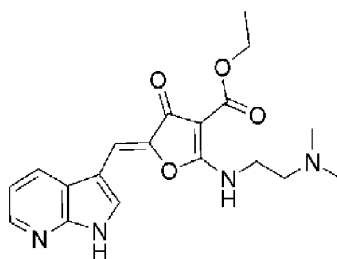
RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,32 (s ancho, 1H), 8,56 (s ancho, 1H), 8,41 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 4,40, 7,83 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,39 (s ancho, 1H), 4,21 (q, J = 7,01 Hz, 2H), 1,38 (d, J = 6,36 Hz, 6H), 1,26 (t, J = 6,85 Hz, 3H); LCMS (m/z): 342,3 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 57

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[2-(dimetilamino)etil]amino}-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 66]



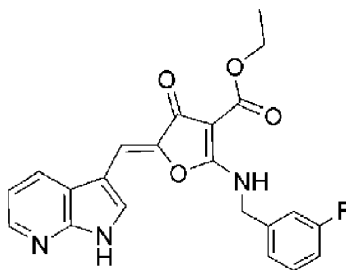
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56.

5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,37 (s ancho, 1H), 8,82 (s ancho, 1H), 8,42 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,20 (dd, $J = 4,89, 7,83$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,20 (q, $J = 7,34$ Hz, 2H), 3,68 - 3,80 (m, 2H), 2,38 - 2,65 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,26 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 371,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 58

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(3-fluorobencil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 67]



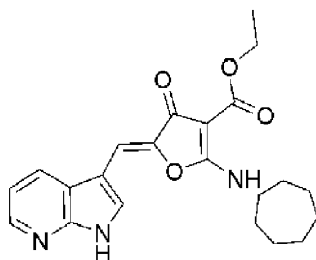
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56.

10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,33 (s ancho, 1H), 9,54 (s ancho, 1H), 8,28 (d, $J = 5,87$ Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,44 (q, $J = 7,34$ Hz, 1H), 7,20 - 7,33 (m, 2H), 7,03 - 7,18 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,87 (s ancho, 2H), 4,23 (q, $J = 6,85$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 408,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 59

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-(cicloheptilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 68]



20 El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56.

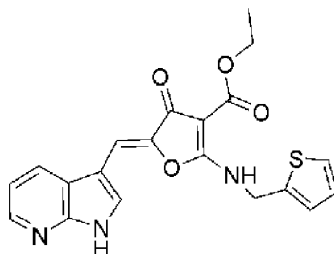
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,37 (s ancho, 1H), 8,56 (d, $J = 8,16$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,19 (dd, $J = 4,89, 7,82$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,21 (q, $J = 6,85$ Hz, 2H), 3,39 - 3,50 (m, 1H), 1,94 - 2,08 (m, 2H), 1,77 - 1,91 (m, 2H), 1,48 - 1,76 (m, 8H), 1,26 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 396,0

[M+H]⁺.

Ejemplo 60

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-[(2-tienilmetil)amino]-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 69]



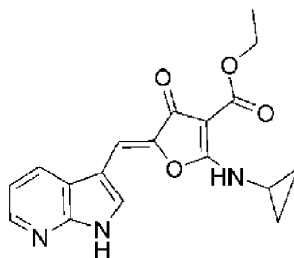
- 5 El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) 12,36 (s ancho, 1H), 9,55 (s ancho, 1H), 8,37 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,45 (d, J = 4,89 Hz, 1H), 7,09 - 7,22 (m, 2H), 7,00 (t, J = 3,96 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,01 (s ancho, 2H), 4,22 (q, J = 7,01 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 6,85 Hz, 3H); LCMS (m/z): 395,8 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 61

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-(ciclopropilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 70]



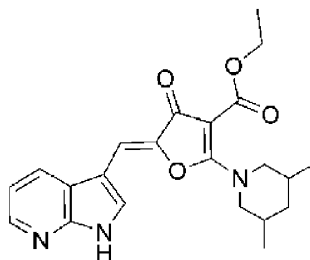
- 15 El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) 12,33 (s ancho, 1H), 8,86 (s ancho, 1H), 8,57 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 4,89, 7,82 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,19 (q, J = 7,01 Hz, 2H), 3,08 - 3,20 (m, 1H), 1,24 (t, J = 6,85 Hz, 3H), 0,84 - 1,01 (m, 4H); LCMS (m/z): 340,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 62

- 20 **5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-(3,5-dimetilpiperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 71]



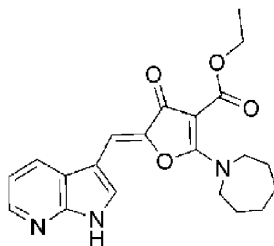
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,32 (s ancho, 1H), 8,38 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,11 - 7,26 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,00 - 4,25 (m, 4H), 2,81 (t, J = 11,98 Hz, 2H), 1,74 - 1,93 (m, 3H), 1,24 (t, J = 6,85 Hz, 3H), 0,82 - 1,02 (m, 7H); LCMS (m/z): 396,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 63

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-azepinil-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 72]



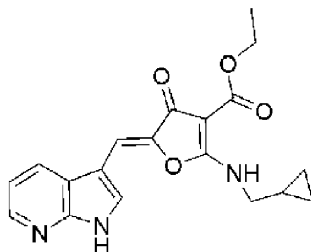
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,29 (s ancho, 1H), 8,38 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 1,51, 4,77 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 4,64, 7,91 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,17 (q, J = 7,19 Hz, 2H), 3,73 - 3,84 (m, 4H), 1,75 - 1,93 (m, 4H), 1,51 - 1,64 (m, 4H), 1,24 (t, J = 7,03 Hz, 3H); LCMS (m/z): 382,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 64

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 73]



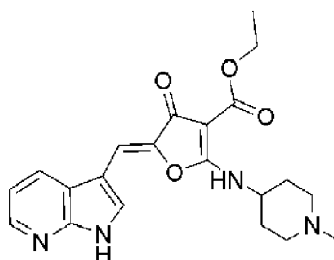
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,33 (s ancho, 1H), 9,06 (s ancho, 1H), 8,41 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 8,00 (s ancho, 1H), 7,19 (dd, J = 4,65, 7,58 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,22 (q, J = 7,01 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 6,36 Hz, 2H), 1,15 - 1,35 (m, 4H), 0,52 (d, J = 6,85 Hz, 2H), 0,36 (d, J = 4,40 Hz, 2H); LCMS (m/z): 354,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 65

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(1-metil-4-piperidinil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 74]



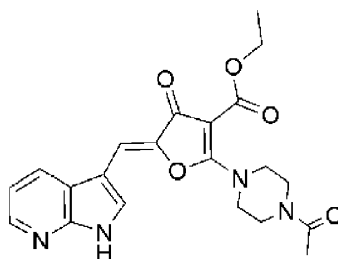
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,36 (s ancho, 1H), 8,58 (s ancho, 1H), 8,42 (d, $J = 7,83$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 3,42$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,19 (dd, $J = 4,65, 7,58$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,21 (q, $J = 6,85$ Hz, 2H), 3,90 - 4,07 (m, 1H), 2,79 (d, $J = 10,27$ Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,08 (t, $J = 10,27$ Hz, 2H), 1,80 - 1,99 (m, 4H), 1,26 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 397,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 66

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-(4-acetilpiperazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 75]



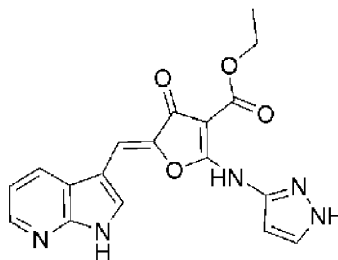
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,37 (s ancho, 1H), 8,38 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 3,42$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,21 (dd, $J = 4,89, 7,82$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,18 (q, $J = 7,34$ Hz, 2H), 3,77 - 3,95 (m, 4H), 3,62 - 3,77 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,25 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 411,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 67

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(3-pirazolil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 76]



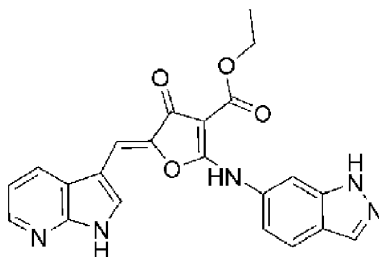
A una solución de 2-[(3-pirazolil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,30 g, 1,3 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa, y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,19 g, 1,3 mmoles) en etanol (6,0 mL), se le añadió L-prolina (0,015 g, 0,13 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,20 g, rend. 35%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 13,07 (s ancho, 1H), 12,34 (s ancho, 1H), 10,46 (s ancho, 1H), 8,27 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 7,91 - 8,20 (m, 2H), 7,08 (dd, $J = 4,65, 7,58$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,47 (s ancho, 1H), 4,26 (q, $J = 6,85$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 366,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 68

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(6-indazolil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 77]



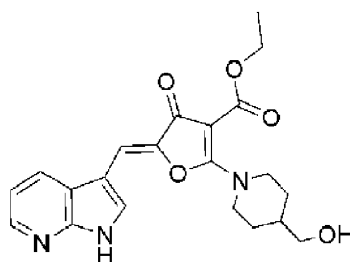
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 67.

- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 13,22 (s ancho, 1H), 12,24 (s ancho, 1H), 10,66 (s ancho, 1H), 8,22 (s ancho, 1H), 8,12 (s ancho, 1H), 7,91 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 7,71 - 7,86 (m, 3H), 7,33 (d, $J = 7,83$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,33 (s ancho, 1H), 4,29 (d, $J = 6,85$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 6,60$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 416,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 69

- 10 **5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[4-(hidroximetil)piperidin]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 78]



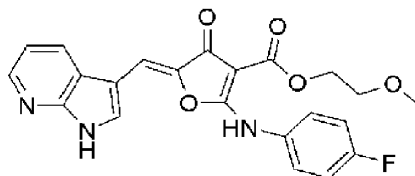
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 67.

- 15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,30 (s ancho, 1H), 8,37 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 7,97 (s ancho, 1H), 7,19 (dd, $J = 4,40, 7,82$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,57 (t, $J = 4,89$ Hz, 1H), 4,08 - 4,32 (m, 4H), 3,22 - 3,40 (m, 4H), 1,70 - 1,95 (m, 3H), 1,37 (q, $J = 11,09$ Hz, 2H), 1,24 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 398,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 70

- 5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo**

[Fórmula Química 79]



20

Primera Etapa

- Una solución de 2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo (0,063 g, 0,25 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Primera etapa utilizando 4-cloroacetoacetato de metilo e isocianato de 4-fluorofenilo, 2-metoxietanol (0,2 mL, 2,5 mmoles) y catalizador con cúmulos de cinc ($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,0048 g, 0,0050 mmoles) en dioxano anhidro (1,0 mL) se agitó con el sintetizador de microondas (Biotage Initiator™) a 120°C durante 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo/acetato de etilo) para proporcionar 2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo en forma de un sólido (0,024 g, rend. 33%).
- 25

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 10,22 (s, 1H), 7,43 - 7,56 (m, 2H), 7,27 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,22 - 4,37 (m, 2H), 3,52 - 3,66 (m, 2H), 3,30 (s, 3H); LCMS (m/z): 295,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Segunda Etapa

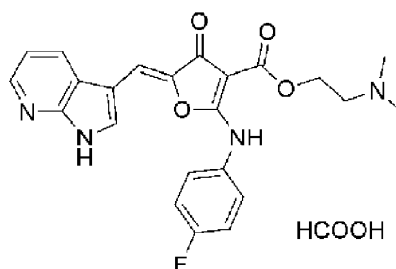
5 A una solución de 2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo (0,023 g, 0,078 mmoles) y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,011 g, 0,078 mmoles) en 2-propanol (1,0 mL), se le añadió L-prolina (0,0018 g, 0,016 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración. El sólido se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,046 g, rend. 14%).

10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,22 (s ancho, 1H), 10,65 (s ancho, 1H), 8,24 (dd, J = 1,25, 4,52 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,52 - 7,63 (m, 2H), 7,35 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 6,89 (dd, J = 4,77, 8,03 Hz, 1H), 6,82 (s ancho, 1H), 4,32 (t, J = 4,77 Hz, 2H), 3,54 - 3,72 (m, 2H), 3,33 (s, 3H); LCMS (m/z): 423,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 71

Formiato de 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo

[Fórmula Química 80]



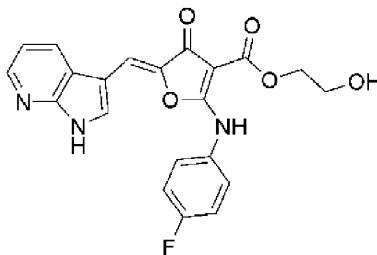
15 En una atmósfera de nitrógeno, una solución de 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo (0,038 g, 0,10 mmoles) que se proporcionó en el Ejemplo 51, 2-(dimetilamino)etanol (0,10 mL, 1,0 mmoles) y catalizador con cúmulos de cinc ($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,0019 g, 0,0020 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (0,9 mL) se agitó con el sintetizador de microondas (Biotage InitiatorTM) a 130°C durante 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,016 g, rend. 36%).

20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,15 (s ancho, 1H), 8,23 (dd, J = 1,38, 4,64 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 5,14, 8,41 Hz, 2H), 7,27 - 7,36 (m, 2H), 6,89 (dd, J = 4,64, 7,91 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,30 (t, J = 5,77 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 5,77 Hz, 2H), 2,41 (s, 6H); LCMS (m/z): 436,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 72

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-hidroxietilo

[Fórmula Química 81]



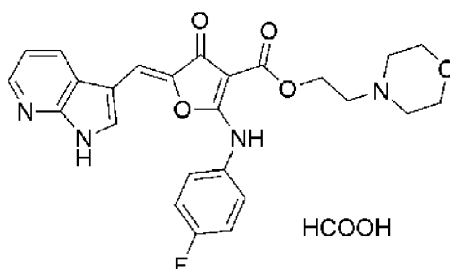
30 En una atmósfera de nitrógeno, una solución del compuesto (0,038 g, 0,10mmoles) del Ejemplo 51, etilenglicol (0,50 mL, 9,0 mmoles) y catalizador con cúmulos de cinc ($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,0019 g, 0,0020 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (0,5 mL) se agitó con el sintetizador de microondas (Biotage InitiatorTM) a 150°C durante 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0040 g, rend. 10%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,24 (s ancho, 1H), 10,52 (s ancho, 1H), 8,21 - 8,28 (m, 1H), 7,96 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 2,40$ Hz, 1H), 7,58 (s ancho, 2H), 7,36 (t, $J = 8,66$ Hz, 2H), 6,80 - 6,94 (m, 2H), 4,90 (s ancho, 1H), 4,22 (t, $J = 5,27$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J = 5,27$ Hz, 2H); LCMS (m/z): 409,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 73

5 Formiato de 5-[(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-morfolinoetilo

[Fórmula Química 82]



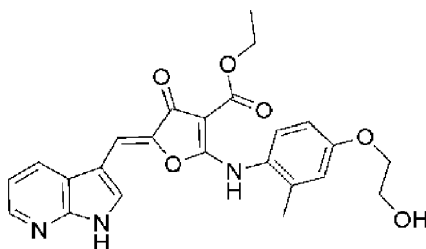
10 En una atmósfera de nitrógeno, una solución del compuesto (0,038 g, 0,10 mmoles) del Ejemplo 51, *N*-(2-hidroxietil)morfolina (0,20 mL, 1,6 mmoles) y catalizador con cúmulos de cinc ($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,0019 g, 0,0020 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (0,8 mL) se agitó con el sintetizador de microondas (Biotage InitiatorTM) a 150°C durante 40 min. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0075 g, rend. 15%).

15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,25 (s ancho, 1H), 8,24 (d, $J = 4,02$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (s ancho, 2H), 7,33 - 7,43 (m, 2H), 6,84 - 6,93 (m, 2H), 4,31 (t, $J = 5,77$ Hz, 2H), 3,47 - 3,58 (m, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,62 - 2,70 (m, 2H), 2,35 - 2,42 (m, 2H); LCMS (m/z): 478,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 74

20 5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-(2-hidroxietoxi)-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 83]



Primera Etapa

25 Una solución de 4-nitro-*m*-cresol (1,4 g, 9,4 mmoles), 2-bromoetanol (1,0 mL, 0,014 moles) y carbonato de potasio (3,3 g, 0,024 moles) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se agitó calentando a 70°C durante 12 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió a agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar 2-(3-metil-4-nitrofenoxi)etanol en forma de un sólido (1,3 g, rend. 70%).

30 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 8,04 (d, $J = 9,08$ Hz, 1H), 7,03 (s ancho, 1H), 6,98 (dd, $J = 2,44, 9,04$ Hz, 1H), 4,92 (t, $J = 5,42$ Hz, 1H), 4,11 (t, $J = 4,80$ Hz, 2H), 3,73 (q, $J = 4,99$ Hz, 2H), 2,55 (s, 3H); LCMS (m/z): 198,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Segunda Etapa

35 En una atmósfera de nitrógeno, el 2-(3-metil-4-nitrofenoxi)etanol (1,0 g, 5,3 mmoles) se disolvió en metanol/tetrahidrofurano (30 mL/30 mL) y se añadió paladio sobre carbono al 10% (0,37 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 h. El paladio sobre carbono se eliminó mediante filtración con Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 4-(2-hidroxietoxi)-2-

metilanilina en forma de un sólido (0,80 g, rend. 90%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 6,57 (s ancho, 1H), 6,52 (s ancho, 2H), 4,74 (t, J = 5,56 Hz, 1H), 4,34 (s ancho, 2H), 3,82 (t, J = 5,16 Hz, 2H), 3,63 (q, J = 5,30 Hz, 2H), 2,02 (s, 3H); LCMS (m/z): 168,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tercera Etapa

- 5 Se añadió gota a gota malonato de dietilo (8,0 mL, 0,052 moles) a una solución de hidruro de sodio (60% p/p en aceite, 4,2 g, 0,11 moles) en tetrahidrofurano anhidro (130 mL) que se enfrió con un baño de hielo. La mezcla se sometió a reflujo durante 7 min. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo, se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (4,2 mL, 0,052 moles) a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 h, a continuación se agitó a 45°C durante 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con cloroformo
- 10 4 veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para proporcionar 2-etoxi-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido (5,0 g, rend. 48%).

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 4,58 - 4,70 (m, 4H), 4,30 (q, J = 7,03 Hz, 2H), 1,53 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,33 (t, J = 7,15 Hz, 3H)

15 Cuarta Etapa

- Una solución de 4-(2-hidroxietoxi)-2-metilanilina (0,69 g, 4,1 mmoles) y 2-etoxi-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,83 g, 4,2 mmoles) en etanol (8,3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y se añadió etanol para precipitar el producto. El producto precipitado se recogió mediante filtración a continuación se secó para proporcionar etilo 2-[[4-(2-hidroxietoxi)-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de en forma de un sólido (0,55 g, rend. 42%).
- 20

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 9,99 (s ancho, 1H), 7,24 (d, J = 7,84 Hz, 1H), 6,89 (s ancho, 1H), 6,80 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 4,83 - 4,91 (m, 1H), 4,56 (s ancho, 2H), 4,20 (q, J = 6,95 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 4,88 Hz, 2H), 3,65 - 3,74 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,24 (t, J = 7,04 Hz, 3H); LCMS (m/z): 322,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Quinta Etapa

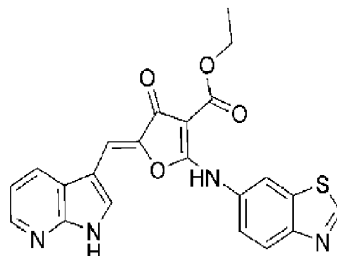
- 25 A una solución de 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,16 g, 1,1 mmoles) y 2-[[4-(2-hidroxietoxi)-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,36 g, 1,1 mmoles) en etanol (11 mL), se le añadió L-prolina (0,022 g, 0,19 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,24 g, rend. 48%).

- 30 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,27 (s ancho, 1H), 10,29 (s ancho, 1H), 8,19 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,75 (s ancho, 1H), 7,68 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 7,03 (s ancho, 1H), 6,94 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 6,72 - 6,86 (m, 2H), 4,97 (t, J = 5,38 Hz, 1H), 4,26 (q, J = 6,85 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 4,65 Hz, 2H), 3,80 (dd, J = 5,14, 9,98 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,09 Hz, 3H); LCMS (m/z): 450,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 75

- 35 **5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 84]



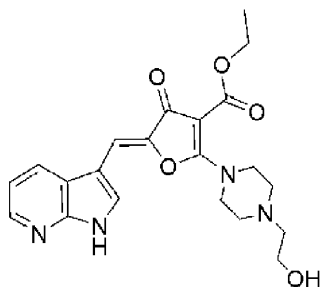
- 40 A una solución de 2-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,070 g, 0,23 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,034 g, 0,23 mmoles) en etanol (6,0 mL), se le añadió L-prolina (0,0030 g, 0,023 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,045 g, rend. 45%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,25 (s ancho, 1H), 10,77 (s ancho, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 3,42$ Hz, 1H), 7,69 - 7,85 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,36 (t, $J = 5,94$ Hz, 1H), 4,16 - 4,47 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 433,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 76

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[4-(2-hidroxietil)piperazinil]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 85]



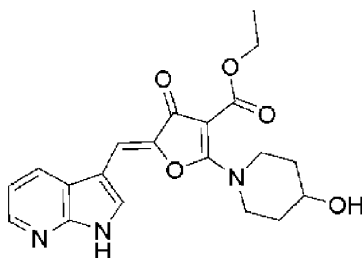
A una solución de 2-[4-(2-hidroxietil)piperazinil]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,35 g, 1,2 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Cuarta etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,18 g, 1,2 mmoles) en etanol (6,0 mL), se le añadió piperidina (0,12 mL, 1,4 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,050 g, rend. 10%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,34 (s ancho, 1H), 8,37 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,20 (dd, $J = 4,89, 7,82$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,50 (s ancho, 1H), 4,16 (q, $J = 7,34$ Hz, 2H), 3,71 - 3,88 (m, 4H), 3,55 (t, $J = 5,87$ Hz, 2H), 2,57 - 2,72 (m, 4H), 2,40 - 2,58 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 413,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 77

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-(4-hidroxipiperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 86]



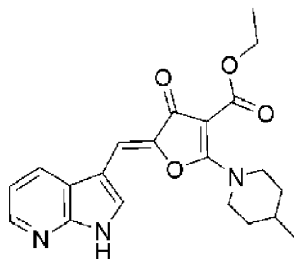
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,30 (s ancho, 1H), 8,37 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 3,42$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,19 (dd, $J = 4,40, 7,83$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,92 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 4,17 (q, $J = 6,85$ Hz, 2H), 3,92 - 4,02 (m, 2H), 3,80 - 3,90 (m, 1H), 3,58 (t, $J = 9,29$ Hz, 2H), 1,94 (d, $J = 3,42$ Hz, 2H), 1,52 - 1,69 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 384,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 78

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-(4-metilpiperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 87]



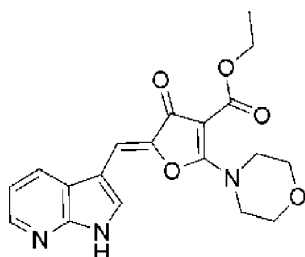
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76.

- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,30 (s ancho, 1H), 8,37 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,19 (dd, $J = 4,40, 7,82$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,08 - 4,29 (m, 4H), 3,22 - 3,40 (m, 2H), 1,68 - 1,92 (m, 3H), 1,28 - 1,42 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H), 0,96 (d, $J = 5,87$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 382,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 79

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-morfolino-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 88]



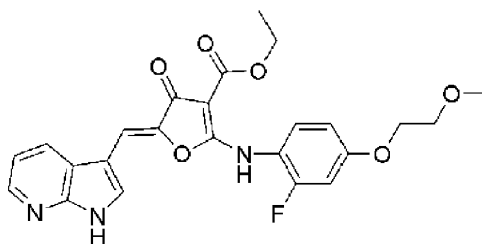
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76.

15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,34 (s ancho, 1H), 8,37 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 3,42$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,20 (dd, $J = 4,40, 7,82$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,16 (q, $J = 7,17$ Hz, 2H), 3,73 - 3,89 (m, 8H), 1,24 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 370,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 80

5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 89]



20 A una solución de 2-[[2-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,011 g, 0,032 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 29, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,0045 g, 0,031 mmoles) en etanol (0,2 mL), se le añadió ácido clorhídrico 2M en etanol (0,016 mL, 0,032 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 4 h. Se enfrió con un
25 baño de hielo, se añadió gota a gota una solución 2M de hidróxido de sodio (0,015 mL, 0,029 mmoles) para neutralizar, y se añadió etanol (1,5 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 30 min adicionales. El producto

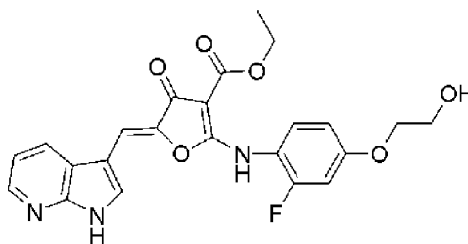
precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol caliente. El sólido se lavó con hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0051 g, rend. 32%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,34 (s ancho, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,21 (dd, $J = 1,38, 4,64$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 7,53$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 2,51$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 9,03$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 2,51, 12,05$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 2,26, 8,78$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,82 (dd, $J = 4,64, 7,91$ Hz, 1H), 4,20 - 4,31 (m, 4H), 3,71 - 3,77 (m, 2H), 3,37 (s ancho, 3H), 1,29 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 467,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 81

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 90]



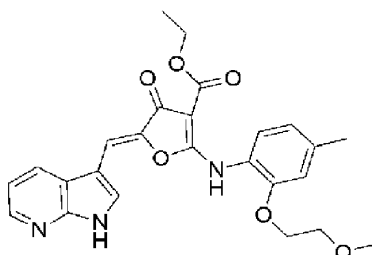
A una solución de 2-[[2-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,017 g, 0,052 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 29, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,0075 g, 0,051 mmoles) en etanol (0,2 mL), se le añadió ácido clorhídrico 2M en etanol (0,052 mL, 0,10 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 8,5 h. Se enfrió con un baño de hielo, se añadió gota a gota una solución 2M de hidróxido de sodio (0,047 mL, 0,094 mmoles) para neutralizar, y se añadió etanol (0,5 mL) y se sometió a reflujo durante 16 min adicionales. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol caliente. El sólido se lavó con hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,014 g, rend. 59%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,14 (s ancho, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,21 (dd, $J = 1,20, 4,80$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 7,20$ Hz, 1H), 7,65 (s ancho, 1H), 7,38 (s ancho, 1H), 6,95 - 7,07 (m, 1H), 6,85 - 6,95 (m, 1H), 6,83 (dd, $J = 4,80, 8,00$ Hz, 1H), 6,64 (s ancho, 1H), 4,96 (t, $J = 5,40$ Hz, 1H), 4,15 - 4,25 (m, 2H), 4,09 (t, $J = 4,80$ Hz, 2H), 3,78 (q, $J = 5,07$ Hz, 2H), 1,26 (t, $J = 7,00$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 453,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 82

5-[(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-(2-metoxietoxi)-4-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 91]



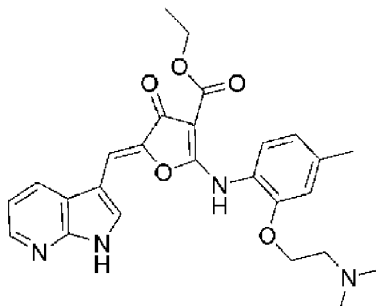
A una solución de 2-[[2-(2-metoxietoxi)-4-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,015 g, 0,045 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 29, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,0067 g, 0,046 mmoles) en etanol (0,2 mL), se le añadió ácido clorhídrico 2M en etanol (0,023 mL, 0,045 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 4 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0090 g, rend. 43%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,29 (s ancho, 1H), 10,30 (s ancho, 1H), 8,25 (dd, $J = 1,38, 4,64$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 7,03$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,84 - 6,95 (m, 3H), 4,26 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 4,09 - 4,17 (m, 2H), 3,53 - 3,60 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 463,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 83

5-[(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-({2-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 92]



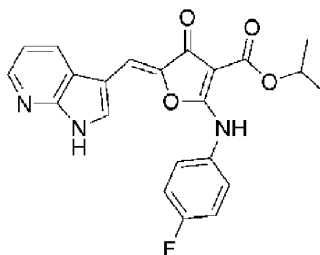
A una solución agitada de 2-({2-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,011 g, 0,030 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 29, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,0044 g, 0,030 mmoles) en etanol (0,2 mL), se le añadió ácido clorhídrico 2M en etanol (0,045 mL, 0,091 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 9 h. Se enfrió con un baño de hielo, se añadió gota a gota una solución 2M de hidróxido de sodio (0,041 mL, 0,082 mmoles) para neutralizar, y se añadió etanol (0,5 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 16 min adicionales. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol caliente. El sólido se lavó con hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,00079 g, rend. 5%).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,27 (s ancho, 1H), 8,24 (d, J = 4,52 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,79 - 7,82 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 7,09 - 7,12 (m, 1H), 6,93 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 6,81 - 6,89 (m, 2H), 4,25 (q, J = 6,94 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 4,64 Hz, 2H), 2,52 - 2,58 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 1,29 (t, J = 7,03 Hz, 3H); LCMS (m/z): 477,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 84

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo

[Fórmula Química 93]



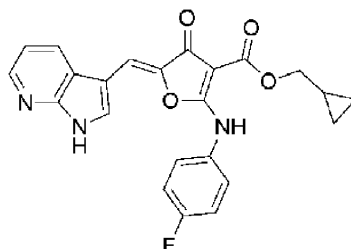
En una atmósfera de nitrógeno, una solución del compuesto (0,039 g, 0,10 mmoles) del Ejemplo 21, 4-dimetilanilina (0,0024 g, 0,020 mmoles) y catalizador con cúmulos de cinc (Zn₄(OCOCF₃)₆O) (0,0012 g, 0,0013 mmoles) en 2-propanol (1,0 mL) y *N,N*-dimetilacetamida (1,0 mL) se agitó con el sintetizador de microondas (Biotage Initiator™) a 150°C durante 1,5 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,011 g, rend. 27%).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,29 (s ancho, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 1,51, 4,77 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 7,56 - 7,70 (m, 2H), 7,28 - 7,44 (m, 2H), 6,80 - 6,98 (m, 2H), 5,08 - 5,17 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,27 Hz, 6H); LCMS (m/z): 408,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 85

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de ciclopropilmetilo

[Fórmula Química 94]



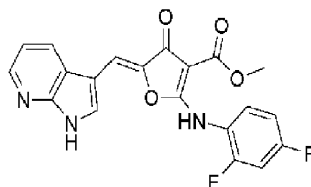
En una atmósfera de nitrógeno, una solución del compuesto (0,038 g, 0,10 mmoles) del Ejemplo 51, ciclopropilcarbinol (0,10 mL, 1,3 mmoles) y catalizador con cúmulos de cinc ($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,0019 g, 0,0020 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (0,9 mL) se agitó con el sintetizador de microondas (Biotage Initiator™) a 150°C durante 30 min. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0080 g, rend. 19%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 12,29 (s ancho, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 3,51$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 2,51$ Hz, 1H), 7,60 - 7,69 (m, 2H), 7,34 - 7,43 (m, 2H), 6,85 - 6,95 (m, 2H), 4,08 (d, $J = 7,03$ Hz, 2H), 1,16 - 1,31 (m, 1H), 0,55 (dd, $J = 1,51, 8,03$ Hz, 2H), 0,36 (d, $J = 5,02$ Hz, 2H); LCMS (m/z): 419,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 86

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(2,4-difluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo

[Fórmula Química 95]



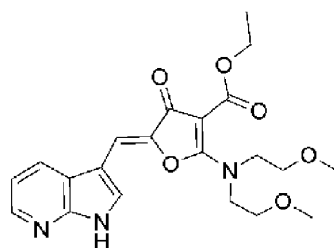
A una solución de 2-[(2,4-difluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo (0,27 g, 1,0 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Primera etapa utilizando 4-cloroacetoacetato de metilo e isocianato de 2,4-difluorofenilo, y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,15 g, 1,0 mmoles) en 2-propanol (5,0 mL), se le añadió L-prolina (0,023 g, 0,20 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 12 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y éter diisopropílico, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,30 g, rend. 75%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 12,32 (s ancho, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,24 (dd, $J = 1,38, 4,64$ Hz, 1H), 7,74 - 7,87 (m, 2H), 7,70 (d, $J = 2,51$ Hz, 1H), 7,54 - 7,63 (m, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,84 (dd, $J = 4,77, 8,03$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H); LCMS (m/z): 397,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 87

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[bis(2-metoxietil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 96]



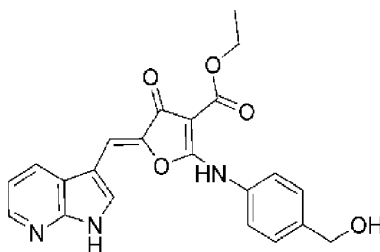
A una solución de 2-[bis(2-metoxietil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,30 g, 1,0 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,15 g, 1,0 mmoles) en etanol (5,0 mL), se le añadió L-prolina (0,023 g, 0,20 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,048 g, rend. 11%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,36 (s ancho, 1H), 8,38 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 4,89$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,19 (dd, $J = 4,65, 8,07$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,16 (q, $J = 6,85$ Hz, 2H), 3,97 (t, $J = 5,14$ Hz, 4H), 3,57 - 3,67 (m, 4H), 3,25 (s, 6H), 1,24 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 416,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 88

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 97]



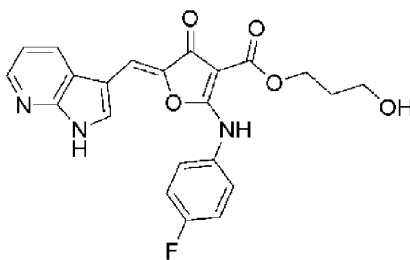
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 87.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,27 (s ancho, 1H), 10,66 (s ancho, 1H), 8,22 (d, $J = 3,42$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 7,79 (s ancho, 1H), 7,42 - 7,55 (m, 4H), 6,86 - 6,94 (m, 1H), 6,84 (s ancho, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 4,62 (d, $J = 4,40$ Hz, 2H), 4,26 (d, $J = 6,85$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 406,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 89

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 3-hidroxipropilo

[Fórmula Química 98]



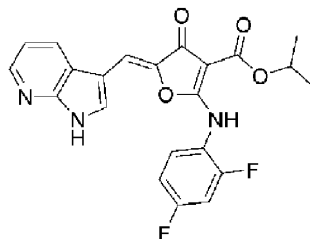
Una solución del compuesto del Ejemplo 51 y catalizador con cúmulos de cinc ($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,0019 g, 0,0020 mmoles) en 1,3-propanodiol (0,5 mL) y N,N-dimetilacetamida (0,5 mL) se agitó a 120°C durante 2 h a continuación a 100°C durante 12 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado se recogió mediante filtración. Se añadió acetato de etilo al producto filtrado, y el precipitado se recogió mediante filtración. Esos precipitados se combinaron a continuación se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0067 g, rend. 16%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,22 (s ancho, 1H), 10,72 (s ancho, 1H), 8,24 (dd, $J = 1,38, 4,64$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 7,03$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 2,51$ Hz, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 2H), 7,35 (t, $J = 8,78$ Hz, 2H), 6,89 (dd, $J = 4,52, 8,03$ Hz, 1H), 6,81 (s ancho, 1H), 4,77 (s ancho, 1H), 4,25 (t, $J = 6,27$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J = 5,77$ Hz, 2H), 1,79 - 1,87 (m, 2H); LCMS (m/z): 423,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 90

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(2,4-difluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo

[Fórmula Química 99]



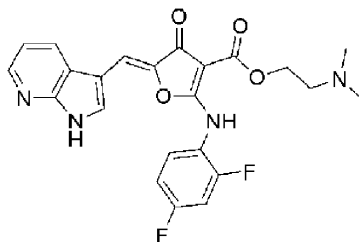
Una solución del compuesto (0,040 g, 0,10 mmoles) del Ejemplo 86 y catalizador con cúmulos de cinc ($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,0012 g, 0,0013 mmoles) en 2-propanol (0,5 mL) se agitó a 95°C durante 4 días. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0061 g, rend. 13%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 12,32 (s ancho, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,24 (dd, $J = 1,51, 4,52$ Hz, 1H), 7,67 - 7,88 (m, 3H), 7,54 - 7,63 (m, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,83 (dd, $J = 4,64, 7,91$ Hz, 1H), 5,10 - 5,18 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 6,27$ Hz, 6H); LCMS (m/z): 426,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 91

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(2,4-difluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo

[Fórmula Química 100]



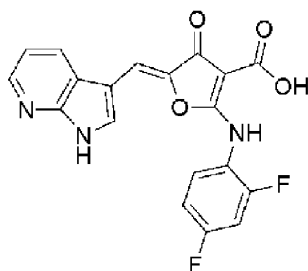
Una solución del compuesto (0,040 g, 0,10 mmoles) del Ejemplo 86, 2-dimetilaminoetanol (0,10 mL, 1,0 mmoles) y catalizador con cúmulos de cinc ($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,0019 g, 0,0020 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (0,9 mL) se agitó a 100°C durante 24 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,010 g, rend. 22%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 11,97 (s ancho, 1H), 8,19 (dd, $J = 1,51, 4,52$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,52 (s ancho, 1H), 7,16 - 7,36 (m, 2H), 7,03 - 7,13 (m, 1H), 6,83 (dd, $J = 4,89, 7,91$ Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,35 (t, $J = 5,27$ Hz, 2H), 3,22 (t, $J = 5,27$ Hz, 2H), 2,67 - 2,87 (m, 6H); LCMS (m/z): 455,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 92

Ácido carboxílico 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(2,4-difluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-

[Fórmula Química 101]



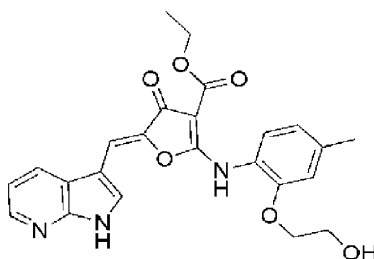
A una solución del compuesto (0,20 g, 0,45 mmoles) del Ejemplo 53 en etanol (2,0 mL), se le añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio al 50% p/v (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 95°C durante 3 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se añadió gota a gota ácido clorhídrico conc. para neutralizar. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y éter diisopropílico, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,19 g, rend. 98%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,36 (s ancho, 1H), 8,25 (dd, $J = 1,51, 4,52$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 7,03$ Hz, 1H), 7,69 - 7,82 (m, 2H), 7,57 (ddd, $J = 2,76, 8,97, 10,35$ Hz, 1H), 7,25 - 7,37 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,85 (dd, $J = 4,77, 8,03$ Hz, 1H); LCMS (m/z): 381,9 $[\text{M-H}]^-$

Ejemplo 93

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-(2-hidroxietoxi)-4-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 102]



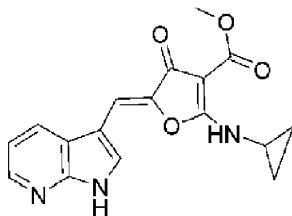
A una solución de 5-[(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(2,4-difluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,017 g, 0,052 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 29, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,0075 g, 0,051 mmoles) en etanol (0,2 mL), se le añadió ácido clorhídrico 2M en etanol (0,052 mL, 0,10 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 8,5 h. Se enfrió con un baño de hielo, se añadió gota a gota una solución 2M de hidróxido de sodio (0,047 mL, 0,094 mmoles) para neutralizar a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0066 g, rend. 28%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,30 (s ancho, 1H), 10,22 (s ancho, 1H), 8,25 (d, $J = 3,51$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,83 (s ancho, 1H), 7,43 - 7,56 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,85 - 6,95 (m, 3H), 4,79 (s ancho, 1H), 4,26 (q, $J = 7,19$ Hz, 2H), 4,06 (t, $J = 5,14$ Hz, 2H), 3,62 (t, $J = 5,20$ Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 449,5 $[\text{M+H}]^+$.

Ejemplo 94

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-(ciclopropilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo

[Fórmula Química 103]



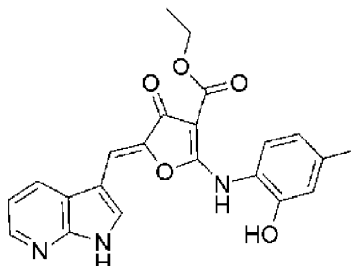
A una solución de 2-(ciclopropilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo (0,50 g, 2,5 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa utilizando malonato de dimetilo, cloruro de cloroacetilo y ciclopropilamina, y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,37 g, 2,5 mmoles) en etanol (6,0 mL), se le añadió L-prolina (0,029 g, 0,25 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con metanol a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,012 g, rend. 30%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,33 (s ancho, 1H), 8,88 (s ancho, 1H), 8,57 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,20 (dd, $J = 4,89, 7,82$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,08 - 3,20 (m, 1H), 0,84 - 1,00 (m, 4H); LCMS (m/z): 326,0 $[\text{M+H}]^+$.

Ejemplo 95

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-hidroxi-4-metilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 104]



5

A una solución de 2-[(2-hidroxi-4-metilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,10 g, 0,36 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Cuarta etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,061 g, 0,42 mmoles) en etanol (2,5 mL), se le añadió ácido clorhídrico 2M en etanol (0,56 mL, 1,1 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 19 h. Se enfrió con un baño de hielo, se añadió gota a gota una solución 2M de hidróxido de sodio (0,49 mL, 0,97 mmoles) para neutralizar, y se añadió etanol (8,0 mL) y la mezcla se sometió a reflujo durante 30 min. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol caliente. El sólido se lavó con hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,027 g, rend. 18%).

10

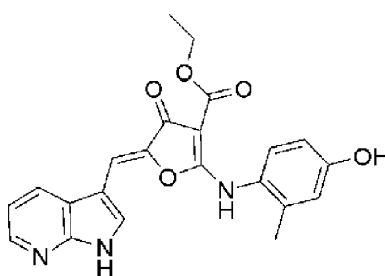
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,32 (s ancho, 1H), 10,21 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,22 - 8,30 (m, 1H), 8,04 (d, $J = 7,53$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 6,84 - 6,94 (m, 3H), 6,77 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 4,27 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,30 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 405,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Ejemplo 96

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-hidroxi-2-metilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 105]



20

A una solución de 2-[(4-hidroxi-2-metilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,10 g, 0,37 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Cuarta etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,063 g, 0,43 mmoles) en etanol (2,5 mL), se le añadió ácido clorhídrico 2M en etanol (0,46 mL, 0,92 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2,5 días. Se enfrió con un baño de hielo, se añadió gota a gota una solución 2M de hidróxido de sodio (0,46 mL, 0,92 mmoles) para neutralizar, y se añadió etanol (11 mL) y la mezcla se sometió a reflujo durante 40 min adicionales. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol caliente. El sólido se lavó con hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,10 g, rend. 70%).

25

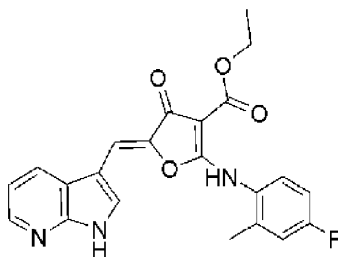
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,27 (s ancho, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,20 (dd, $J = 1,25, 4,52$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 2,51$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,53$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,28$ Hz, 1H), 6,72 - 6,87 (m, 4H), 4,26 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 405,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

Ejemplo 97

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluoro-2-metilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 106]



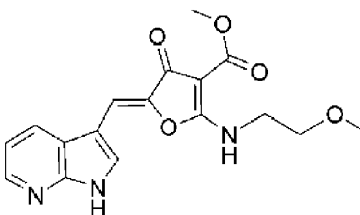
A una solución de 2-[(4-fluoro-2-metilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,30 g, 1,1 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,16 g, 1,1 mmoles) en etanol (7,0 mL), se le añadió L-prolina (0,013 g, 0,10 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 3 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con metanol a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,25 g, rend. 58%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,28 (s ancho, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 7,66 - 7,76 (m, 2H), 7,59 (dd, $J = 5,62, 8,56$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 2,45, 9,78$ Hz, 1H), 7,18 - 7,28 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,78 (dd, $J = 4,89, 7,83$ Hz, 1H), 4,27 (q, $J = 7,01$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,30 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 408,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 98

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-metoxietil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo

[Fórmula Química 107]



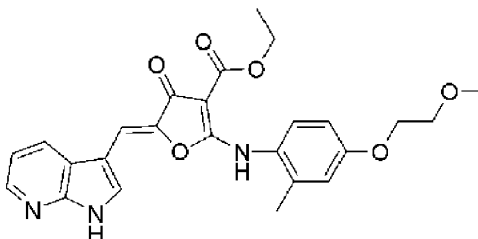
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 97.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,36 (s ancho, 1H), 8,94 (s ancho, 1H), 8,44 (d, $J = 7,83$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,19 (dd, $J = 4,40, 7,82$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,76 - 3,84 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,62 (t, $J = 5,14$ Hz, 2H), 3,31 (s ancho, 3H); LCMS (m/z): 344,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 99

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 108]



Primera Etapa

A una solución de 2-[(4-hidroxi-2-metilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,10 g, 0,36 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Cuarta etapa, 2-metoxietanol (0,051 mL, 0,65 mmoles) y trifetilfosfina (0,19 g, 0,72 mmoles) en diclorometano (2,0 mL) que se enfrió

con un baño de hielo, se le añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo 2,2M (40% en tolueno, 0,33 mL, 0,73 mmoles), a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución 1M de hidróxido de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 2-[[4-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo en forma de un aceite (0,30 g, sustancia bruta).

Segunda Etapa

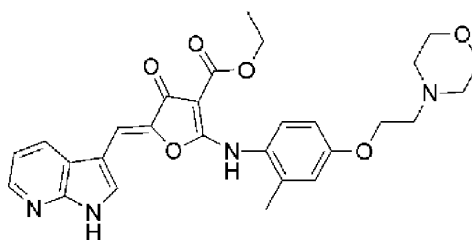
A una solución de 2-[[4-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,12 g, 0,36 mmoles, sustancia bruta) que se proporcionó en la etapa previa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,043 g, 0,30 mmoles) en etanol (4,0 mL), se le añadió ácido clorhídrico 2M en etanol (0,30 mL, 0,60 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Se enfrió con un baño de hielo, se añadió gota a gota una solución 2M de hidróxido de sodio (0,30 mL, 0,60 mmoles) para neutralizar, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se suspendió en cloroformo, a continuación el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, etanol y hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,028 g, rend. 12%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 11,78 (s ancho, 1H), 8,13 (d, $J = 3,51$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,53$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,77 - 6,90 (m, 3H), 6,72 (d, $J = 8,28$ Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,05 - 4,14 (m, 2H), 3,66 - 3,74 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,28 - 3,35 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,22 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 464,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 100

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-metil-4-(2-morfolinoetoxi)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 109]



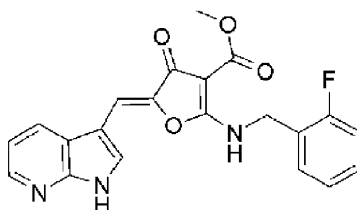
A una solución agitada de 2-[[2-metil-4-[2-(*N*-morfolino)etoxi]fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,14 g, 0,36 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 99, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,038 g, 0,26 mmoles) en etanol (4,0 mL), se le añadió ácido clorhídrico 2M en etanol (0,60 mL, 1,2 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. Se enfrió con un baño de hielo, se añadió gota a gota una solución 2M de hidróxido de sodio (0,57 mL, 1,1 mmoles) para neutralizar y se sometió a reflujo durante 10 min adicionales. A continuación el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y acetato de etilo a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,010 g, rend. 5%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,28 (s ancho, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,19 (dd, $J = 1,26, 4,52$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H), 7,05 (s ancho, 1H), 6,95 (d, $J = 8,28$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,74 (dd, $J = 4,77, 7,78$ Hz, 1H), 4,27 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 4,15 - 4,23 (m, 2H), 3,58 - 3,68 (m, 4H), 2,74 - 2,82 (m, 2H), 2,50 - 2,60 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,30 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 519,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 101

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-fluorobencil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo

[Fórmula Química 110]



A una solución de 2-[(2-fluorobencil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo (0,35 g, 1,5 mmoles) que

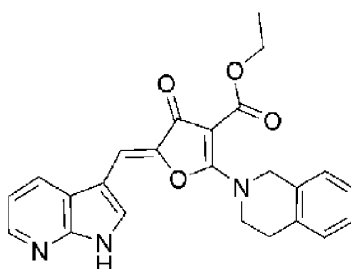
se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa utilizando malonato de dimetilo, cloruro de cloroacetilo y 2-fluorobencilamina, y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,22 g, 1,5 mmoles) en etanol (10 mL), se le añadió L-prolina (0,018 g, 0,15 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 3 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con metanol a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,13 g, rend. 24%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,36 (s ancho, 1H), 9,49 (s ancho, 1H), 8,28 (s ancho, 2H), 7,86 (s ancho, 1H), 7,16 - 7,53 (m, 4H), 7,07 (s ancho, 1H), 6,90 (s ancho, 1H), 4,91 (s ancho, 2H), 3,73 (s ancho, 3H); LCMS (m/z): 394,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 102

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 111]



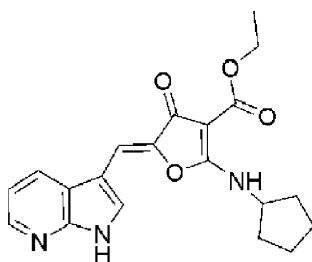
A una solución de 2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,15 g, 0,60 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,091 g, 0,60 mmoles) en etanol (5,0 mL), se le añadió L-prolina (0,0070 g, 0,060 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 3 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con metanol a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,037 g, rend. 14%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,36 (s ancho, 1H), 8,42 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,17 - 7,37 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 4,98 (s ancho, 2H), 4,21 (q, $J = 6,85$ Hz, 2H), 3,97 (s ancho, 2H), 3,09 (t, $J = 5,62$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 416,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 103

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-(ciclopentilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 112]



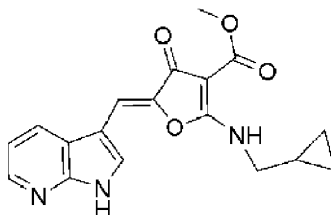
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 102.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,32 (s ancho, 1H), 8,53 (s ancho, 1H), 8,42 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,20 (dd, $J = 4,40, 7,83$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,50 (s ancho, 1H), 4,21 (q, $J = 6,85$ Hz, 2H), 2,02 - 2,15 (m, 2H), 1,57 - 1,71 (m, 6H), 1,26 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 368,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 104

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo

[Fórmula Química 113]



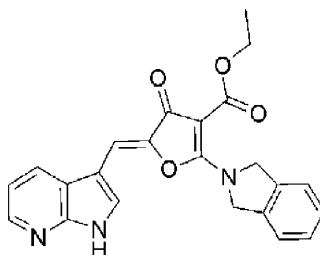
A una solución de 2-[(ciclopropilmetil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo (0,30 g, 1,4 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa utilizando malonato de dimetilo, cloruro de cloroacetilo y ciclopropilmetilamina, y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,21 g, 1,4 mmoles) en etanol (10 mL), se le añadió L-prolina (0,016 g, 0,14 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 3 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con metanol a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,065 g, rend. 14%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,33 (s ancho, 1H), 9,08 (s ancho, 1H), 8,42 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 3,42$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,19 (dd, $J = 4,40, 7,34$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,52 (d, $J = 6,36$ Hz, 2H), 1,23 (s ancho, 1H), 0,52 (d, $J = 7,34$ Hz, 2H), 0,37 (d, $J = 3,91$ Hz, 2H); LCMS (m/z): 340,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 105

5-[(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-isoindolinil-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 114]



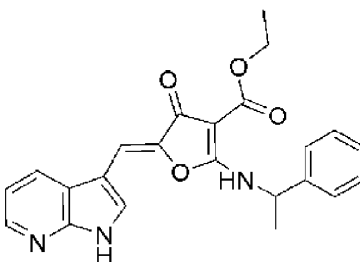
A una solución de 2-isoindolinil-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,20 g, 0,70 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,11 g, 0,70 mmoles) en etanol (10 mL), se le añadió L-prolina (0,0080 g, 0,070 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 3 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con metanol a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,080 g, rend. 27%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,39 (s ancho, 1H), 8,44 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,43 - 7,53 (m, 2H), 7,33 - 7,43 (m, 2H), 7,23 (dd, $J = 4,89, 7,82$ Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,37 (s ancho, 2H), 5,17 (s ancho, 2H), 4,23 (q, $J = 7,34$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 402,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 106

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-[(1-feniletil)amino]-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 115]



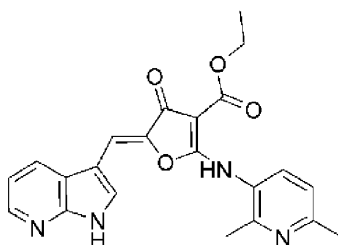
A una solución de 4-oxo-2-[(1-feniletil)amino]-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,40 g, 1,5 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,21 g, 1,5 mmoles) en etanol (20 mL), se le añadió L-prolina (0,017 g, 0,15 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 3 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con metanol a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,20 g, rend. 34%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,35 (s ancho, 1H), 8,97 (s ancho, 1H), 8,25 - 8,34 (m, 2H), 7,82 (s ancho, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 2H), 7,38 - 7,45 (m, 2H), 7,24 - 7,33 (m, 1H), 7,12 - 7,19 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,41 (s ancho, 1H), 4,24 (q, J = 6,68 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 6,36 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 6,85 Hz, 3H); LCMS (m/z): 403,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 107

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[3-(2,6-dimetilpiridinil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 116]



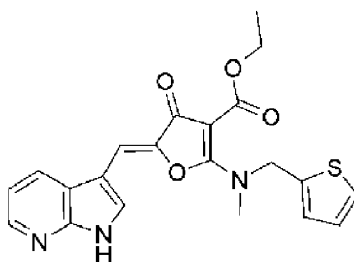
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 106.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,27 (s ancho, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,21 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,64 - 7,76 (m, 2H), 7,27 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,74 (dd, J = 4,65, 7,58 Hz, 1H), 4,26 (q, J = 7,17 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,09 Hz, 3H); LCMS (m/z): 405,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 108

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[*N*-metil-*N*-(2-tienilmetil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 117]



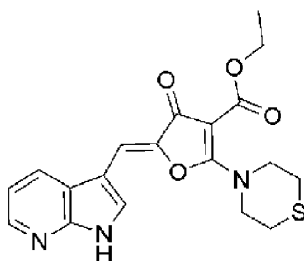
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 106.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,33 (s ancho, 1H), 8,37 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,53 (d, J = 4,89 Hz, 1H), 7,14 - 7,23 (m, 2H), 7,01 - 7,07 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,18 (q, J = 7,34 Hz, 2H), 3,26 (s ancho, 3H), 1,23 (t, J = 7,09 Hz, 3H); LCMS (m/z): 409,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 109

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-tiomorfolino-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 118]



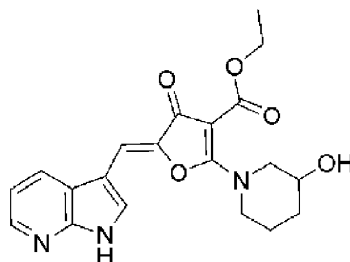
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 106.

5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,33 (s ancho, 1H), 8,27 - 8,45 (m, 2H), 7,94 - 8,04 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 4,65, 7,58 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,17 (q, J = 6,85 Hz, 2H), 4,02 (s ancho, 4H), 2,89 (s ancho, 4H), 1,25 (t, J = 7,09 Hz, 3H); LCMS (m/z): 386,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 110

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-(3-hidroxipiperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 119]



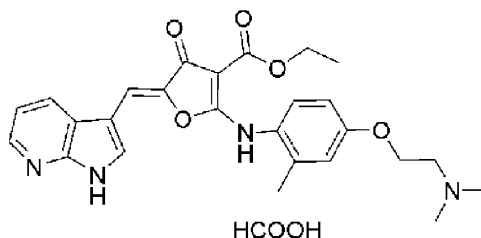
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 106.

10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,32 (s ancho, 1H), 8,39 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,93 - 8,00 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 4,40, 7,83 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,11 (s ancho, 1H), 4,17 (q, J = 6,85 Hz, 2H), 3,85 - 3,94 (m, 1H), 3,72 - 3,84 (m, 2H), 3,54 - 3,65 (m, 1H), 3,41 - 3,53 (m, 1H), 1,83 - 2,02 (m, 2H), 1,51 - 1,69 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,09 Hz, 3H); LCMS (m/z): 384,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 111

Formiato de 5-[(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-({4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 120]



25 A una solución de 2-({4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,070 g, 0,20 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Cuarta etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,029 g, 0,20 mmoles) en etanol (2,0 mL), se le añadió piperidina (0,020 mL, 0,20 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 5 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración a continuación se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,016 g, rend. 16%).

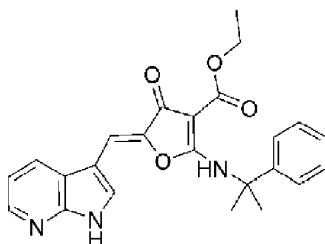
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,28 (s ancho, 1H), 10,53 (s ancho, 1H), 8,18 (dd, J = 1,63, 4,64 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H),

7,76 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 3,01 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 2,89, 8,66 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,75 (dd, J = 4,77, 8,03 Hz, 1H), 4,26 (q, J = 7,03 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 5,77 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 5,65 Hz, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,03 Hz, 3H); LCMS (m/z): 477,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 112

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-[(2-fenil-2-propinil)amino]-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 121]



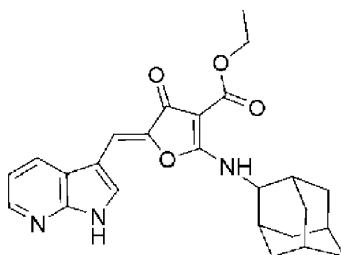
10 A una solución de 4-oxo-2-[(2-fenil-2-propinil)amino]-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,40 g, 1,4 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,20 g, 1,4 mmoles) en etanol (10 mL), se le añadió L-prolina (0,016 g, 0,14 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 3 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con metanol a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,15 g, rend. 26%).

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) 12,22 (s ancho, 1H), 8,92 (s ancho, 1H), 8,25 (d, J = 3,42 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,34 Hz, 2H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,23 - 7,33 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 4,65, 7,09 Hz, 1H), 6,90 (s ancho, 1H), 6,78 (s ancho, 1H), 4,27 (q, J = 6,52 Hz, 2H), 1,85 (s ancho, 6H), 1,29 (t, J = 6,85 Hz, 3H); LCMS (m/z): 418,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 113

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-(2-adamantilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 122]



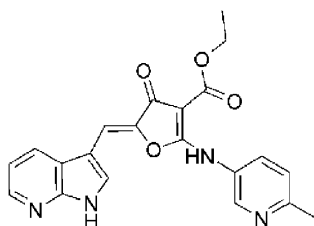
20 El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 112.

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) 12,37 (s ancho, 1H), 8,71 (d, J = 6,85 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 4,89, 7,83 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,30 - 4,40 (m, 1H), 4,24 (q, J = 7,01 Hz, 2H), 2,10 - 2,19 (m, 2H), 1,81 - 1,99 (m, 8H), 1,67 - 1,80 (m, 4H), 1,27 (t, J = 7,09 Hz, 3H); LCMS (m/z): 433,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 114

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[3-(6-metilpiridinil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 123]



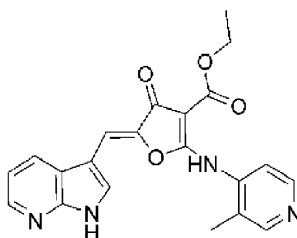
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 112.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,23 (s ancho, 1H), 8,41 - 8,61 (m, 2H), 8,25 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 8,02 (s ancho, 1H), 7,79 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 7,50 (s ancho, 1H), 6,89 - 7,00 (m, 1H), 6,78 - 6,89 (m, 1H), 4,08 - 4,28 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,18 - 1,30 (m, 3H); LCMS (m/z): 391,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 115

5-[(1H-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[4-(3-metilpiridinil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 124]



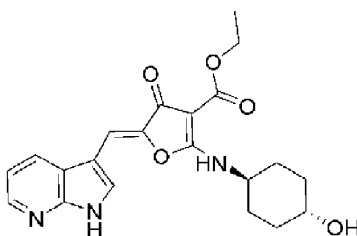
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 112.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,23 (s ancho, 1H), 8,41 - 8,61 (m, 2H), 8,25 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 8,02 (s ancho, 1H), 7,79 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 7,50 (s ancho, 1H), 6,89 - 7,00 (m, 1H), 6,83 (s ancho, 1H), 4,19 (s ancho, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,24 (s ancho, 3H); LCMS (m/z): 391,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 116

5-[(1H-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 125]



A una solución de 2-[(*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,30 g, 1,1 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,16 g, 1,1 mmoles) en etanol (20 mL), se le añadió L-prolina (0,013 g, 0,11 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con metanol a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,14 g, rend. 40%).

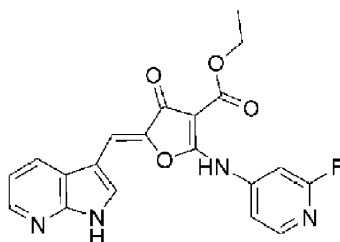
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,36 (s ancho, 1H), 8,39 - 8,54 (m, 2H), 8,33 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 4,89, 7,83 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,69 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 7,34 Hz, 2H), 3,97 (s ancho, 1H), 3,41

- 3,53 (m, 1H), 1,86 - 2,03 (m, 4H), 1,61 - 1,76 (m, 2H), 1,29 - 1,42 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,09 Hz, 3H); LCMS (m/z): 398,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 117

5 **5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[4-(2-fluoropiridinil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 126]



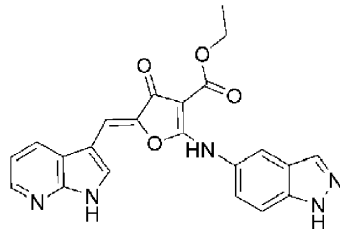
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 116.

10 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,44 (s ancho, 1H), 10,86 (s ancho, 1H), 8,30 (d, J = 5,38 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,38 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,00 - 7,09 (m, 2H), 4,29 (q, J = 7,01 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,09 Hz, 3H); LCMS (m/z): 395,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 118

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(5-indazolil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 127]



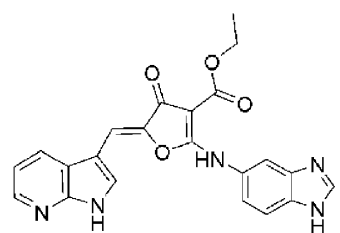
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 116.

20 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 13,36 (s, 1H), 12,25 (s ancho, 1H), 10,62 (s ancho, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 7,63 - 7,72 (m, 2H), 7,52 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,12 - 6,27 (m, 1H), 4,28 (q, J = 7,01 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 6,85 Hz, 3H); LCMS (m/z): 416,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 119

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(5-benzimidazolil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 128]



25 A una solución de 2-[(5-benzimidazolil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,30 g, 1,0 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Cuarta etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,15 g, 1,0 mmoles) en etanol (5,0 mL), se le añadió piperidina (0,20 mL, 3,1 mmoles) a

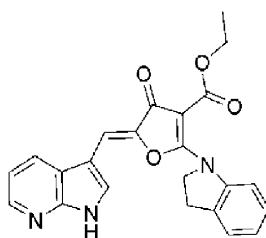
temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con metanol a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,015 g, rend. 4%).

5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,28 (s ancho, 1H), 10,82 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 7,59 - 7,89 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,53 (dd, $J = 4,89$, 7,34 Hz, 1H), 4,30 (q, $J = 7,34$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 416,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 120

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-indolinil-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 129]



10 Primera Etapa

A una solución de *terc*-butoxido de potasio (0,56 g, 5,0 mmoles) en tetrahidrofurano (5,0 mL) que se enfrió con un baño de hielo, se le añadió gota a gota una solución de indolina (0,36 g, 3,0 mmoles) en tetrahidrofurano (5,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación la mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo, se añadió gota a gota una solución de 2-etoxi-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,50 g, 2,5 mmoles) que se proporcionó en el Ejemplo 74, Tercera etapa disuelto en tetrahidrofurano (5,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h adicionales. La mezcla de reacción se vertió a agua helada, se extrajo con acetato de etilo 3 veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. Se eluyó con hexano/acetato de etilo para proporcionar 2-indolinil-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de en forma de un sólido (0,095 g, rend. 8%).

20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 7,49 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 7,60$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 7,46$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J = 7,46$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,05 - 4,20 (m, 4H), 3,20 (t, $J = 8,12$ Hz, 2H), 1,21 (t, $J = 7,08$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 274,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Segunda Etapa

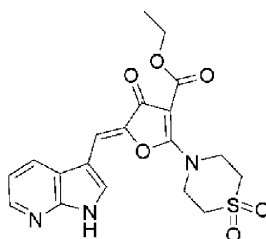
25 A una solución de 2-indolinil-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato (0,090 g, 0,32 mmoles) y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,048 g, 0,32 mmoles) en etanol (5,0 mL), se le añadió L-prolina (0,0040 g, 0,030 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,076 g, rend. 58%).

30 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,40 (s ancho, 1H), 8,36 (d, $J = 6,85$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,56 - 7,63 (m, 1H), 7,44 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,58$ Hz, 1H), 7,21 - 7,27 (m, 1H), 7,12 (dd, $J = 4,89$, 7,83 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,26 (t, $J = 7,82$ Hz, 2H), 4,19 (q, $J = 7,17$ Hz, 2H), 3,24 - 3,28 (m, 2H), 1,22 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 402,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 121

35 5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 130]



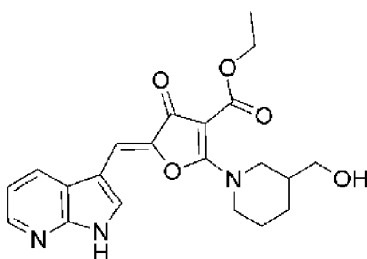
A una solución de 2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,027 g, 0,092 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Cuarta etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,014 g, 0,092 mmoles) en etanol (0,5 mL), se le añadió piperidina (0,00092 mL, 0,0093 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol caliente. El sólido se lavó con hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,037 g, rend. 47%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,40 (s ancho, 1H), 8,38 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 1,51, 4,77 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 4,64, 7,91 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,12 - 4,25 (m, 6H), 3,47 - 3,55 (m, 4H), 1,25 (t, J = 7,03 Hz, 3H); LCMS (m/z): 418,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 122

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[3-(hidroximetil)piperidin]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 131]



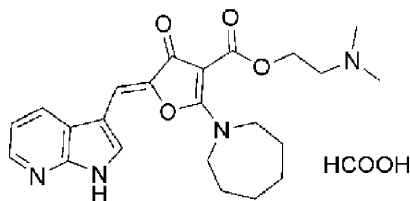
A una solución de 2-[(3-hidroximetil)piperidin]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,30 g, 1,0 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Cuarta etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,16 g, 1,0 mmoles) en etanol (5,0 mL), se le añadió L-prolina (0,0040 g, 0,030 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,045 g, rend. 10%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,33 (s ancho, 1H), 8,38 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 4,89, 7,82 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,72 (s ancho, 1H), 4,12 - 4,24 (m, 2H), 3,24 - 3,50 (m, 4H), 3,17 (t, J = 11,74 Hz, 2H), 1,74 - 1,91 (m, 2H), 1,60 - 1,72 (m, 2H), 1,29 - 1,41 (m, 1H), 1,24 (t, J = 6,85 Hz, 3H); LCMS (m/z): 398,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 123

Formiato de 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-azepinil-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo

[Fórmula Química 132]



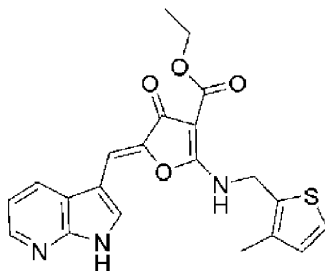
Una solución del compuesto (0,052 g, 0,14 mmoles) del Ejemplo 63, 2-dimetilaminoetanol (0,14 mL, 1,4 mmoles), catalizador con cúmulos de cinc ($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,0019 g, 0,0020 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0,0049 g, 0,040 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (1,0 mL) se agitó con el sintetizador de microondas (Biotage Initiator™) a 150°C durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,018 g, rend. 24%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,31 (s ancho, 1H), 8,39 (dd, J = 1,25, 7,78 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 1,38, 4,64 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 4,77, 7,78 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,22 (t, J = 5,77 Hz, 2H), 3,72 - 3,92 (m, 4H), 2,54 - 2,60 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,78 - 1,90 (m, 4H), 1,52 - 1,63 (m, 4H); LCMS (m/z): 425,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 124

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-(3-metiltienil)metil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 133]



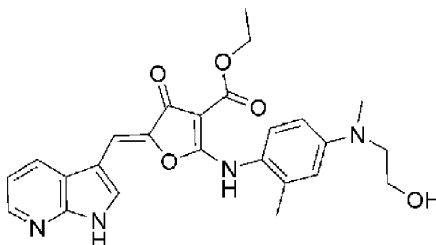
A una solución de 2-[[2-(3-metiltienil)metil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,38 g, 1,4 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Cuarta etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,20 g, 1,4 mmoles) en etanol (4,0 mL), se le añadió piperidina (0,014 mL, 0,14 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 5 días. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol caliente. El sólido se lavó con hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,12 g, rend. 21%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,38 (s ancho, 1H), 9,47 (t, J = 6,27 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 1,38, 4,64 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5,02 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 4,64, 7,91 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,88 (d, J = 5,02 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 6,27 Hz, 2H), 4,22 (q, J = 7,03 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,03 Hz, 3H); LCMS (m/z): 410,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 125

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-[(2-hidroxi-etil)-*N*-metilamino]-2-metilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 134]



Primera Etapa

Una solución de 5-fluoro-2-nitrotolueno (1,5 g, 9,6 mmoles), *N*-metiletanolamina (0,90 mL, 0,012 moles) y trietilamina (1,6 mL, 0,012 moles) en *N*-metil-2-pirrolidona (15 mL) se agitó a 60°C durante 12 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió a agua helada, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-[(3-metil-4-nitrofenil)-*N*-metilamino]etanol en forma de un sólido (2,0 g, rend. 98%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 7,99 (d, J = 9,32 Hz, 1H), 6,58 - 6,71 (m, 2H), 4,78 (t, J = 5,22 Hz, 1H), 3,46 - 3,63 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,56 (s, 3H); LCMS (m/z): 211,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Segunda Etapa

Se disolvió 2-[(3-metil-4-nitrofenil)-*N*-metilamino]etanol (0,70 g, 3,3 mmoles) en etanol (10 mL) y se añadió paladio sobre carbono al 10% (0,050 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h. El paladio sobre carbono se eliminó mediante filtración con Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 2-[(4-amino-3-metilfenil)-*N*-metilamino]etanol en forma de un sólido (0,58 g, rend. 97%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 6,49 (d, J = 8,44 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 2,60 Hz, 1H), 6,38 (q, J = 6,13 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 5,38 Hz, 1H), 4,12 (s ancho, 2H), 3,48 (dd, J = 6,38, 12,00 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 6,58 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); LCMS (m/z): 181,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tercera Etapa

Una solución de 2-etoxi-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,70 g, 3,5 mmoles) que se proporcionó en el

Ejemplo 74, Tercera etapa y 2-[(4-amino-3-metilfenil)-N-metilamino]etanol (0,60 g, 3,5 mmoles) en etanol (8,3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y se añadió etanol para precipitar el producto. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol a continuación se secó para proporcionar 2-[(4-[(2-hidroxietil)-N-metilamino]-2-metilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato en forma de un sólido (0,60 g, rend. 60%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 9,86 (s ancho, 1H), 7,12 (d, J = 8,76 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,60 Hz, 1H), 5,54 (dd, J = 2,74, 8,80 Hz, 1H), 4,65 (s ancho, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,20 (q, J = 7,06 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 6,22 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); LCMS (m/z): 335,0 [M+H] $^+$.

Cuarta Etapa

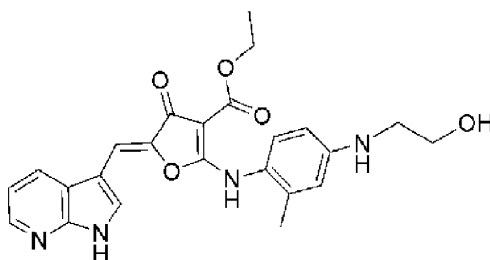
A una solución de 2-[(4-[(2-hidroxietil)-N-metilamino]-2-metilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato (0,20 g, 0,60 mmoles) y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,097 g, 0,60 mmoles) en etanol (11 mL), se le añadió piperidina (0,10 mL, 1,0 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,055 g, rend. 19%).

RMN ^1H DMSO- d_6 δ (ppm) 12,22 (s ancho, 1H), 10,12 (s ancho, 1H), 8,15 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 7,77 (s ancho, 1H), 7,68 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,67 - 6,73 (m, 2H), 6,63 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 4,69 (t, J = 5,14 Hz, 1H), 4,23 (q, J = 6,85 Hz, 2H), 3,55 - 3,63 (m, 2H), 3,43 - 3,50 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,26 (t, J = 6,85 Hz, 3H); LCMS (m/z): 463,2 [M+H] $^+$.

Ejemplo 126

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-[(2-hidroxietil)amino]-2-metilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 135]



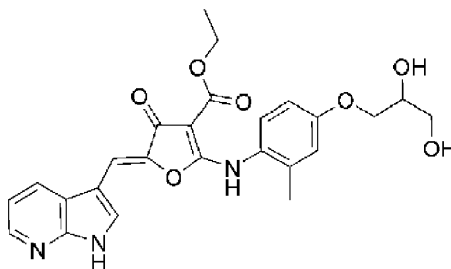
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 125.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,25 (s ancho, 1H), 10,11 (s 1H), 8,18 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 7,81 - 7,87 (m, 1H), 7,70 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 6,75 - 6,87 (m, 2H), 6,53 - 6,67 (m, 2H), 5,85 (t, J = 5,38 Hz, 1H), 4,75 (t, J = 5,38 Hz, 1H), 4,26 (q, J = 6,85 Hz, 2H), 3,63 (q, J = 5,87 Hz, 2H), 3,20 (q, J = 5,71 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,09 Hz, 3H); LCMS (m/z): 449,2 [M+H] $^+$.

Ejemplo 127

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-(2,3-dihidroxipropoxi)-2-metilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 136]



A una solución agitada de 2-[(4-(2,3-dihidroxipropoxi)-2-metilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,17 g, 0,50 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Primera etapa a Cuarta etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,070 g, 0,50 mmoles) en etanol (5,0 mL), se le añadió

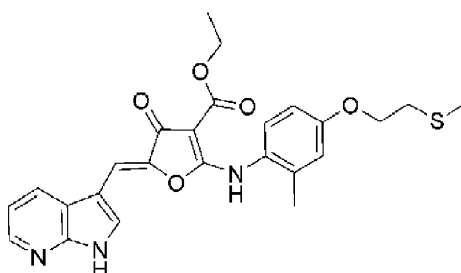
piperidina (0,10 mL, 1,0 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,054 g, rend. 23%).

- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,28 (s ancho, 1H), 10,30 (s ancho, 1H), 8,18 (d, $J = 2,93$ Hz, 1H), 7,78 (s ancho, 1H), 7,64 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 7,03 (s ancho, 1H), 6,94 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,70 - 6,79 (m, 1H), 5,06 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 4,76 (t, $J = 5,04$ Hz, 1H), 4,20 - 4,32 (m, 2H), 4,05 - 4,15 (m, 1H), 3,93 - 4,02 (m, 1H), 3,83 - 3,92 (m, 1H), 3,47 - 3,57 (m, 2H), 2,22 (s ancho, 3H), 1,29 (t, $J = 6,60$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 480,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 128

- 10 **5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-({2-metil-4-[2-(metiltio)etoxi]fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 137]



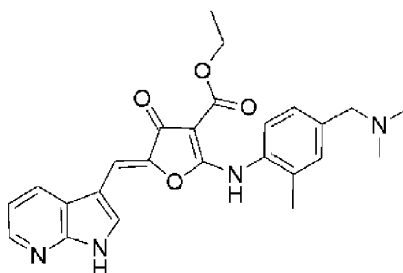
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127.

- 15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,28 (s ancho, 1H), 10,30 (s ancho, 1H), 8,19 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,05 (s ancho, 1H), 6,95 (dd, $J = 2,69, 8,56$ Hz, 1H), 6,82 (s ancho, 1H), 6,76 (dd, $J = 4,40, 7,83$ Hz, 1H), 4,21 - 4,32 (m, 4H), 2,94 (t, $J = 6,36$ Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 480,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 129

- 20 **5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-({4-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 138]



Primera Etapa

- 25 Una solución de bromuro 3-metil-4-nitrobencilo (1,0 g, 4,3 mmoles), dimetilamina anhidra (0,34 mL, 5,1 mmoles) y carbonato de potasio (1,5 g, 0,011 moles) en *N,N*-dimetilformamida (4,5 mL) se agitó a 70°C durante 12 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió a agua helada, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar *N,N*-dimetil-1-(3-metil-4-nitrofenil)metanamina en forma de aceite (0,80 g, rend. 95%).

- 30 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 7,65 (d, $J = 8,32$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 8,36$ Hz, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,15 (s, 6H); LCMS (m/z): 195,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Segunda Etapa

Se disolvió *N,N*-dimetil-1-(3-metil-4-nitrofenil)metanamina (0,80 g, 4,1 mmoles) en etanol (5,0 mL) y se añadió

paladio sobre carbono al 10% (0,18 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h. El paladio sobre carbono se eliminó mediante filtración con Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 4-[(dimetilamino)metil]-2-metilanilina (0,65 g, rend. 96%).

- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 6,81 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 7,92$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 7,96$ Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,07 (s, 6H), 2,02 (s, 3H).

Tercera Etapa

- 10 Una solución de 2-etoxi-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,47 g, 2,3 mmoles) que se proporcionó en el Ejemplo 74, Tercera etapa y 4-[(dimetilamino)metil]-2-metilanilina (0,35 g, 2,1 mmoles) en etanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y se añadió etanol para precipitar el producto. El producto precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 2-({4-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,26 g, sustancia bruta) en forma de un sólido.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 10,18 (s ancho, 1H), 7,48 (d, $J = 6,96$ Hz, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,23 (q, $J = 7,04$ Hz, 2H), 2,40 - 2,60 (m, 9H), 1,26 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 319,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Cuarta Etapa

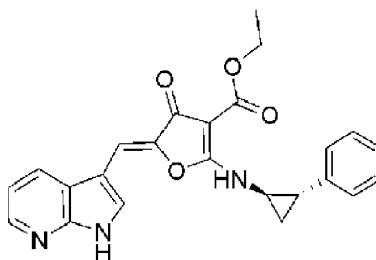
- 20 A una solución de 2-({4-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,26 g, 0,82 mmoles) y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,12 g, 0,82 mmoles) en etanol (5,0 mL), se le añadió piperidina (0,16 mL, 1,6 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,015 g, rend. 4%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,26 (s ancho, 1H), 8,20 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 7,83$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,79 (dd, $J = 4,89, 7,82$ Hz, 1H), 4,26 (q, $J = 7,17$ Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,22 - 2,29 (m, 9H), 1,29 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 447,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Ejemplo 130

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 139]



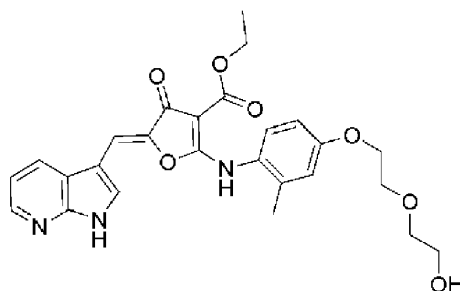
- 30 A una solución de 4-oxo-2-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de (etilo 0,090 g, 0,31 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Cuarta etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,045 g, 0,30 mmoles) en etanol (5,0 mL), se le añadió L-prolina (0,0035 g, 0,031 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida a continuación el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,018 g, rend. 14%).

- 35 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,11 (s ancho, 1H), 9,10 (s ancho, 1H), 8,41 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,19 - 7,27 (m, 3H), 7,03 (dd, $J = 4,40, 7,82$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,21 (q, $J = 6,85$ Hz, 2H), 3,40 - 3,48 (m, 1H), 2,88 - 3,10 (m, 1H), 1,63 - 1,72 (m, 1H), 1,35 - 1,43 (m, 1H), 1,26 (t, $J = 7,08$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 415,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 131

- 40 **5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-({4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 140]



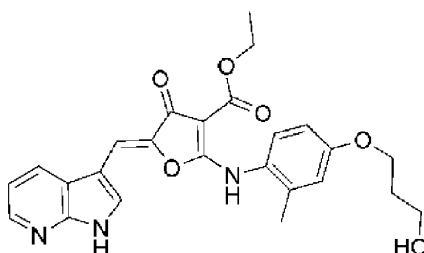
A una solución de 2-({4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-2-metilfenil]amino}-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,15 g, 0,50 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Primera etapa a Cuarta etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,070 g, 0,50 mmoles) en etanol (10 mL), se le añadió L-prolina (0,010 g, 0,087 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título (0,031 g, rend. 15%) en forma de un sólido.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,28 (s ancho, 1H), 10,29 (s ancho, 1H), 8,20 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 7,75 (s ancho, 1H), 7,68 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,05 (s ancho, 1H), 6,95 (dd, $J = 2,40, 8,60$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,77 (dd, $J = 4,40, 7,83$ Hz, 1H), 4,64 - 4,70 (m, 1H), 4,26 (q, $J = 6,85$ Hz, 2H), 4,17 - 4,23 (m, 2H), 3,79 - 3,87 (m, 2H), 3,52 - 3,62 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 494,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 132

5-[(1H-Pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metilen]-2-[[4-(3-hidroxi-propoxi)-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 141]



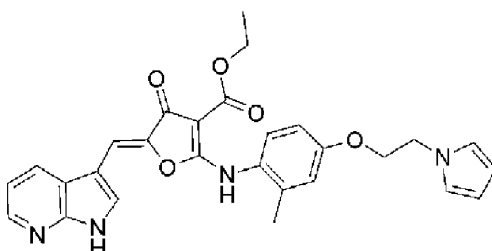
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 131.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,25 (s ancho, 1H), 8,19 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 6,71 - 6,79 (m, 2H), 4,59 - 4,65 (m, 1H), 4,25 (q, $J = 6,85$ Hz, 2H), 4,14 (t, $J = 6,11$ Hz, 2H), 3,60 - 3,67 (m, $J = 5,38$ Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,94 (t, $J = 6,11$ Hz, 2H), 1,28 (t, $J = 7,06$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 464,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 133

2-({4-[2-(1H-Pirrol-1-il)etoxi]-2-metilfenil}amino)-5-[(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metilen]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 142]



El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el

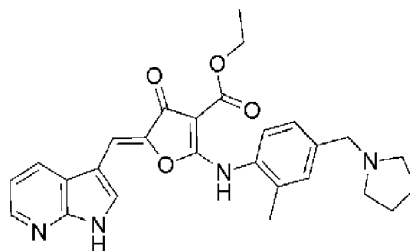
Ejemplo 131.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,04 (s ancho, 1H), 8,08 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 7,60 - 7,76 (m, 2H), 7,16 (s ancho, 1H), 6,88 - 6,94 (m, 3H), 6,84 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 6,60 - 6,68 (m, 1H), 6,48 - 6,57 (m, 1H), 6,02 - 6,07 (m, 2H), 4,22 - 4,37 (m, 4H), 4,13 - 4,22 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,25 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 499,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 134

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-metil-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 143]



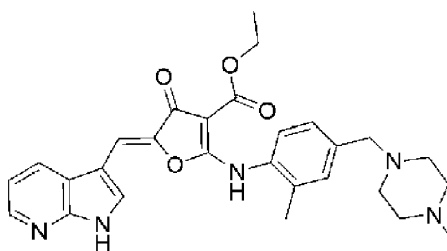
- 10 A una solución de 2-[[2-metil-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato (0,25 g, 0,70 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 129, Primera etapa a Tercera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,10 g, 0,70 mmoles) en etanol (10 mL), se le añadió piperidina (0,014 mL, 0,14 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. Se enfrió a temperatura ambiente a continuación la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,035 g, rend. 10%).

15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,27 (s ancho, 1H), 8,20 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,72 - 7,82 (m, 2H), 7,48 (d, $J = 7,83$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 6,76 - 6,86 (m, 2H), 4,26 (q, $J = 6,85$ Hz, 2H), 3,81 (s ancho, 2H), 2,57 - 2,69 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,70 - 1,85 (m, 4H), 1,29 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 473,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 135

- 20 **5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-metil-4-[(4-metilpiperazinil)metil]fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 144]



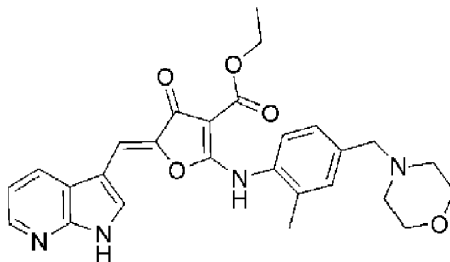
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 134.

- 25 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,43 (s ancho, 1H), 8,18 (s ancho, 1H), 8,01 (s ancho, 1H), 7,41 (s ancho, 1H), 6,99 - 7,17 (m, 3H), 6,87 (s ancho, 2H), 6,40 (d, $J = 12,72$ Hz, 1H), 4,26 (s ancho, 2H), 3,57 (s ancho, 2H), 2,42 (s ancho, 8H), 2,28 (s ancho, 3H), 2,08 (s ancho, 3H), 1,12 - 1,39 (m, 3H); LCMS (m/z): 502,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 136

- 30 **5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-metil-4-(morfolinometil)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 145]



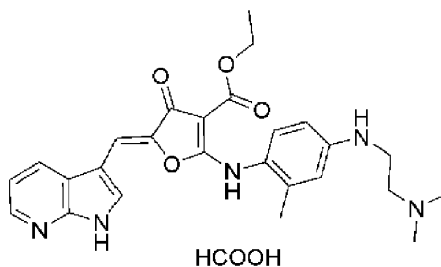
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 134.

- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,29 (s ancho, 1H), 10,38 (s ancho, 1H), 8,21 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 7,72 - 7,83 (m, 2H), 7,46 - 7,54 (m, 1H), 7,28 - 7,44 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,75 - 6,81 (m, 1H), 4,27 (q, $J = 7,17$ Hz, 2H), 3,51 - 3,74 (m, 6H), 2,35 - 2,59 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,30 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 489,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 137

- 10 **Formiato de 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-2-metilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 146]



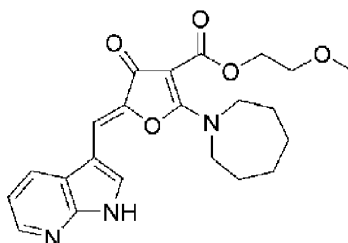
A una solución de 2-[(4-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-2-metilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,27 g, 0,70 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 125, Primera etapa a Tercera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,11 g, 0,70 mmoles) en etanol (5,0 mL), se le añadió piperidina (0,10 mL, 1,0 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida a continuación el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,015 g, rend. 8%).

- 20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,29 (s ancho, 1H), 10,12 (s ancho, 1H), 8,11 - 8,23 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 6,75 - 6,83 (m, 2H), 6,51 - 6,69 (m, 2H), 5,79 (s ancho, 1H), 4,25 (q, $J = 6,85$ Hz, 2H), 3,16 - 3,28 (m, 2H), 2,58 (t, $J = 6,11$ Hz, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,13 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 476,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 138

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-azepinil-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo

[Fórmula Química 147]



25

Primera Etapa

Una solución de cloruro de etilmalonilo (0,10 mL, 0,78 mmoles) y 2-metoxietanol (0,061 mL, 0,78 mmoles) en

diclorometano (1,5 mL) se enfrió con un baño de hielo. A esta solución, se le añadió trietilamina (0,13 mL, 0,94 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar 2-metoxietilmalonato de etilo y (0,10 g, rend. 69%) en forma de aceite.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 4,28 - 4,34 (m, 2H), 4,21 (q, $J = 7,11$ Hz, 2H), 3,59 - 3,64 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H)

Segunda Etapa

Una solución de 2-metoxietilmalonato de etilo y (0,10 g, 0,53 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (1,5 mL) se añadió gota a gota a una solución de hidruro de sodio (60% p/p en aceite, 0,043 g, 1,1 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (2,0 mL) que se enfrió con un baño de hielo. La mezcla se sometió a reflujo durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo, se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (0,042 mL, 0,53 mmoles) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 1 h, a continuación se agitó calentando a 45°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente a continuación se añadió gota a gota hexametilénimina (0,071 mL, 0,63 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, se eluyó con cloroformo/metanol para proporcionar 2-azepinil-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo en forma de aceite (0,065 g, rend. 43%).

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 4,51 (s, 2H), 4,35 - 4,39 (m, 2H), 3,56 - 3,75 (m, 6H), 3,40 (s, 3H), 1,80 (s ancho, 4H), 1,61 (s ancho, 4H); LCMS (m/z): 284,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tercera Etapa

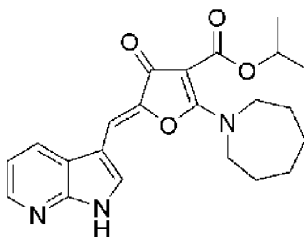
A una solución de 2-azepinil-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo (0,065 g, 0,23 mmoles) y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,033 g, 0,23 mmoles) en etanol (0,5 mL), se le añadió hexametilénimina (0,026 mL, 0,023 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 3 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,019 g, rend. 20%).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 12,31 (s ancho, 1H), 8,39 (dd, $J = 1,38, 7,91$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 1,38, 4,64$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,20 (dd, $J = 4,64, 7,91$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,21 - 4,28 (m, 2H), 3,70 - 3,90 (m, 4H), 3,54 - 3,62 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,78 - 1,91 (m, 4H), 1,51 - 1,63 (m, 4H); LCMS (m/z): 412,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 139

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-azepinil-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo

[Fórmula Química 148]



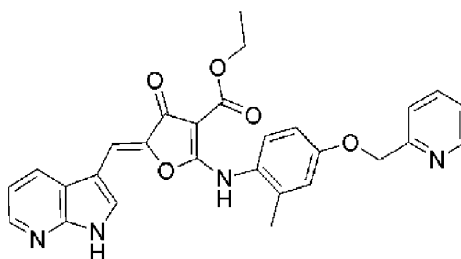
A una solución agitada de 2-azepinil-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo (0,033 g, 0,12 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Primera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,019 g, 0,13 mmoles) en 2-propanol (1,0 mL), se le añadió hexametilénimina (0,0014 mL, 0,012 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 12 días. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,024 g, rend. 49%).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 12,30 (s ancho, 1H), 8,37 (dd, $J = 1,38, 7,91$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 1,38, 4,64$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,20 (dd, $J = 4,77, 7,78$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,94 - 5,05 (m, 1H), 3,70 - 3,90 (m, 4H), 1,75 - 1,91 (m, 4H), 1,52 - 1,62 (m, 4H), 1,25 (d, $J = 6,27$ Hz, 6H); LCMS (m/z): 396,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 140

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-metil-4-(2-piridinilmetoxi)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 149]



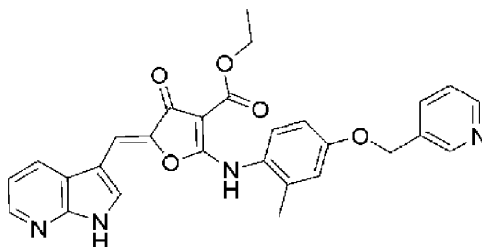
El compuesto del título se preparó de una manera similar en forma de un sólido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, utilizando 2-[[2-metil-4-(2-piridinilmetoxi)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Primera etapa a Cuarta etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído como sustancias de partida.

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 12,29 (s ancho, 1H), 10,30 (s ancho, 1H), 8,63 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 7,89 (t, $J = 7,09$ Hz, 1H), 7,67 - 7,79 (m, 2H), 7,62 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 7,34 - 7,49 (m, 2H), 7,16 (s ancho, 1H), 7,04 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,70 - 6,77 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,26 (q, $J = 6,85$ Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 497,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 141

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-metil-4-(3-piridinilmetoxi)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 150]



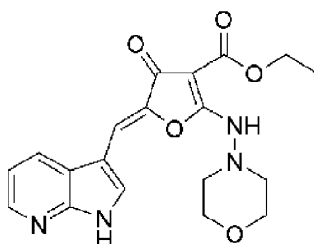
A una solución de 2-[[2-metil-4-(3-piridinilmetoxi)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,080 g, 0,20 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Primera etapa a Cuarta etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,032 g, 0,20 mmoles) en etanol (5,0 mL), se le añadió L-prolina (0,0050 g, 0,043 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,010 g, rend. 9%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 12,25 (s ancho, 1H), 10,25 (s ancho, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 3,42$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 7,83$ Hz, 1H), 7,69 - 7,79 (m, 2H), 7,45 - 7,53 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,14 (s ancho, 1H), 7,04 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 6,79 (s ancho, 1H), 6,68 - 6,76 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,20 - 4,30 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 497,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 142

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 151]



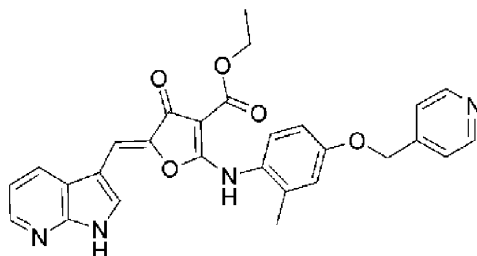
Una solución de 2-etoxi-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,10 g, 0,50 mmoles) que se proporcionó en el Ejemplo 74, Tercera etapa y 4-aminomorfolina (0,046 mL, 0,48 mmoles) en etanol (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A esta mezcla de reacción, se le añadieron 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,061 g, 0,42 mmoles) y piperidina (0,0048 mL, 0,048 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 días. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol caliente. El sólido se lavó con hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título (0,045 g, rend. 24%) en forma de un sólido.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,34 (s ancho, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,93 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 3,51$ Hz, 1H), 8,12 (s ancho, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,21 (q, $J = 6,78$ Hz, 2H), 3,74 - 3,88 (m, 4H), 3,02 - 3,14 (s ancho, 4H), 1,26 (t, $J = 6,90$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 385,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 143

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-metil-4-(4-piridinilmetoxi)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 152]



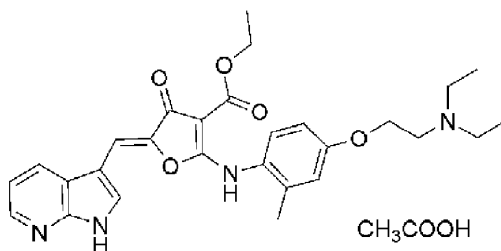
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 141.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,28 (s ancho, 1H), 10,30 (s ancho, 1H), 8,62 (d, $J = 4,40$ Hz, 2H), 8,17 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 7,67 - 7,79 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 4,89$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 7,15 (s ancho, 1H), 7,03 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,68 - 6,75 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,26 (q, $J = 7,17$ Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 496,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 144

Acetato de 5-[(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-([2-(diethylamino)etoxi]-2-metilfenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 153]



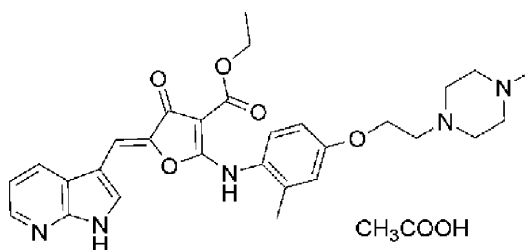
La sustancia bruta, que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 141, se purificó mediante HPLC preparativa (acetato de amonio acuoso/acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título (sólido).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,17 (s ancho, 1H), 8,16 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 7,00 (s ancho, 1H), 6,91 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 6,70 - 6,79 (m, 2H), 4,19 - 4,30 (m, 2H), 4,10 (t, $J = 5,87$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J = 5,87$ Hz, 2H), 2,61 (q, $J = 6,85$ Hz, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,28 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H), 1,02 (t, $J = 7,09$ Hz, 6H); LCMS (m/z): 505,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 145

Acetato de 5-[(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-([2-metil-4-[2-(4-metilpiperazinil)etoxi]fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 154]

**Primera Etapa**

Una solución de 4-nitro-m-cresol (2,0 g, 0,013 moles), 1-bromo-2-cloroetano (1,7 mL, 0,020 moles) y carbonato de potasio (4,7 g, 0,034 moles) en *N,N*-dimetilformamida (21 mL) se agitó a 70°C durante 18 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió a agua helada, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar 4-(2-cloroetoxi)-2-metil-1-nitrobenceno en forma de un sólido (2,1 g, rend. 73%).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) 8,05 (d, J = 9,12 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,48 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 2,72, 9,08 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 5,04 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 5,08 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H); LCMS (m/z): 216,2[M+H]⁺.

Segunda Etapa

Una solución de 4-(2-cloroetoxi)-2-metil-1-nitrobenceno (2,1 g, 9,7 mmoles), *N*-metilpiperazina (1,5 g, 15 mmoles) y carbonato de potasio (3,4 g, 0,025 moles) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL) se agitó calentando a 70°C durante 18 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió a agua helada, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para proporcionar 1-metil-4-[2-(3-metil-4-nitrofenoxi)etil]piperazina en forma de un sólido (1,8 g, rend. 64%).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) 8,03 (d, J = 9,12 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,68 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 2,76, 9,08 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 5,78 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 5,74 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,39 - 2,52 (m, 4H), 2,22 - 2,37 (m, 4H), 2,14 (s, 3H); LCMS (m/z): 280,2[M+H]⁺.

Tercera Etapa

1-Metil-4-[2-(3-metil-4-nitrofenoxi)etil]piperazina (0,69 g, 2,5 mmoles) se disolvió en etanol (10 mL) y se añadió paladio sobre carbono al 10% en peso (0,055 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h. El paladio sobre carbono se eliminó mediante filtración con Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 2-metil-4-[2-(4-metilpiperazinil)etoxi]anilina en forma de aceite (0,60 g, rend. 97%).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) 6,57 (s ancho, 1H), 6,51 (s ancho, 2H), 4,35 (s ancho, 2H), 3,90 (t, J = 5,90 Hz, 2H), 3,17 (s ancho, 3H), 2,60 (t, J = 5,88 Hz, 2H), 2,38 - 2,54 (m, 4H), 2,30 (s ancho, 4H), 2,14 (s, 3H); LCMS (m/z): 250,4 [M+H]⁺.

Cuarta Etapa

Una solución de 2-etoxi-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,32 g, 1,6 mmoles) que se proporcionó en el Ejemplo 74, Tercera etapa y 2-metil-4-[2-(4-metilpiperazinil)etoxi]anilina (0,40 g, 1,6 mmoles) en etanol (5,0 mL) se agitó a 60°C durante 30 min. El disolvente se eliminó a presión reducida, a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para proporcionar 2-({2-metil-4-[2-(4-metilpiperazinil)etoxi]fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de en forma de un sólido (0,30 g, rend. 46%).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) 9,99 (s ancho, 1H), 7,26 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,28 Hz, 1H), 6,78 - 6,86 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,21 (q, J = 7,04 Hz, 2H), 4,03 - 4,12 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,27 - 2,80 (m, 10H), 2,20 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,04 Hz, 3H); LCMS (m/z): 404,2 [M+H]⁺.

Quinta Etapa

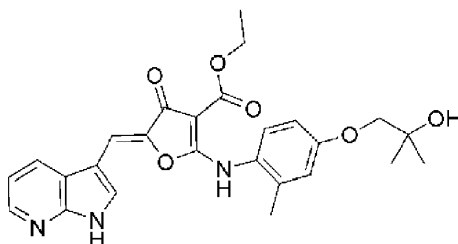
A una solución de 2-({2-metil-4-[2-(4-metilpiperazinil)etoxi]fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato (0,22 g, 0,55 mmoles) y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,080 g, 0,55 mmoles) en etanol (14 mL), se le añadió L-prolina (0,014 g, 0,12 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. El disolvente se eliminó a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetato de amonio acuoso/acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. (0,032 g, rend. 11%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,16 (s ancho, 1H), 8,17 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 7,64 - 7,79 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 7,00 (s ancho, 1H), 6,90 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 6,65 - 6,80 (m, 2H), 4,10 - 4,30 (m, 4H), 2,76 (t, J = 5,62 Hz, 2H), 2,25 - 2,65 (m, 9H), 2,19 - 2,21 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,28 (t, J = 6,85 Hz, 3H); LCMS (m/z): 532,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 146

- 5 **5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 155]



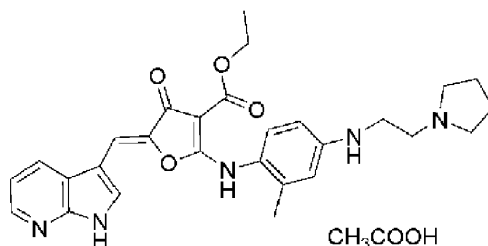
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 141.

- 10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,28 (s ancho, 1H), 10,30 (s ancho, 1H), 8,16 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 7,03 (s ancho, 1H), 6,94 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,73 (dd, J = 4,40, 7,82 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,27 (q, J = 7,17 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,25 - 1,33 (m, 9H); LCMS (m/z): 478,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 147

- 15 **Acetato de 5-[(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-metil-4-[[2-(pirrolidin)etil]amino]fenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 156]



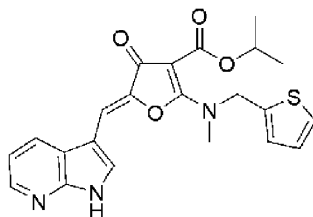
- 20 A una solución de 2-[(2-metil-4-[[2-(pirrolidin)etil]amino]fenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato (0,32 g, 0,85 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 125, Primera etapa a Tercera etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,13 g, 0,85 mmoles) en etanol (5,0 mL), se le añadió piperidina (0,10 mL, 1,0 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (acetato de amonio acuoso/acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,010 g, rend. 3%).

- 25 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,05 (s ancho, 1H), 8,11 - 8,20 (m, 1H), 7,71 - 7,84 (m, 2H), 7,01 - 7,10 (m, 1H), 6,77 - 6,85 (m, 1H), 6,49 - 6,68 (m, 3H), 5,57 (s ancho, 1H), 4,15 - 4,25 (m, 2H), 3,21 (s ancho, 2H), 2,63 - 2,73 (m, 2H), 2,52 - 2,61 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,65 - 1,78 (m, 4H), 1,27 (t, J = 6,85 Hz, 3H); LCMS (m/z): 502,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 148

- 30 **5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[*N*-metil-*N*-(2-tienilmetil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo**

[Fórmula Química 157]



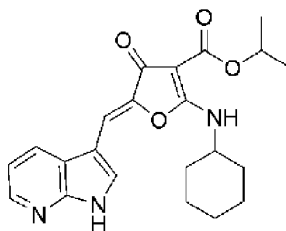
Una solución de 2-isopropoxi-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo (0,10 g, 0,44 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Tercera etapa utilizando malonato de diisopropilo y cloruro de cloroacetilo, *N*-metil-*N*-(2-tienilmetil)amina (0,061 g, 0,048 mmoles) y trietilamina (0,18 mL, 1,3 mmoles) en 2-propanol (2,0 mL) se agitó durante 7 días, a continuación se sometió a reflujo durante 24 h adicionales. A esta mezcla de reacción, se le añadió 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,065 g, 0,44 mmoles), a continuación la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0038 g, rend. 2%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,33 (s ancho, 1H), 8,35 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 8,28 - 8,32 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 1,13, 5,14 Hz, 1H), 7,14 - 7,22 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 3,51, 5,02 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,97 - 5,05 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,27 Hz, 6H); LCMS (m/z): 424,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 149

5-[(1H-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-(ciclohexilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo

[Fórmula Química 158]



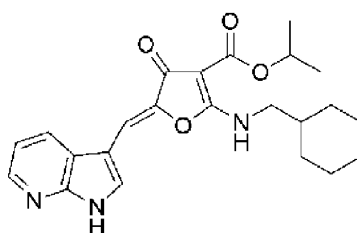
Una solución de 2-isopropoxi-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo (0,10 g, 0,44 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Tercera etapa utilizando malonato de diisopropilo y cloruro de cloroacetilo, y ciclohexilamina (0,055 mL, 0,48 mmoles) en 2-propanol (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. A esta mezcla de reacción, se le añadieron 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,065 g, 0,44 mmoles) y piperidina (0,0044 mL, 0,044 mmoles) a continuación la mezcla se sometió a reflujo durante 8 días adicionales. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0079 g, rend. 4%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,35 (s ancho, 1H), 8,51 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 1,38, 4,64 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 4,64, 7,91 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,00 - 5,12 (m, 1H), 3,96 - 4,05 (m, 1H), 1,93 - 2,04 (m, 2H), 1,72 - 1,84 (m, 2H), 1,54 - 1,69 (m, 3H), 1,35 - 1,49 (m, 2H), 1,18 - 1,31 (m, 7H); LCMS (m/z): 396,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 150

5-[(1H-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclohexilmetil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo

[Fórmula Química 159]



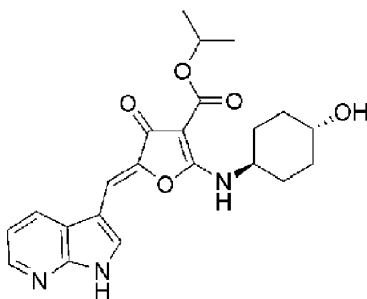
Una solución de 2-isopropoxi-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo (0,10 g, 0,44 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Tercera etapa utilizando malonato de diisopropilo y cloruro de cloroacetilo, y aminometilciclohexano (0,063 mL, 0,48 mmoles) en 2-propanol (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. A esta mezcla de reacción, se le añadieron 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,065 g, 0,44 mmoles) y piperidina (0,0044 mL, 0,044 mmoles) a continuación la mezcla se sometió a reflujo durante 8 días adicionales. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,036 g, rend. 19%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,35 (s ancho, 1H), 8,90 - 8,98 (m, 1H), 8,41 (d, J = 6,78 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 1,38, 4,64 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 4,77, 8,03 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,00 - 5,13 (m, 1H), 3,45 - 3,53 (m, 2H), 1,56 - 1,81 (m, 5H), 1,27 (d, J = 6,27 Hz, 6H), 1,08 - 1,24 (m, 4H), 0,94 - 1,07 (m, 2H); LCMS (m/z): 410,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 151

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(trans-4-hidrox ciclohexil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo

[Fórmula Química 160]



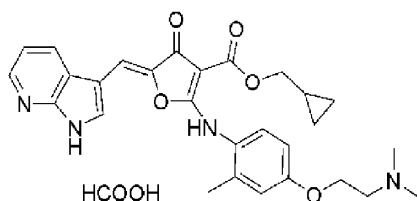
Una solución de 2-[(trans-4-hidrox ciclohexil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo (0,10 g, 0,44 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Tercera etapa utilizando malonato de diisopropilo y cloruro de cloroacetilo, y trans-4-aminometilciclohexanol (0,056 g, 0,49 mmoles) en 2-propanol (1,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. A esta mezcla de reacción, se le añadieron 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,065 g, 0,44 mmoles) y L-prolina (0,0050 g, 0,044 mmoles), a continuación la mezcla se sometió a reflujo durante 1,5 días adicionales. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol caliente. El sólido se lavó con hexano, a continuación se secó para proporcionar 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(trans-4-hidrox ciclohexil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo en forma de un sólido (0,0076 g, rend. 4%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,36 (s ancho, 1H), 8,46 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 1,38, 4,64 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 4,64, 7,91 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,01 - 5,09 (m, 1H), 4,69 (d, J = 4,27 Hz, 1H), 3,93 - 3,99 (m, 1H), 3,43 - 3,51 (m, 1H), 1,86 - 2,03 (m, 4H), 1,60 - 1,73 (m, 2H), 1,29 - 1,42 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,27 Hz, 6H); LCMS (m/z): 412,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 152

Formiato de 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de ciclopropilmetilo

[Fórmula Química 161]



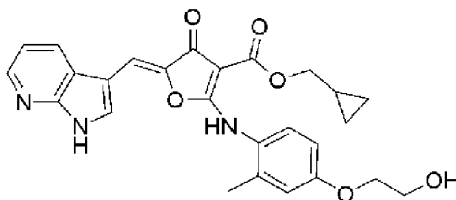
Una solución de 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,033 g, 0,070 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 111, ciclopropilcarbinol (0,10 mL, 1,3 mmoles) y catalizador con cúmulos de cinc ($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,0033 g, 0,0035 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (0,9 mL) se agitó con el sintetizador de microondas (Biotage Initiator™) a 150°C durante 30 min. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0029 g, rend. 8%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,25 (s ancho, 1H), 8,04 - 8,29 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 6,70 - 6,83 (m, 2H), 6,55 (s ancho, 1H), 4,15 (t, J = 5,65 Hz, 2H), 4,06 (d, J = 6,78 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 5,80 Hz, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 1,15 - 1,32 (m, 1H), 0,49 - 0,62 (m, 2H), 0,32 - 0,39 (m, 2H); LCMS (m/z): 503,2 [$M+H$] $^+$.

5 Ejemplo 153

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-(2-hidroxietoxi)-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de ciclopropilmetilo

[Fórmula Química 162]



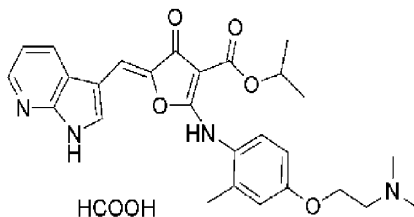
Una solución del compuesto (0,032 g, 0,070 mmoles) del Ejemplo 74, ciclopropilcarbinol (0,10 mL, 1,3 mmoles) y catalizador con cúmulos de cinc ($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,0033 g, 0,0035 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (0,9 mL) se agitó con el sintetizador de microondas (Biotage Initiator $^{\text{TM}}$) a 150°C durante 30 min. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0040 g, rend. 11%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,23 (s ancho, 1H), 10,36 (s ancho, 1H), 8,19 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 7,65 - 7,80 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 2,51, 8,53 Hz, 1H), 6,72 - 6,84 (m, 2H), 4,95 (t, J = 5,40 Hz, 1H), 4,01 - 4,12 (m, 4H), 3,79 (q, J = 5,02 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,14 - 1,26 (m, 1H), 0,51 - 0,58 (m, 2H), 0,31 - 0,39 (m, 2H); LCMS (m/z): 476,1 [$M+H$] $^+$.

Ejemplo 154

Formiato de 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo

[Fórmula Química 163]



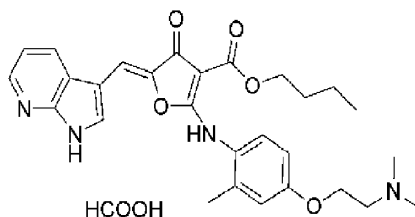
Una solución de 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,033 g, 0,070 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 111, y catalizador con cúmulos de cinc ($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,0033 g, 0,0035 mmoles) en 2-propanol (0,5 mL) y *N,N*-dimetilacetamida (0,5 mL) se agitó con el sintetizador de microondas (Biotage Initiator $^{\text{TM}}$) a 150°C durante 30 min. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0046 g, rend. 11%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,28 (s ancho, 1H), 10,20 (s ancho, 1H), 8,18 (dd, J = 1,60, 4,40 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 2,76, 8,78 Hz, 1H), 6,72 - 6,81 (m, 2H), 5,10 - 5,17 (m, 1H), 4,16 (t, J = 5,65 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 5,52 Hz, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,27 Hz, 6H); LCMS (m/z): 491,2 [$M+H$] $^+$.

Ejemplo 155

Formiato de 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de n-butilo

[Fórmula Química 164]



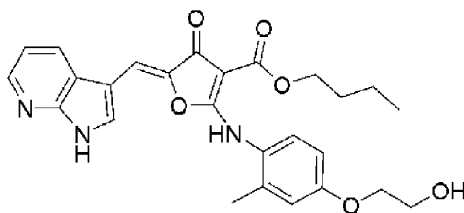
Una solución de 5-[(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,033 g, 0,070 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 111, y catalizador con cúmulos de cinc ($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,0033 g, 0,0035 mmoles) en *n*-butanol (0,5 mL) y *N,N*-dimetilacetamida (0,5 mL) se agitó con el sintetizador de microondas (Biotage Initiator™) a 150°C durante 30 min. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,011 g, rend. 31%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 12,28 (s ancho, 1H), 10,32 (s ancho, 1H), 8,18 (dd, $J = 1,38, 4,64$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 2,51$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 2,76, 8,78$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,75 (dd, $J = 4,77, 8,03$ Hz, 1H), 4,22 (t, $J = 6,78$ Hz, 2H), 4,16 (t, $J = 5,65$ Hz, 2H), 2,74 (t, $J = 5,65$ Hz, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 1,60 - 1,72 (m, 2H), 1,34 - 1,51 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 505,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 156

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-(2-hidroxietoxi)-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de *n*-butilo

[Fórmula Química 165]



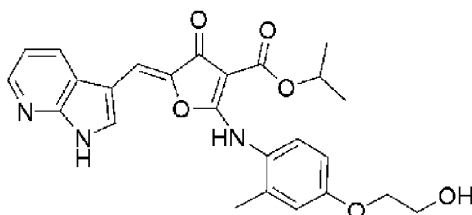
Una solución del compuesto (0,032 g, 0,070 mmoles) del Ejemplo 74, y catalizador con cúmulos de cinc ($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,0033 g, 0,0035 mmoles) en *n*-butanol (0,5 mL) y *N,N*-dimetilacetamida (0,5 mL) se agitó con el sintetizador de microondas (Biotage Initiator™) a 150°C durante 30 min. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,015 g, rend. 44%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 12,27 (s ancho, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,19 (dd, $J = 1,13, 4,64$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,76$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 2,64, 8,66$ Hz, 1H), 6,74 - 6,85 (m, 2H), 4,88 - 5,05 (m, 1H), 4,22 (t, $J = 6,65$ Hz, 2H), 4,09 (t, $J = 4,89$ Hz, 2H), 3,75 - 3,85 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,59 - 1,73 (m, 2H), 1,36 - 1,49 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 478,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 157

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-(2-hidroxietoxi)-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo

[Fórmula Química 166]



Una solución del compuesto (0,032 g, 0,070 mmoles) del Ejemplo 74, y catalizador con cúmulos de cinc

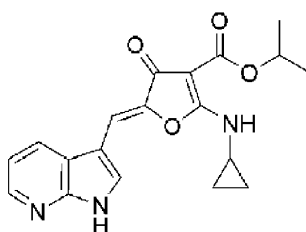
($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,0033 g, 0,0035 mmoles) en 2-propanol (0,5 mL) y *N,N*-dimetilacetamida (0,5 mL) se agitó con el sintetizador de microondas (Biotage Initiator™) a 150°C durante 30 min. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,010 g, rend. 28%).

- 5 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 12,27 (s ancho, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,19 (dd, $J = 1,26, 4,77$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 2,51$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,51$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 2,76, 8,78$ Hz, 1H), 6,73 - 6,84 (m, 2H), 5,08 - 5,18 (m, 1H), 4,95 (t, $J = 5,40$ Hz, 1H), 4,09 (t, $J = 4,89$ Hz, 2H), 3,80 (q, $J = 5,27$ Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,27$ Hz, 6H); LCMS (m/z): 464,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 158

- 10 **5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-(ciclopropilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo**

[Fórmula Química 167]



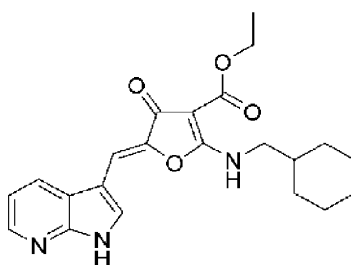
- 15 Una solución de 2-isopropoxi-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo (0,10 g, 0,44 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Tercera etapa utilizando malonato de diisopropilo y cloruro de cloroacetilo, y ciclopropilamina (0,034 mL, 0,48 mmoles) en 2-propanol (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. A esta mezcla de reacción, se le añadieron 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,065 g, 0,44 mmoles) y piperidina (0,0044 mL, 0,044 mmoles), a continuación la mezcla se sometió a reflujo durante 12 días adicionales. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0020 g, rend. 1%).

- 20 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 12,33 (s ancho, 1H), 8,81 (s ancho, 1H), 8,56 (d, $J = 7,28$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 3,51$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 4,64, 7,91$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,99 - 5,10 (m, 1H), 3,09 - 3,18 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 6,27$ Hz, 6H), 0,89 - 0,97 (m, 4H); LCMS (m/z): 354,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 159

- 25 **5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclohexilmetil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 168]



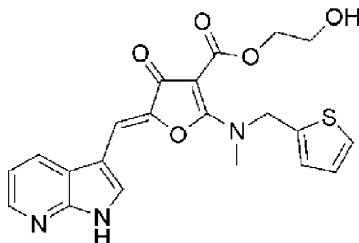
- 30 Una solución de 2-etoxi-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,10 g, 0,51 mmoles) que se proporcionó en el Ejemplo 74, Tercera etapa y aminometilciclohexano (0,072 mL, 0,55 mmoles) en etanol (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. A esta mezcla de reacción, se le añadieron 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,073 g, 0,50 mmoles) y L-prolina (0,012 g, 0,10 mmoles), a continuación la mezcla se sometió a reflujo durante 5 días adicionales. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol caliente. El sólido se lavó con hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,024 g, rend. 12%).

- 35 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 12,35 (s ancho, 1H), 8,98 (t, $J = 6,27$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 1,38, 4,64$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 2,51$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 4,64, 7,91$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,21 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 3,48 (t, $J = 6,40$ Hz, 2H), 1,65 - 1,81 (m, 5H), 1,62 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 1,09 - 1,30 (m, 6H), 0,95 - 1,06 (m, 2H); LCMS (m/z): 396,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 160

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[*N*-metil-*N*-(2-tienilmetil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-hidroxietilo

[Fórmula Química 169]



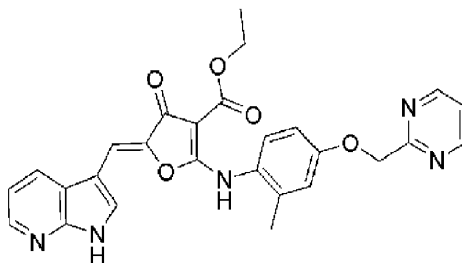
- 5 Una solución del compuesto (0,050 g, 0,12 mmoles) del Ejemplo 108, etilenglicol (0,20 mL, 3,6 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,0030 g, 0,024 mmoles) y catalizador con cúmulos de cinc ($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,0058 g, 0,0061 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (0,5 mL) se agitó con el sintetizador de microondas (Biotage Initiator™) a 150°C durante 30 min. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0061 g, rend. 10%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 12,34 (s ancho, 1H), 11,7 (s ancho, 1H), 8,35 - 8,44 (m, 1H), 8,30 (dd, $J = 1,38, 4,64$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,53 (dd, $J = 1,13, 5,14$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 3,01$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 4,64, 7,91$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 3,51, 5,02$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,17 (t, $J = 5,14$ Hz, 2H), 3,62 (q, $J = 5,52$ Hz, 2H), 3,23 - 3,37 (m, 3H); LCMS (m/z): 426,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 161

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-metil-4-(2-pirimidinilmetoxi)fenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 170]

**Primera Etapa**

- Una solución de 4-nitro-*m*-cresol (0,25 g, 1,6 mmoles), hidrocloreto de 2-(clorometil)pirimidina (0,40 g, 2,4 mmoles) y carbonato de potasio (0,50 g, 4,0 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (6,0 mL) se agitó a 70°C durante 18 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió a agua helada, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 2-[(3-metil-4-nitrofenoxi)metil]pirimidina como una sustancia bruta (0,32 g, rend. 81%) en forma de un sólido.

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 8,84 (d, $J = 4,92$ Hz, 2H), 8,03 (d, $J = 9,08$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 4,90$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,68$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 2,80, 9,12$ Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,53 (s, 3H); LCMS (m/z): 246,4 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Segunda Etapa

- A una solución de 2-[(3-metil-4-nitrofenoxi)metil]pirimidina (0,18 g, 0,7 mmoles) en etanol (4,0 mL) y agua (1,0 mL), se le añadieron hierro (0,40 g, 7,2 mmoles) y cloruro de amonio (0,020 g, 0,37 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 1,5 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite para eliminar las sustancias no necesarias y el producto filtrado se concentró para proporcionar 2-metil-4-(2-pirimidinilmetoxi)anilina (0,15 g, sustancia bruta) en forma de un sólido.

- RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 8,82 (d, $J = 4,88$ Hz, 2H), 7,45 (t, $J = 4,90$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,64$ Hz, 1H), 6,55 (dd, $J = 2,74, 8,60$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,52$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,40 (s ancho, 2H), 2,01 (s, 3H); LCMS (m/z): 216,0

[M+H]⁺.

Tercera Etapa

Una solución de 2-etoxi-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,14 g, 0,60 mmoles) que se proporcionó en el Ejemplo 74, Tercera etapa y 2-metil-4-(2-pirimidinilmetoxi)anilina (0,13 g, 0,6 mmoles) en etanol (5,0 mL) se agitó a 60°C durante 30 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar 2-[[2-metil-4-(2-pirimidinilmetoxi)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido (0,035 g, rend. 15%).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) 9,98 (s ancho, 1H), 8,84 (d, J = 4,88 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 4,90 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,76 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,72 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,82, 8,70 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,21 (q, J = 7,07 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,24 (t, J = 7,04 Hz, 3H); LCMS (m/z): 370,0 [M+H]⁺.

Cuarta Etapa

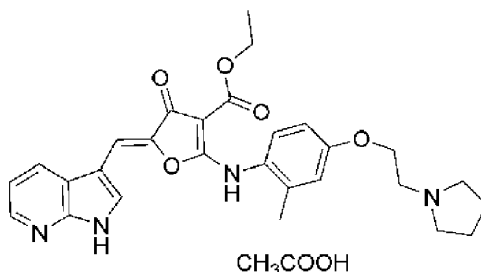
A una solución de 2-[[2-metil-4-(2-pirimidinilmetoxi)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,035 g, 0,10 mmoles) y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,014 g, 0,10 mmoles) en etanol (5,0 mL), se le añadió piperidina (0,050 mL, 0,50 mmoles) a temperatura ambiente a continuación la mezcla se sometió a reflujo durante 3 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se suspendió en etanol, a continuación el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (9,0 m g, rend. 19%).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) 12,28 (s ancho, 1H), 10,27 (s ancho, 1H), 8,88 (d, J = 4,40 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 3,42 Hz, 1H), 7,77 (s ancho, 1H), 7,68 (d, J = 7,34 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 4,60 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,10 (s ancho, 1H), 6,98 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 6,74 - 6,86 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,19 - 4,32 (m, J = 6,80 Hz, 2H), 2,22 (s ancho, 3H), 1,18 - 1,47 (m, 3H); LCMS (m/z): 498,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 162

Acetato de 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-({2-metil-4-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 171]



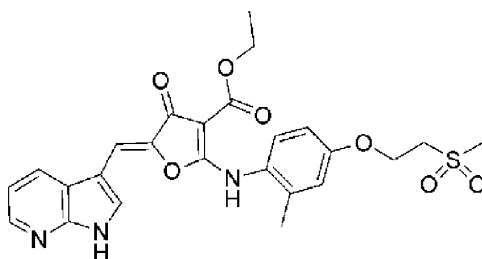
La mezcla, que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 161, se purificó mediante HPLC preparativa (se utilizaron como eluyentes acetato de amonio acuoso/acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título (sólido).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) 12,25 (s ancho, 1H), 8,16 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,02 (s ancho, 1H), 6,86 - 6,96 (m, 2H), 6,70 - 6,80 (m, 1H), 4,20 - 4,35 (m, 2H), 4,16 (t, J = 5,62 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 5,62 Hz, 2H), 2,50 - 2,72 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,68 - 1,78 (m, 4H), 1,28 (t, J = 7,09 Hz, 3H); LCMS (m/z): 503,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 163

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-({2-metil-4-[2-(metilsulfonil)etoxi]fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 172]



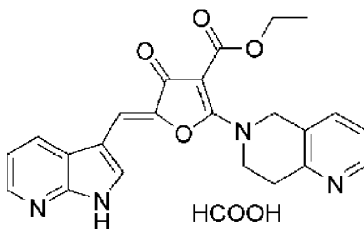
A una mezcla disolvente del compuesto (0,070 g, 0,14 mmoles) del Ejemplo 128 y solución saturada de bicarbonato de sodio (0,80 mL) en metanol (0,4 mL) y diclorometano (1,6 mL) que se enfrió con un baño de hielo, se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,050 g, 0,28 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,010 g, rend. 13%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,18 (s ancho, 1H), 10,4 (s ancho, 1H), 8,19 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 7,74 (s ancho, 1H), 7,64 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 7,06 (s ancho, 1H), 6,97 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 6,66 - 6,80 (m, 2H), 4,44 (t, $J = 5,38$ Hz, 2H), 4,18 - 4,30 (m, $J = 6,80$ Hz, 2H), 3,66 - 3,76 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,28 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 512,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 164

Formiato de 5-[(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-(7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 173]



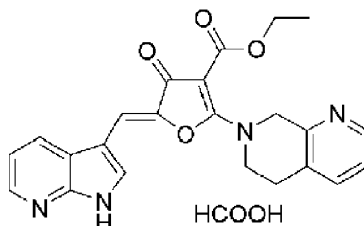
A una solución de dihidrocloruro de 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (0,049 g, 0,24 mmoles) en etanol (1,0 mL), se le añadió una solución 4M de hidróxido de sodio (0,13 mL, 0,52 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 min. A esta mezcla de reacción, se le añadió 2-etoxi-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,049 g, 0,24 mmoles), que se proporcionó en el Ejemplo 74, Tercera etapa y se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, a continuación se añadieron al residuo cloroformo y agua y se separaron dos fases. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. A este residuo, se le añadieron 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,027 g, 0,18 mmoles), 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (0,0063 g, 0,047 mmoles) y etanol (1,0 mL) y la mezcla se sometió a reflujo durante 14 días adicionales. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con etanol caliente. El sólido se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0058 g, rend. 5%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,38 (s ancho, 1H), 8,46 (d, $J = 3,51$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 1,13, 4,64$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 4,77, 7,78$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 4,64, 7,91$ Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,01 - 5,07 (m, 2H), 4,22 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 4,07 - 4,13 (m, 2H), 3,19 (t, $J = 5,90$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 417,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 165

Formiato de 5-[(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-(5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8*H*)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 174]



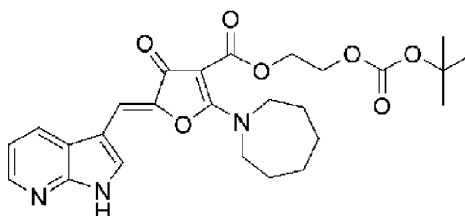
A una solución de dihidrocloruro de 5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina (0,050 g, 0,24 mmoles) en etanol (1,3 mL), se le añadió una solución 4M de hidróxido de sodio (0,13 mL, 0,52 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 min. A esta mezcla de reacción, se le añadió 2-etoxi-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,049 g, 0,24 mmoles), que se proporcionó en el Ejemplo 74, Tercera etapa y se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, a continuación se añadieron al residuo cloroformo y agua y se separaron dos fases. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. A este residuo, se le añadieron 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,023 g, 0,15 mmoles), dihidrocloruro de 5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina (0,0056 g, 0,042 mmoles) y etanol (1,0 mL) y se sometió a reflujo durante 14 días adicionales. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0033 g, rend. 3%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,39 (s ancho, 1H), 8,39 - 8,49 (m, 2H), 8,33 (d, $J = 4,52$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,03$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 4,77, 7,78$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 4,77, 7,78$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,00 (s ancho, 2H), 4,22 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 4,02 - 4,10 (m, 2H), 3,12 (t, $J = 5,52$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 417,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 166

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-azepinil-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-[(terc-butoxicarbonil)oxi]etilo

[Fórmula Química 175]



Primera Etapa

A una solución de trietilamina (0,65 mL, 4,7 mmoles) en etilenglicol (1,8 mL, 0,031 moles) que se enfrió con un baño de hielo, se le añadió gota a gota cloruro de etilmalonilo (0,40 mL, 3,1 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2,5 h. La reacción se terminó mediante la adición de una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para proporcionar (2-hidroxietil)malonato de etilo en forma de aceite (0,37 g, rend. 66%).

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 4,28 - 4,35 (m, 2H), 4,22 (q, $J = 7,19$ Hz, 2H), 3,80 - 3,88 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,18 (s ancho, 1H), 1,29 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H)

Segunda Etapa

A una solución de 2-hidroxietilmalonato de etilo (0,36 m g, 2,1 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,57 mL, 2,5 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 mL) que se enfrió con un baño de hielo, se le añadió gota a gota trietilamina (0,43 mL, 3,1 mmoles) y se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,019 m g, 0,16 mmoles), a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 semanas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar etilmalonato de 2-[(terc-butoxicarbonil)oxi]etilo en forma de aceite (0,37 g, rend. 43%).

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 4,33 - 4,39 (m, 2H), 4,26 - 4,31 (m, 2H), 4,21 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,28 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H)

Tercera Etapa

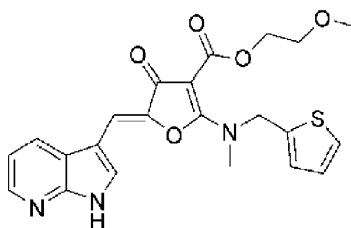
Una solución de etilmalonato de 2-[(*tert*-butoxicarbonil)oxi]etilo (0,36 g, 1,3 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (1,0 mL) se añadió gota a gota a una solución de hidruro de sodio (60% p/p en aceite, 0,10 g, 2,6 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (4,0 mL) que se enfrió con un baño de hielo. La mezcla se sometió a reflujo durante 14 min. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo, se añadió gota a gota a la mezcla de reacción cloruro de cloroacetilo (0,11 mL, 1,3 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 h, a continuación se agitó a 45°C durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con cloroformo 2 veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) a continuación se concentró. A este residuo (aprox. 0,11 g) en etanol (3,0 mL), se le añadió gota a gota hexametilénimina (0,046 mL, 0,41 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación a la mezcla de reacción, se le añadió 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,043 g, 0,30 mmoles) a temperatura ambiente a continuación la mezcla se sometió a reflujo durante 4 días adicionales. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,020 g, rend. 3%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,31 (s ancho, 1H), 8,39 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 1,38, 4,64$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 2,51$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 4,64, 7,91$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,30 - 4,36 (m, 2H), 4,21 - 4,27 (m, 2H), 3,70 - 3,90 (m, 4H), 1,80 - 1,90 (m, 4H), 1,53 - 1,62 (m, 4H), 1,42 (s, 9H); LCMS (m/z): 498,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 167

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[*N*-metil-*N*-(2-tienilmetil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo

[Fórmula Química 176]



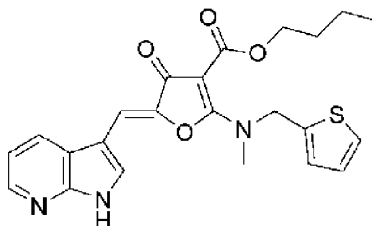
Una solución del compuesto (0,050 g, 0,12 mmoles) del Ejemplo 108, 2-metoxietanol (0,20 mL, 2,6 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,0030 g, 0,024 mmoles) y catalizador con cúmulos de cinc ($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,0058 g, 0,0061 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (0,5 mL) se agitó con el sintetizador de microondas (Biotage Initiator™) a 150°C durante 3,5 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0029 g, rend. 5%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,34 (s ancho, 1H), 8,38 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 8,30 (dd, $J = 1,38, 4,64$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 1,00, 5,02$ Hz, 1H), 7,13 - 7,22 (m, 2H), 7,04 (dd, $J = 3,51, 5,02$ Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,23 - 4,28 (m, 2H), 3,55 - 3,60 (m, 2H), 3,22 - 3,32 (m, 6H); LCMS (m/z): 440,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 168

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[*N*-metil-*N*-(2-tienilmetil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de *n*-butilo

[Fórmula Química 177]



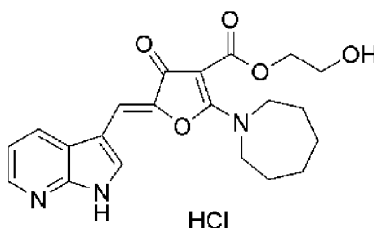
Una solución del compuesto (0,050 g, 0,12 mmoles) del Ejemplo 108, 1-butanol (0,50 mL, 5,5 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,0030 g, 0,024 mmoles) y catalizador con cúmulos de cinc ($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,0058 g, 0,0061 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (0,5 mL) se agitó con el sintetizador de microondas (Biotage Initiator™) a 150°C durante 1,5 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0044 g, rend. 6%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 12,33 (s ancho, 1H), 8,37 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 8,30 (dd, $J = 1,25, 4,52$ Hz, 1H), 8,01 - 8,04 (m, 1H), 7,53 (dd, $J = 1,25, 5,02$ Hz, 1H), 7,14 - 7,22 (m, 2H), 7,04 (dd, $J = 3,51, 5,02$ Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,13 (t, $J = 6,53$ Hz, 2H), 3,24 - 3,31 (m, 3H), 1,55 - 1,65 (m, 2H), 1,36 - 1,47 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 438,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 169

Hidrocloreto de 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-azepinil-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-hidroxietilo

[Fórmula Química 178]



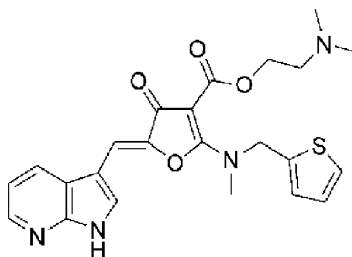
10 A una mezcla disolvente del compuesto (0,018 g, 0,037 mmoles) del Ejemplo 166 en dioxano (0,2 mL) y cloroformo (1,0 mL) que se enfrió con un baño de hielo, se le añadió gota a gota ácido clorhídrico 4M en dioxano (0,25 mL, 1,0 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con cloroformo y hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (6,3 mg, rend. 37%).

15 RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 12,39 (s ancho, 1H), 8,44 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 1,38, 4,64$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,23 (dd, $J = 4,77, 8,03$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,16 (t, $J = 5,27$ Hz, 2H), 3,67 - 3,95 (m, 6H), 3,62 (t, $J = 5,14$ Hz, 2H), 1,75 - 1,93 (m, 4H), 1,50 - 1,65 (m, 4H); LCMS (m/z): 398,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 170

20 **5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[N-metil-N-(2-tienilmetil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo**

[Fórmula Química 179]



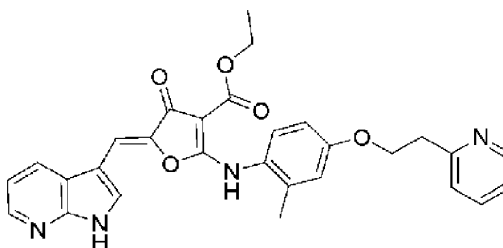
25 Una solución del compuesto (0,10 g, 0,25 mmoles) del Ejemplo 108, 2-(dimetilamino)etanol (0,40 mL, 4,0 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,0060 g, 0,049 mmoles) y catalizador con cúmulos de cinc ($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,012 g, 0,012 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (0,5 mL) se agitó con el sintetizador de microondas (Biotage Initiator™) a 150°C durante 30 min. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0023 g, rend. 2%).

30 RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 12,33 (s ancho, 1H), 8,38 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 8,28 - 8,32 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,53 (dd, $J = 1,00, 5,02$ Hz, 1H), 7,14 - 7,22 (m, 2H), 7,04 (dd, $J = 3,51, 5,02$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,21 (t, $J = 5,90$ Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,25 - 3,29 (m, 2H), 2,18 (s, 6H); LCMS (m/z): 453,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 171

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-metil-4-[2-(2-piridinil)etoxi]fenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 180]

**Primera Etapa**

A una solución de 4-nitro-*m*-cresol (3,0 g, 0,020 mmoles) y trifenilfosfina (7,7 g, 0,029 mmoles) en tetrahidrofurano (50 mL) enfriada con un baño de hielo, se le añadió gota a gota diisopropilo azodicarboxilato de (5,8 mL, 0,030 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo, y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción una solución de 2-piridinetanol (2,6 mL, 0,024 mmoles) en tetrahidrofurano (5,0 mL), a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h adicionales. El disolvente se eliminó a presión reducida, a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar 2-metil-4-[2-(2-piridinil)etoxi]-1-nitrobenceno en forma de un sólido (2,0 g, rend. 40%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 8,43 - 8,59 (m, 1H), 8,03 (d, J = 9,08 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 7,62 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 6,12 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,98 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 6,46 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 6,54 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H); LCMS (m/z): 259,0 [$M+H$] $^+$.

Segunda Etapa

En una atmósfera de nitrógeno, se disolvió 2-metil-4-[2-(2-piridinil)etoxi]-1-nitrobenceno (2,0 g, 7,7 mmoles) en tetrahidrofurano (40 mL) y se añadió paladio sobre carbono al 10% (0,20 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h. El paladio sobre carbono se eliminó mediante filtración con Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 2-metil-4-[2-(2-piridinil)etoxi]anilina en forma de un sólido (1,4 g, rend. 80%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 8,49 (d, J = 4,36 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,64 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 6,10 Hz, 1H), 6,45 - 6,58 (m, 3H), 4,35 (s ancho, 2H), 4,18 (t, J = 6,66 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,62 Hz, 2H), 2,00 (s, 3H); LCMS (m/z): 229,4 [$M+H$] $^+$.

Tercera Etapa

Una solución de 2-etoxi-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,35 g, 1,8 mmoles) que se proporcionó en el Ejemplo 74, Tercera etapa y 2-metil-4-[2-(2-piridinil)etoxi]anilina (0,40 g, 1,8 mmoles) en etanol (5,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 días. El disolvente se eliminó a presión reducida, a continuación el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 2-({2-metil-4-[2-(2-piridinil)etoxi]fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido (0,15 g, rend. 22%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 9,98 (s ancho, 1H), 8,51 (d, J = 4,52 Hz, 1H), 7,70 - 7,78 (m, 1H), 7,37 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 6,87 - 6,92 (m, 1H), 6,77 - 6,84 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,36 (t, J = 6,62 Hz, 2H), 4,21 (q, J = 7,06 Hz, 2H), 3,13 - 3,25 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); LCMS (m/z): 383,2 [$M+H$] $^+$.

Cuarta Etapa

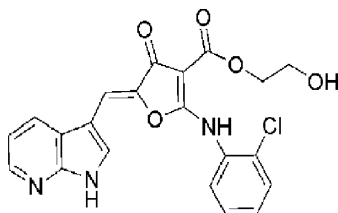
A una solución agitada de 2-({2-metil-4-[2-(2-piridinil)etoxi]fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo de (0,15 g, 0,39 mmoles) y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,057 g, 0,39 mmoles) en etanol (5,0 mL), se le añadió L-prolina (5,0 mg, 0,043 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 3 días. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,015 g, rend. 8%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 8,57 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 7,58 Hz, 1H), 7,65 - 7,73 (m, 2H), 7,44 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,24 - 7,33 (m, 2H), 6,97 (s ancho, 1H), 6,88 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 6,63 - 6,72 (m, 2H), 4,45 (t, J = 6,36 Hz, 2H), 4,21 (d, J = 6,85 Hz, 2H), 3,23 - 3,27 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,27 (t, J = 6,85 Hz, 3H); LCMS (m/z): 511,2 [$M+H$] $^+$.

Ejemplo 172

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-hidroxietilo

[Fórmula Química 181]



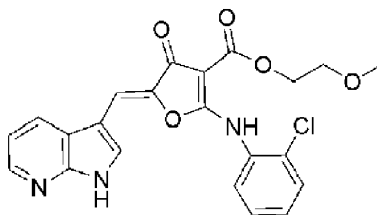
Una solución del compuesto (0,10 g, 0,24 mmoles) del Ejemplo 15, etilenglicol (0,14 mL, 2,5 mmoles) y catalizador con cúmulos de cinc ($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,012 g, 0,012 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (2,0 mL) se agitó con el sintetizador de microondas (Biotage Initiator™) a 130°C durante 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,030 g, rend. 29%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 12,11 (s ancho, 1H), 8,18 (d, $J = 4,24$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 2H), 7,29 - 7,55 (m, 3H), 6,79 (dd, $J = 4,65, 7,58$ Hz, 1H), 6,62 (s ancho, 1H), 4,12 - 4,22 (m, 2H), 3,65 (t, $J = 4,89$ Hz, 2H); LCMS (m/z): 426 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 173

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo

[Fórmula Química 182]



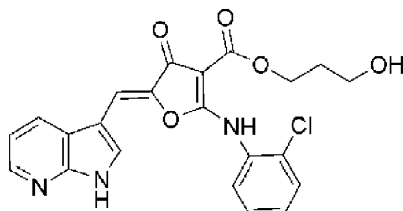
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 172.

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 12,12 (s ancho, 1H), 8,18 (d, $J = 4,04$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 7,58 - 7,67 (m, 2H), 7,32 - 7,54 (m, 3H), 6,79 (dd, $J = 4,65, 7,58$ Hz, 1H), 6,63 (s ancho, 1H), 4,22 - 4,32 (m, 2H), 3,56 - 3,66 (m, 2H), 3,30 (s, 3H); LCMS (m/z): 440,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 174

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 3-hidroxipropilo

[Fórmula Química 183]



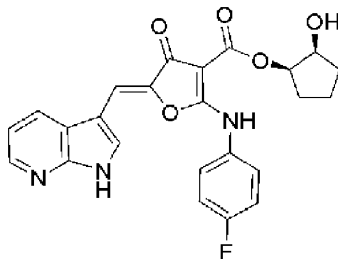
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 172.

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 12,23 (s ancho, 1H), 10,70 (s ancho, 1H), 8,20 (d, $J = 3,42$ Hz, 1H), 7,62 - 7,85 (m, 4H), 7,43 - 7,58 (m, 2H), 6,73 - 6,83 (m, 2H), 4,72 (s ancho, 1H), 4,20 - 4,30 (m, 2H), 3,58 (t, $J = 5,38$ Hz, 2H), 1,75 - 1,89 (m, 2H); LCMS (m/z): 440,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 175

5-[(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de (1*R*,2*S*)-2-hidrox ciclopentilo

[Fórmula Química 184]



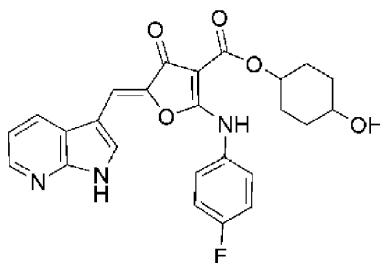
Una solución del compuesto (0,10 g, 0,25 mmoles) del Ejemplo 21, (1*R*,2*S*)-1,2-ciclopentanodiol (0,26 g, 2,5 mmoles) y catalizador con cúmulos de cinc ($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,012 g, 0,012 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (1,5 mL) se agitó con el sintetizador de microondas (Biotage Initiator™) a 130°C durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,025 g, rend. 20%).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 12,26 (s ancho, 1H), 10,60 (s ancho, 1H), 8,26 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 7,77 (s ancho, 1H), 7,52 - 7,61 (m, 2H), 7,36 (t, $J = 8,31$ Hz, 2H), 6,94 (dd, $J = 4,65, 7,58$ Hz, 1H), 6,87 (s ancho, 1H), 5,37 (s ancho, 1H), 4,88 - 4,98 (m, 1H), 4,09 - 4,18 (m, 1H), 1,94 - 2,06 (m, 1H), 1,70 - 1,90 (m, 3H), 1,43 - 1,69 (m, 2H); LCMS (m/z): 450,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 176

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 4-hidrox ciclohexilo

[Fórmula Química 185]



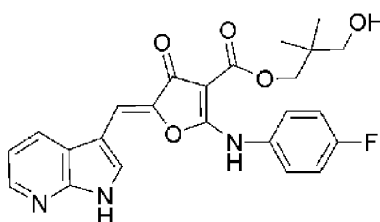
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 175.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 12,26 (s ancho, 1H), 10,65 (s ancho, 1H), 8,25 (d, $J = 2,93$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 7,75 (s ancho, 1H), 7,55 - 7,65 (s ancho, 2H), 7,36 (t, $J = 8,07$ Hz, 2H), 6,87 - 6,94 (m, 1H), 6,82 (s ancho, 1H), 4,94 (s ancho, 1H), 4,53 (s ancho, 1H), 3,56 - 3,68 (m, 1H), 1,79 - 1,95 (m, 2H), 1,46 - 1,77 (m, 6H); LCMS (m/z): 463,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 177

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 3-hidrox-2,2-dimetilpropilo

[Fórmula Química 186]



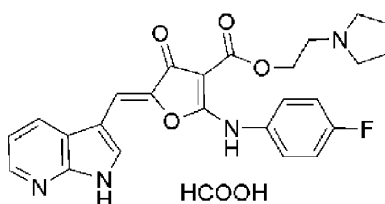
Una solución del compuesto (0,10 g, 0,25 mmoles) del Ejemplo 21, 2,2-dimetil-1,3-propanodiol (0,40 g, 3,8 mmoles) y catalizador con cúmulos de cinc ($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,018 g, 0,019 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (1,5 mL) se agitó con el sintetizador de microondas (Biotage Initiator™) a 130°C durante 24 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,020 g, rend. 17%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 12,27 (s ancho, 1H), 10,68 (s ancho, 1H), 8,25 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 7,74 (s ancho, 1H), 7,57 - 7,65 (m, 2H), 7,37 (t, $J = 8,31$ Hz, 2H), 6,83 - 6,97 (m, 2H), 4,88 (s ancho, 1H), 3,93 - 4,02 (m, 2H), 3,26 - 3,36 (m, 2H), 0,93 (s, 6H); LCMS (m/z): 452,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 178

Formiato de 5-[(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(1-pirrolidinil)etilo

[Fórmula Química 187]



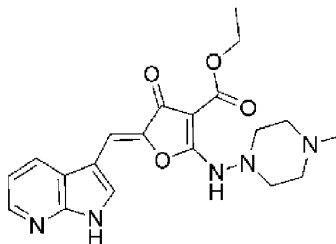
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 177.

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 12,11 (s ancho, 1H), 8,21 (d, $J = 4,12$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 7,83$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,34 - 7,43 (m, 2H), 7,24 - 7,33 (m, 2H), 6,87 (dd, $J = 4,89, 7,34$ Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,25 - 4,38 (m, 2H), 3,03 - 3,12 (m, 2H), 2,87 - 3,00 (m, 4H), 1,65 - 1,80 (m, 4H); LCMS (m/z): 463,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 179

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-metil-1-piperazinil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 188]



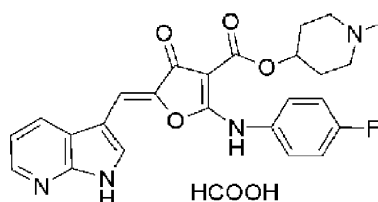
A una solución de 2-[(4-metil-1-piperazinil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,080 g, 0,30 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Cuarta etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,040 g, 0,30 mmoles) en etanol (2,0 mL), se le añadió L-prolina (0,020 g, 0,17 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 1,5 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,017 g, rend. 14%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 12,36 (s ancho, 1H), 9,95 (s ancho, 1H), 8,96 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 3,42$ Hz, 1H), 8,11 (s ancho, 1H), 7,23 (dd, $J = 4,65, 7,58$ Hz, 1H), 6,85 (s ancho, 1H), 4,21 (q, $J = 7,30$ Hz, 2H), 3,06 (s ancho, 3H), 2,43 - 2,70 (m, 6H), 2,24 - 2,35 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 398,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 180

Formiato de 5-[(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 1-metil-4-piperidinilo

[Fórmula Química 189]



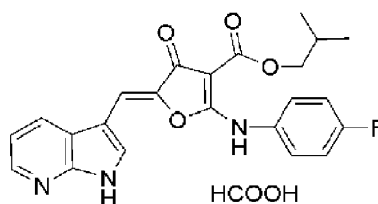
Una solución del compuesto (0,10 g, 0,25 mmoles) del Ejemplo 21, 4-hidroxi-1-metilpiperidina (0,44 g, 3,8 mmoles) y catalizador con cúmulos de cinc ($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,018 g, 0,019 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (1,0 mL) se agitó a 180°C durante 16 h a continuación at 130°C durante 16 h adicionales. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,016 g, rend. 13%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 12,15 (s ancho, 1H), 8,23 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,25 - 7,36 (m, 2H), 6,89 (dd, $J = 4,89, 7,83$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,83 - 4,93 (m, 1H), 2,77 - 2,87 (m, 2H), 2,35 - 2,45 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,85 - 1,95 (m, 2H), 1,68 - 1,80 (m, 2H); LCMS (m/z): 463,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 181

Formiato de 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isobutilo

[Fórmula Química 190]



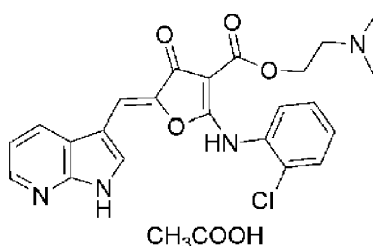
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 180.

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 12,17 (s ancho, 1H), 8,23 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,43 - 7,54 (m, 2H), 7,31 (t, $J = 8,07$ Hz, 2H), 6,84 - 6,96 (m, 1H), 6,72 (s ancho, 1H), 3,96 (d, $J = 5,87$ Hz, 2H), 1,90 - 2,05 (m, 1H), 0,97 (d, $J = 6,36$ Hz, 6H); LCMS (m/z): 422,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 182

Acetato de 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo

[Fórmula Química 191]



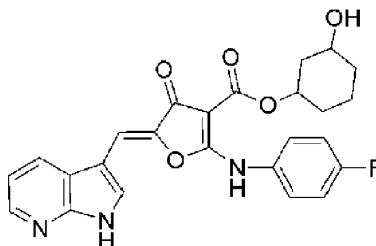
Una solución del compuesto (0,10 g, 0,24 mmoles) del Ejemplo 15, 2-(dimetilamino)etanol (0,40 mL, 4,0 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,010 g, 0,082 mmoles) y catalizador con cúmulos de cinc ($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,018 g, 0,019 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (2,0 mL) se agitó a 130°C durante 24 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (acetato de amonio acuoso/acetonitrilo como eluyentes) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,012 g, rend. 11%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 11,92 (s ancho, 1H), 8,15 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 6,73 - 6,79 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,30 - 4,39 (m, 2H), 3,12 - 3,22 (m, 2H), 2,73 (s ancho, 6H), 1,91 (s, 3H); LCMS (m/z): 453,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 183

- 5 **5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 3-hidroxiciclohexilo**

[Fórmula Química 192]



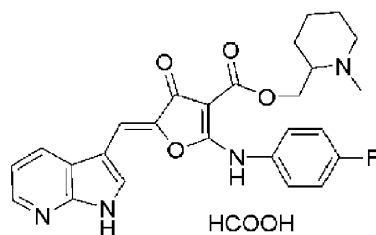
- 10 Una solución del compuesto (0,10 g, 0,25 mmoles) del Ejemplo 21, 1,3-ciclohexanodiol (0,44 g, 3,8 mmoles) y catalizador con cúmulos de cinc ($\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$) (0,018 g, 0,019 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (1,0 mL) se agitó a 130°C durante 1,5 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,010 g, rend. 13%).

- 15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,25 (s ancho, 1H), 8,24 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 7,92 - 8,00 (m, 1H), 7,74 (s ancho, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 2H), 7,31 - 7,42 (m, 2H), 6,90 (dd, $J = 4,89, 7,82$ Hz, 1H), 6,78 - 6,86 (m, 1H), 5,19 - 5,28 (m, 1H), 4,92 - 5,02 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 3,42$ Hz, 1H), 1,15 - 2,08 (m, 8H); LCMS (m/z): 463,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 184

Formiato de 5-[(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de (1-metil-2-piperidinil)metilo

[Fórmula Química 193]



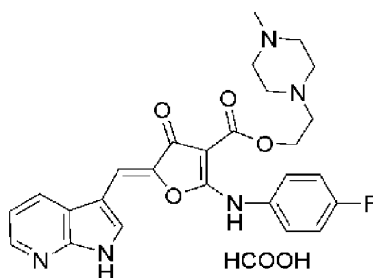
- 20 El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 183.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,11 (s ancho, 1H), 8,22 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,34 - 7,42 (m, 2H), 7,25 - 7,33 (m, 2H), 6,88 (dd, $J = 4,65, 7,58$ Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,23 - 4,35 (m, 2H), 2,90 - 3,00 (m, 1H), 2,62 - 2,72 (m, 1H), 2,46 - 2,56 (m, 4H), 1,18 - 1,83 (m, 6H); LCMS (m/z): 477,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 25 **Ejemplo 185**

Formiato de 5-[(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(4-metil-1-piperazinil)etilo

[Fórmula Química 194]



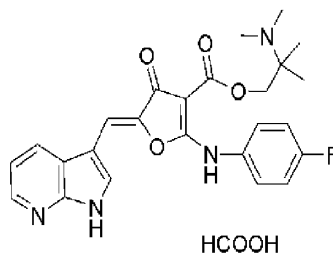
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 183.

5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,14 (s ancho, 1H), 8,16 - 8,25 (m, 2H), 7,95 (d, J = 6,85 Hz, 1H), 7,67 (s ancho, 1H), 7,38 - 7,48 (m, 2H), 7,25 - 7,36 (m, 2H), 6,84 - 6,91 (m, 1H), 6,68 (s ancho, 1H), 4,20 - 4,34 (m, 2H), 2,22 - 2,71 (m, 10H), 2,13 (s ancho, 3H); LCMS (m/z): 492,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 186

Formiato de 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(N,N-dimetilamino)-2-metilpropilo

[Fórmula Química 195]



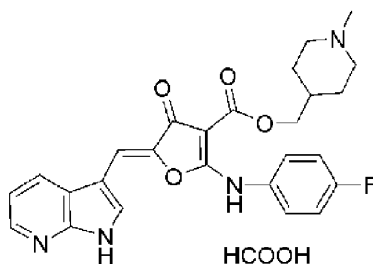
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 183.

15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,01 (s ancho, 1H), 8,15 - 8,29 (m, 2H), 7,98 (d, J = 7,34 Hz, 1H), 7,60 (s ancho, 1H), 7,05 - 7,33 (m, 4H), 6,83 - 6,93 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,20 (s ancho, 2H), 2,55 (s ancho, 6H), 1,22 (s ancho, 6H); LCMS (m/z): 465,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 187

Formiato de 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de (1-metil-4-piperidinil)metilo

[Fórmula Química 196]



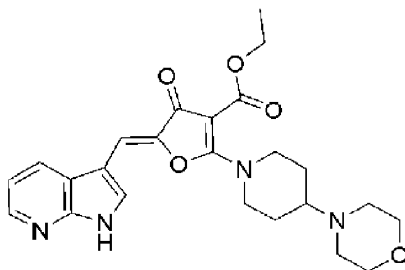
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 183.

20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,09 (s ancho, 1H), 8,18 - 8,24 (m, 2H), 7,96 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,33 - 7,43 (m, 2H), 7,22 - 7,32 (m, 2H), 6,89 (dd, J = 4,89, 7,83 Hz, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,01 (d, J = 6,36 Hz, 2H), 2,88 - 2,96 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,03 - 2,15 (m, 2H), 1,62 - 1,82 (m, 3H), 1,26 - 1,41 (m, 2H); LCMS (m/z): 477,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 188

5-[(1*H*-Pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-(4-morfolinopiperidin-1-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 197]



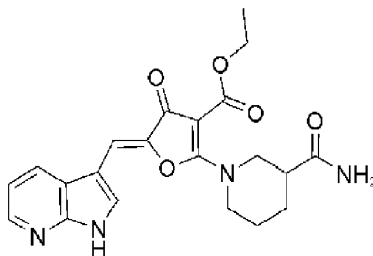
- 5 A una solución agitada de 2-(4-morfolinopiperidin-1-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,10 g, 0,31 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Cuarta etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,045 g, 0,31 mmoles) en etanol (10 mL), se le añadió piperidina (0,020 mL, 0,20 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título (0,018 g, rend. 13%) en forma de un sólido.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,31 (s ancho, 1H), 8,37 (d, J = 7,34 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 3,42 Hz, 1H), 7,97 (s ancho, 1H), 7,16 - 7,23 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,11 - 4,30 (m, 4H), 3,52 - 3,64 (m, 4H), 3,23 - 3,43 (m, 7H), 1,90 - 2,02 (m, 2H), 1,54 - 1,76 (m, 2H), 1,24 (t, J = 6,60 Hz, 3H); LCMS (m/z): 453,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 189

- 15 **5-[(1*H*-Pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-(3-carbamoilpiperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 198]



- 20 A una solución de 2-(3-carbamoilpiperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,15 g, 0,53 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Cuarta etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,078 g, 0,53 mmoles) en etanol (10 mL), se le añadió piperidina (0,020 mL, 0,20 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,018 g, rend. 9%).

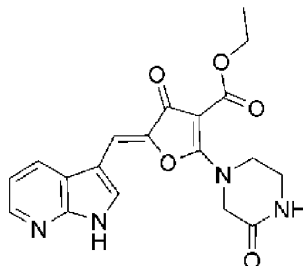
- 25 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,34 (s ancho, 1H), 8,38 (d, J = 7,52 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 3,72 Hz, 1H), 7,97 (s ancho, 1H), 7,44 (s ancho, 1H), 7,13 - 7,23 (m, 1H), 6,99 (s ancho, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,10 - 4,22 (m, 4H), 3,25 - 3,46 (m, 2H), 2,54 - 2,64 (m, 1H), 1,96 - 2,06 (m, 1H), 1,82 - 1,92 (m, 1H), 1,60 - 1,74 (m, 2H), 1,24 (t, J = 6,85 Hz, 3H); LCMS (m/z): 411,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 190

5-[(1*H*-Pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(3-oxopiperazino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

30

[Fórmula Química 199]



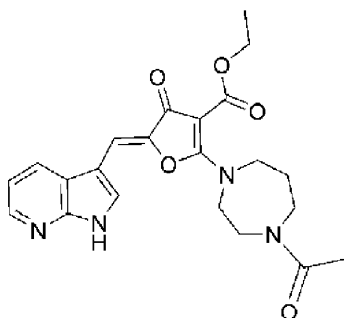
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 189.

- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,38 (s ancho, 1H), 8,29 - 8,44 (m, 2H), 8,01 (s ancho, 1H), 7,15 - 7,25 (m, 1H), 6,92 (s ancho, 1H), 4,30 - 4,40 (m, 2H), 4,11 - 4,23 (m, 2H), 3,92 - 4,04 (m, 2H), 3,41 - 3,49 (m, 2H), 1,18 - 1,31 (m, 3H); LCMS (m/z): 383,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 191

- 10 **5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-(4-acetil-1,4-diazepanil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 200]



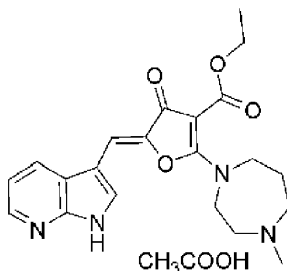
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 189.

- 15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,36 (s ancho, 1H), 8,41 (d, J = 7,68 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 4,36 Hz, 1H), 7,99 (s ancho, 1H), 7,17 - 7,29 (m, 1H), 6,89 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 4,15 - 4,27 (m, 2H), 3,92 - 4,10 (m, 3H), 3,73 - 3,90 (m, 3H), 3,51 - 3,64 (m, 2H), 1,83 - 2,08 (m, 5H), 1,28 (t, J = 6,60 Hz, 3H); LCMS (m/z): 425,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 192

Acetato de 5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-(4-metil-1,4-diazepanil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 201]



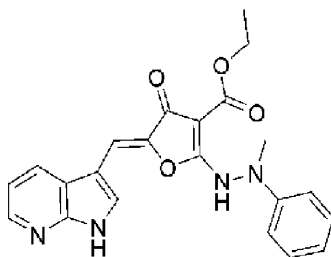
- 20 El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 189. Adicionalmente, se utilizó HPLC preparativa (acetato de amonio acuoso/acetronitrilo) como procedimiento de purificación.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,48 (s ancho, 1H), 8,36 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,18 (dd, $J = 4,89, 7,82$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,16 (q, $J = 7,34$ Hz, 2H), 3,70 - 3,92 (m, 4H), 2,72 - 2,82 (m, 2H), 2,53 - 2,63 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,92 - 2,02 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,24 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 397,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 193

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-(2-metil-2-fenilhidrazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 202]



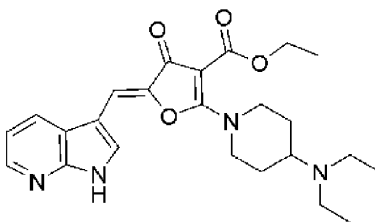
A una solución de 2-(2-metil-2-fenilhidrazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,10 g, 0,36 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Cuarta etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,053 g, 0,36 mmoles) en etanol (10 mL), se le añadió L-prolina (0,020 g, 0,17 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,015 g, rend. 10%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,28 (s ancho, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 7,90 (s ancho, 1H), 7,32 (t, $J = 7,82$ Hz, 2H), 6,83 - 7,05 (m, 5H), 4,25 (q, $J = 6,85$ Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 405,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 194

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[4-(dietilamino)piperidin]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 203]



Primera Etapa

En una atmósfera de nitrógeno, a una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,0 g, 0,025 moles) y dietilamina (9,1 mL, 0,090 moles) en metanol (40 mL), se le añadió paladio sobre carbono al 10% (0,50 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. El paladio sobre carbono se eliminó mediante filtración con Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida, a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para proporcionar 4-(dietilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido (6,1 g, rend. 95%).

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 4,12 (s ancho, 2H), 3,76 - 3,89 (m, 1H), 2,45 - 2,72 (m, 6H), 1,30 - 1,53 (m, 13H), 0,90 - 1,10 (m, 6H)

Segunda Etapa

Enfriado con un baño de hielo, se añadió ácido clorhídrico 4M en dioxano (25 mL) a 4-(*N,N*-dietilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (6,1 g, 0,024 moles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se suspendió en éter dietílico, a continuación el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico y a continuación se secó para proporcionar dihidrocloruro de 4-(dietilamino)piperidina en forma de un sólido (3,9 g, rend. 99%).

Tercera Etapa

A una solución de dihidrocloruro de 4-(dietilamino)piperidina (3,0 g, 0,019 mmoles) en agua (20 mL), se le añadió una solución 2M de hidróxido de sodio (5,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 min. El disolvente se eliminó a presión reducida, y se añadió metanol (10 mL) a la sustancia bruta, a continuación el residuo se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se concentró y se secó para proporcionar 4-(dietilamino)piperidina (1,7 g, rend. 77%) en forma de un sólido.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 3,20 - 3,29 (m, 2H), 3,09 - 3,14 (m, 1H), 2,77 - 2,93 (m, 3H), 2,52 - 2,62 (m, 4H), 1,64 - 1,90 (m, 4H), 1,00 (t, J = 7,04 Hz, 6H)

Cuarta Etapa

Una solución de 4-(dietilamino)piperidina (0,50 g, 3,2 mmoles), 2-etoxi-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,76 g, 3,8 mmoles) que se proporcionó en el Ejemplo 74, Tercera etapa y trietilamina (0,60 mL, 4,3 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, a continuación la sustancia bruta se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para proporcionar 2-[4-(dietilamino)piperidin]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo en forma de aceite (0,29 g, rend. 30%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 4,53 (s, 2H), 4,03 - 4,15 (m, 4H), 3,05 - 3,19 (m, 2H), 2,82 (s ancho, 1H), 2,42 - 2,58 (m, 4H), 1,73 - 1,86 (m, 2H), 1,40 - 1,59 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,08 Hz, 3H), 0,91 - 1,02 (m, 6H); LCMS (m/z): 311,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

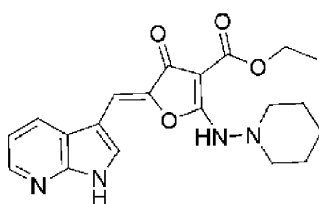
Quinta Etapa

A una solución de 2-[4-(dietilamino)piperidin]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,10 g, 0,30 mmoles) y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,047 g, 0,30 mmoles) en etanol (5,0 mL), se le añadió L-prolina (0,0040 g, 0,035 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,035 g, rend. 25%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,30 (s ancho, 1H), 8,37 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 4,89, 7,82 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,11 - 4,33 (m, 4H), 3,27 - 3,37 (m, 2H), 2,82 - 2,92 (m, 1H), 2,41 - 2,60 (m, 4H), 1,82 - 1,92 (m, 2H), 1,56 - 1,71 (m, 2H), 1,24 (t, J = 6,85 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 7,09 Hz, 6H); LCMS (m/z): 439,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 195**5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(N-piperidinamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 204]

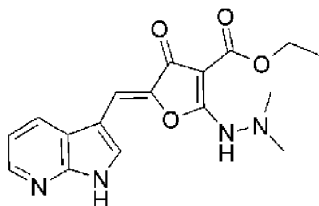


A una solución de 4-oxo-2-(N-piperidinamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,25 g, 0,98 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Cuarta etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,14 g, 0,98 mmoles) en etanol (10 mL), se le añadió L-prolina (0,011 g, 0,096 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y éter dietílico a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,015 g, rend. 4%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,34 (s ancho, 1H), 9,86 (s ancho, 1H), 9,00 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 4,65, 8,07 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,20 (q, J = 6,85 Hz, 2H), 2,95 - 3,05 (m, 4H), 1,69 - 1,79 (m, 4H), 1,42 - 1,53 (m, 2H), 1,26 (t, J = 6,85 Hz, 3H); LCMS (m/z): 383,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 196**5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-(2,2-dimetilhidrazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 205]



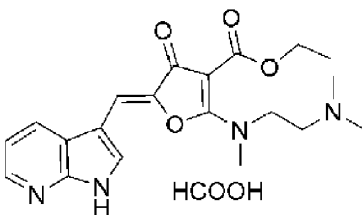
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 195.

5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 11,85 (s ancho, 1H), 8,52 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,10 (dd, $J = 4,89, 7,82$ Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,02 (q, $J = 6,85$ Hz, 2H), 1,70 (s, 6H), 1,18 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 342,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 197

Formiato de 5-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 206]



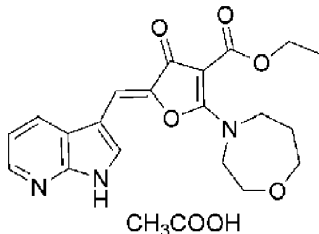
10 A una solución de 2-[[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,20 g, 0,78 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Cuarta etapa y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,11 g, 0,78 mmoles) en etanol (6,0 mL), se le añadió L-prolina (0,0093 m g, 0,078 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 20 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la
15 mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,035 g, rend. 12%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,35 (s ancho, 1H), 8,38 (d, $J = 7,83$ Hz, 1H), 8,27 - 8,34 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,16 - 7,22 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,17 (q, $J = 6,85$ Hz, 2H), 3,83 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H), 3,29 (s ancho, 3H), 2,54 - 2,61 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,21 - 1,28 (m, 3H); LCMS (m/z): 385,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 198

Acetato de 5-[(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-(1,4-oxazepan-4-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 207]

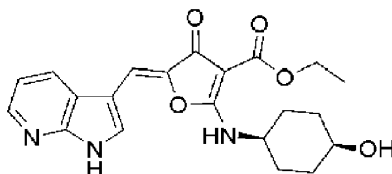


25 El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 197. Adicionalmente, se utilizó HPLC preparativa (acetato de amonio acuoso/acetonitrilo) como procedimiento de purificación.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 8,35 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,18 (dd, $J = 4,89, 7,82$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,17 (q, $J = 7,17$ Hz, 2H), 3,80 - 4,01 (m, 6H), 3,74 (t, $J = 5,14$ Hz, 2H), 1,95 - 2,07 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,24 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 383,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 199**5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[(*cis*-4-hidrox ciclohexil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 208]

**5 Primera Etapa**

Enfriada con un baño de hielo, a una mezcla disolvente de oxima de ciclohexanona (4,0 g, 0,035 moles) en diclorometano (40 mL) y etanol (5,0 mL), se le añadió gota a gota hipoclorito de *tert*-butilo (4,7 mL, 0,038 moles) y la mezcla de reacción se enfrió a -20°C a continuación se agitó durante 30 min. A esta mezcla de reacción, se le añadió gota a gota 1,3-ciclohexadieno (5,0 mL, 0,052 moles) y se dejó que la mezcla de reacción se templara a 0°C a continuación se agitó durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta la mitad de los disolventes, y después se añadió éter dietílico (80 mL) a temperatura ambiente, a continuación la mezcla se agitó durante 1 día adicional. A esta mezcla de reacción, se le añadió etanol (10 mL) y la mezcla se agitó durante 4 h adicionales, a continuación el precipitado se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con una mezcla disolvente de éter dietílico/etanol (10/1), éter dietílico y hexano, a continuación se secó para proporcionar hidrocloreto de 2-oxa-3-azabicyclo[2,2,2]-5-octeno en forma de un sólido (4,2 g, rend. 82%).

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 12,43 (s ancho, 1H), 11,29 (s ancho, 1H), 6,81 - 6,88 (m, 1H), 6,64 - 6,71 (m, 1H), 4,87 - 4,93 (m, 1H), 4,58 - 4,65 (m, 1H), 2,54 - 2,66 (m, 1H), 2,31 - 2,47 (m, 1H), 1,45 - 1,59 (m, 2H)

Segunda Etapa

En una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla disolvente de hidrocloreto de 2-oxa-3-azabicyclo[2,2,2]-5-octeno (0,20 g, 1,4 moles) en etanol (2,0 mL) y metanol (1,0 mL), se le añadió óxido de platino (0,12 g, 0,53 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6,5 h. El óxido de platino se eliminó mediante filtración con Celite, este producto filtrado se enfrió con un baño de hielo, y se añadió ácido clorhídrico 2M en etanol (1,6 mL, 3,2 mmoles) a continuación la mezcla se agitó durante 10 min. El disolvente se eliminó a presión reducida, a continuación se añadió 2-propanol (2,0 mL) y etanol (0,20 mL) al residuo, a continuación la mezcla se sometió a reflujo durante 40 min y se filtró. El producto filtrado se sometió a reflujo durante 10 min adicionales, se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, a continuación se enfrió con un baño de hielo y se agitó durante 30 min adicionales. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con alcohol 2-propílico y hexano, a continuación se secó para proporcionar hidrocloreto de *cis*-4-aminociclohexanol en forma de un sólido (0,056 g, rend. 27%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 7,92 (s ancho, 3H), 4,47 (s ancho, 1H), 3,70 - 3,82 (m, 1H), 2,89 - 3,04 (m, 1H), 1,57 - 1,76 (m, 6H), 1,37 - 1,51 (m, 2H)

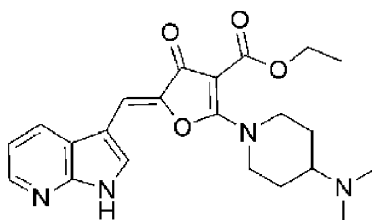
Tercera Etapa

A una solución de hidrocloreto de *cis*-4-aminociclohexanol (0,051 g, 0,34 mmoles) y 2-etoxi-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,073 g, 0,37 mmoles) que se proporcionó en el Ejemplo 74, Tercera etapa en etanol (0,8 mL), se le añadió trietilamina (0,052 mL, 0,37 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A esta mezcla de reacción, se le añadieron 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,044 g, 0,30 mmoles) y piperidina (0,0067 mL, 0,067 mmoles) a temperatura ambiente, a continuación la mezcla se sometió a reflujo durante 4 días. A continuación se añadió etanol (2,0 mL) a continuación la mezcla se sometió a reflujo durante 1 h adicional, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol caliente. El sólido se lavó con hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,013 g, rend. 11%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 12,33 (s ancho, 1H), 8,50 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 1,38, 4,64$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 2,51$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 4,64, 7,91$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 3,26$ Hz, 1H), 4,22 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 4,03 - 4,14 (m, 1H), 3,74 - 3,82 (m, 1H), 1,90 - 2,02 (m, 2H), 1,72 - 1,81 (m, 2H), 1,61 - 1,69 (m, 4H), 1,26 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 396,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 200**5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-2-[4-(dimetilamino)piperidin]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 209]



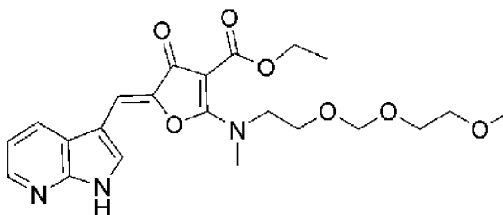
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 194.

5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,37 (s ancho, 1H), 8,39 (d, $J = 7,00$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 5,16$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,21 (dd, $J = 5,12, 7,72$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,35 - 4,45 (m, 2H), 4,13 - 4,23 (m, 2H), 3,88 - 3,98 (m, 1H), 3,61 - 3,71 (m, 1H), 3,51 - 3,61 (m, 1H), 2,50 (s, 6H), 2,18 - 2,28 (m, 1H), 1,95 - 2,05 (m, 1H), 1,80 - 1,95 (m, 1H), 1,25 (t, $J = 6,96$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 411,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 201

10 **5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-({2-[(2-metoxietoxi)metoxi]etil}-N-metilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 210]



Primera Etapa

15 A una solución de 2-[(2-hidroxietil)-N-metilamino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,5 g, 2,18 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Cuarta etapa en diclorometano (6,0 mL) que se enfrió con un baño de hielo, se le añadieron diisopropiletilamina (0,75 mL, 4,36 mmoles), a continuación cloruro de 2-metoxietoximetilo (0,5 mL, 4,36 mmoles). Se dejó que la mezcla de reacción se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo 3 veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar etilo 2-[(2-[(2-metoxietoxi)metoxi]etil)-N-metilamino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de en forma de aceite (0,31 g, rend. 46%).

20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 4,62 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,10 (q, $J = 7,04$ Hz, 2H), 3,63 - 3,80 (m, 4H), 3,52 - 3,62 (m, 2H), 3,38 - 3,48 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 1,20 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 230,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Segunda Etapa

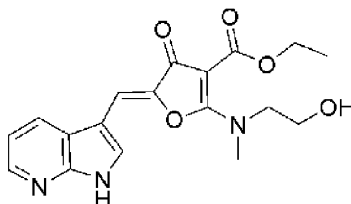
25 A una solución de etilo 2-[(2-[(2-metoxietoxi)metoxi]etil)-N-metilamino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de (0,146 g, 0,46 mmoles) y 7-azaindol-3-carboxaldehído (0,067 g, 0,46 mmoles) en etanol (6,0 mL), se le añadió L-prolina (0,005 g, 0,046 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,035 g, rend. 17%).

30 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,33 (s ancho, 1H), 8,39 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,19 (dd, $J = 4,65, 7,58$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,16 (q, $J = 7,17$ Hz, 2H), 3,93 - 4,00 (m, 2H), 3,75 - 3,83 (m, 2H), 3,51 - 3,59 (m, 2H), 3,36 - 3,42 (m, 2H), 3,25 - 3,37 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,24 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 446,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 202

35 **5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-hidroxietil)-N-metilamino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo**

[Fórmula Química 211]



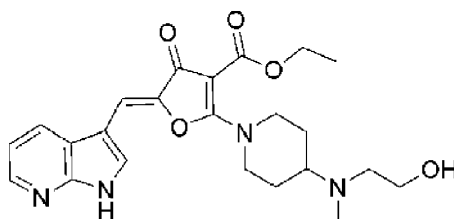
Enfriado con un baño de hielo, se añadió ácido clorhídrico 4M en dioxano (4,0 mL) a 5-[(1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-metoxietoxi)metoxi]etil-N-metilamino-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (0,020 mg, 0,046 mmoles) que se proporcionó en el Ejemplo 201. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el precipitado se suspendió en éter dietílico, a continuación se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con éter dietílico, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,012 g, rend. 75%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,35 (s ancho, 1H), 8,42 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 4,89, 7,82 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,16 (q, J = 6,85 Hz, 2H), 3,80 - 3,86 (m, 2H), 3,65 - 3,78 (m, 2H), 3,31 (s ancho., 3H), 1,24 (t, J = 7,09 Hz, 4H); LCMS (m/z): 358,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 203

5-[(1H-Pirrólo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[4-[(2-hidroxietil)-N-metilamino]piperidin]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 212]



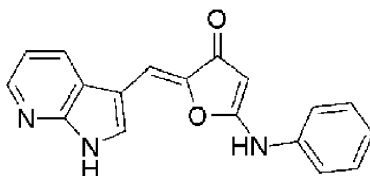
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 194.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,30 (s ancho, 1H), 8,37 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 4,65, 7,58 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,22 - 4,38 (m, 4H), 4,17 (q, J = 6,85 Hz, 2H), 3,45 (q, J = 5,87 Hz, 2H), 3,25 - 3,40 (m, 2H), 2,69 - 2,81 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,85 - 1,95 (m, 2H), 1,58 - 1,72 (m, 2H), 1,25 (t, J = 6,85 Hz, 3H); LCMS (m/z): 441,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 204

2-[(1H-Pirrólo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-5-(fenilamino)furan-3(2H)-ona

[Fórmula Química 213]

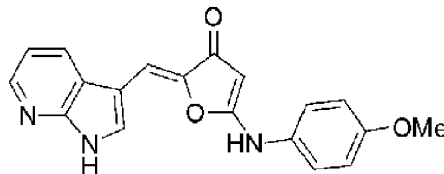


Una solución del compuesto (0,050 g, 0,13 mmoles) del Ejemplo 1 en *N,N*-dimetilformamida (1,0 mL) se sometió a reflujo durante 6 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,010 g, rend. 25%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,36 (s ancho, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 1,25, 4,52 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,53 Hz, 2H), 7,13 - 7,25 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,25 (s, 1H); LCMS (m/z): 304,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 205**2-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-5-[(4-metoxifenil)amino]furan-3(2*H*)-ona**

[Fórmula Química 214]

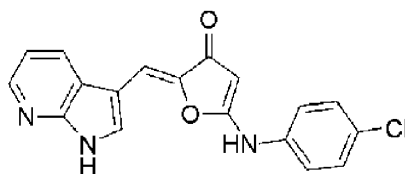


Se añadió una solución del compuesto (0,31 g, 0,76 mmoles) del Ejemplo 2 en etanol (6,0 mL), una solución 18 M de hidróxido de potasio (0,41 mL, 7,4 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,031 g, rend. 12%).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,31 (s ancho, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 1,51, 4,52 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,14 (dd, *J* = 4,64, 7,91 Hz, 1H), 6,99 - 7,04 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,79 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 334,0 [*M*+*H*]⁺.

Ejemplo 206**2-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-5-[(4-clorofenil)amino]furan-3(2*H*)-ona**

[Fórmula Química 215]

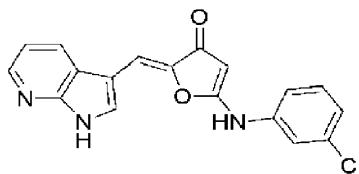


Una solución del compuesto (0,050 g, 0,12 mmoles) del Ejemplo 8 en *N,N*-dimetilformamida (1,0 mL) se sometió a reflujo durante 6 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0072 g, rend. 17%).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,36 (s ancho, 1H), 10,87 (s ancho, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,28 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 1,38, 4,64 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,26 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,78 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,78 Hz, 2H), 7,17 (dd, *J* = 4,64, 7,91 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,27 (s, 1H); LCMS (*m/z*): 337,9 [*M*+*H*]⁺.

Ejemplo 207**2-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-5-[(3-clorofenil)amino]furan-3(2*H*)-ona**

[Fórmula Química 216]

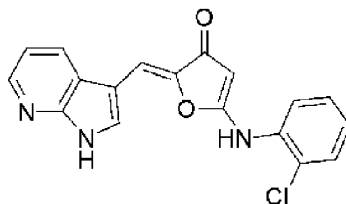


Una solución del compuesto (0,040 g, 0,098 mmoles) del Ejemplo 9 en *N,N*-dimetilformamida (1,0 mL) se sometió a reflujo durante 6 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0075 g, rend. 23%).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,40 (s ancho, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,28 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 1,38, 4,64 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,76 Hz, 1H), 7,42 - 7,51 (m, 1H), 7,36 - 7,41 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 1,00, 8,03 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 4,64, 7,91 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,31 (s, 1H); LCMS (*m/z*): 337,9 [*M*+*H*]⁺.

Ejemplo 208**2-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-5-[(2-clorofenil)amino]furan-3(2*H*)-ona**

[Fórmula Química 217]



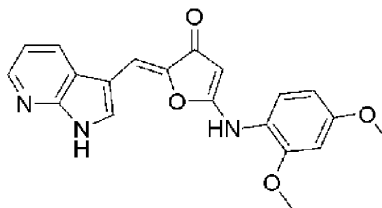
Una solución del compuesto (0,050 g, 0,12 mmoles) del Ejemplo 15 en *N,N*-dimetilformamida (1,0 mL) se agitó a 150°C durante 6 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0050 g, rend. 11%).

- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,29 (s ancho, 1H), 10,63 (s ancho, 1H), 8,21 - 8,32 (m, 2H), 8,01 (s ancho, 1H), 7,63 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,40 Hz, 1H), 7,32 - 7,39 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 4,77, 7,53 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,89 (s ancho, 1H); LCMS (m/z): 337,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 209

2-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-5-[(2,4-dimetoxifenil)amino]furan-3(2H)-ona

[Fórmula Química 218]



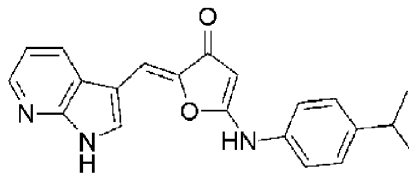
- 10 Una solución del compuesto (0,10 g, 0,23 mmoles) del Ejemplo 24 en *N,N*-dimetilformamida (3,0 mL) se sometió a reflujo durante 7 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,015 g, rend. 18%).

- 15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,27 (s ancho, 1H), 10,11 (s ancho, 1H), 8,25 - 8,36 (s ancho, 2H), 8,03 (s ancho, 1H), 7,30 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 7,08 (s ancho, 1H), 6,72 (d, J = 17,12 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 4,74 (s ancho, 1H), 3,75 - 3,92 (m, 6H); LCMS (m/z): 364,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 210

2-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-5-[(4-isopropilfenil)amino]furan-3(2H)-ona

[Fórmula Química 219]



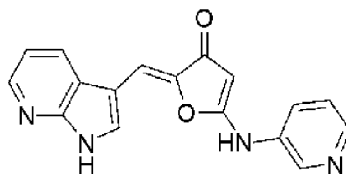
- 20 Una solución del compuesto (0,12 g, 0,29 mmoles) del Ejemplo 37 en *N,N*-dimetilformamida (3,0 mL) se sometió a reflujo durante 6 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-5-[(4-isopropilfenil)amino]furan-3(2H)-ona en forma de un sólido (0,0050 g, rend. 5%).

- 25 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,34 (s ancho, 1H), 10,68 (s ancho, 1H), 8,41 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 8,09 (s ancho, 1H), 7,21 - 7,37 (m, 4H), 7,15 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,18 (s ancho, 1H), 2,84 - 3,00 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,85 Hz, 6H); LCMS (m/z): 346,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 211

2-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-5-(3-piridinilamino)furan-3(2H)-ona

[Fórmula Química 220]



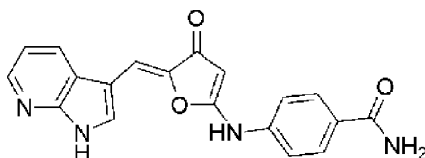
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 210, utilizando el compuesto del Ejemplo 27.

- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,35 (s ancho, 1H), 10,95 (s ancho, 1H), 8,58 (s ancho, 1H), 8,35 - 8,43 (m, 2H), 8,27 - 8,33 (m, 1H), 8,06 (s ancho, 1H), 7,76 (d, J = 6,85 Hz, 1H), 7,38 - 7,53 (m, 1H), 7,09 - 7,24 (m, 1H), 6,81 (s ancho, 1H), 5,27 (s ancho, 1H); LCMS (m/z): 305,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 212

2-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-5-[(4-carbamoilfenil)amino]furan-3(2H)-ona

[Fórmula Química 221]



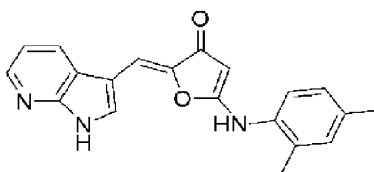
- 10 El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 210, utilizando el compuesto del Ejemplo 25.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,37 (s ancho, 1H), 8,42 (d, J = 7,34 Hz, 1H), 8,32 (s ancho, 1H), 8,12 (s ancho, 1H), 7,85 - 8,04 (m, 4H), 7,28 - 7,44 (m, 3H), 7,14 - 7,21 (m, 1H), 6,83 (s ancho, 1H), 5,38 (s ancho, 1H); LCMS (m/z): 347,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 213

2-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-5-[(2,4-dimetilfenil)amino]furan-3(2H)-ona

[Fórmula Química 222]



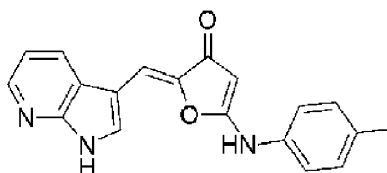
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 210, utilizando el compuesto del Ejemplo 26.

- 20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,22 (s ancho, 1H), 10,21 (s ancho, 1H), 8,11 - 8,34 (m, 2H), 7,94 (s ancho, 1H), 7,25 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 7,17 (s ancho, 1H), 6,99 - 7,14 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,78 (s ancho, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); LCMS (m/z): 332,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 214

2-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-5-(p-tolilamino)furan-3(2H)-ona

[Fórmula Química 223]



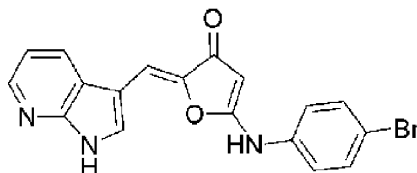
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 210, utilizando el compuesto del Ejemplo 20.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,32 (s ancho, 1H), 8,40 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 8,30 (s ancho, 1H), 8,06 (s ancho, 1H), 7,10 - 7,36 (m, 5H), 6,74 (s ancho, 1H), 5,12 (s ancho, 1H), 2,32 (s, 3H); LCMS (m/z): 318,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 215

2-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-5-[(4-bromofenil)amino]furan-3(2*H*)-ona

[Fórmula Química 224]



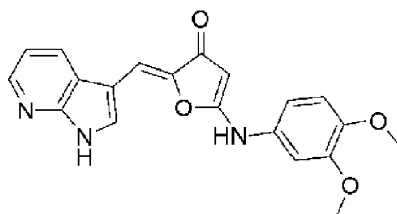
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 210, utilizando el compuesto del Ejemplo 19.

- 10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,31 (s ancho, 1H), 8,39 (d, $J = 7,76$ Hz, 1H), 8,23 - 8,35 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H), 7,18 (dd, $J = 4,65, 7,58$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,20 (s ancho, 1H); LCMS (m/z): 382,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 216

2-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-5-[(3,4-dimetoxifenil)amino]furan-3(2*H*)-ona

[Fórmula Química 225]



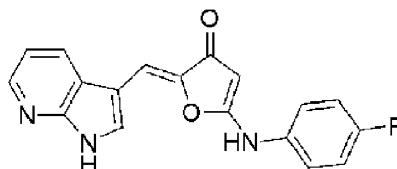
- 15 Una solución del compuesto (0,043 g, 0,099 mmoles) del Ejemplo 28 en *N,N*-dimetilformamida (1,2 mL) se sometió a reflujo durante 6 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (0,0050 g, rend. 12%).

- 20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,35 (s ancho, 1H), 10,56 (s ancho, 1H), 8,40 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 8,06 (s ancho, 1H), 7,08 - 7,22 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 6,92 (s ancho, 1H), 6,87 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 3,78 (s, 6H); LCMS (m/z): 364,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 217

2-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-5-[(4-fluorofenil)amino]furan-3(2*H*)-ona

[Fórmula Química 226]

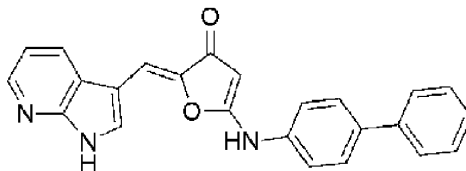


- 25 El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 216, utilizando el compuesto del Ejemplo 21.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,34 (s ancho, 1H), 10,72 (s ancho, 1H), 8,40 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 8,06 (s ancho, 1H), 7,33 - 7,46 (m, 2H), 7,22 - 7,33 (m, 2H), 7,16 (dd, $J = 4,65, 7,58$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,18 (s, 1H); LCMS (m/z): 322,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 218**2-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-5-[(1,1'-bifenil)-4-ilamino]furan-3(2*H*)-ona**

[Fórmula Química 227]

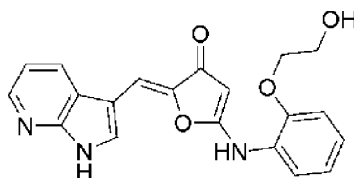


El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 216, utilizando el compuesto del Ejemplo 39.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,29 (s ancho, 1H), 8,24 - 8,49 (m, 3H), 8,07 (s ancho, 1H), 7,70 (s ancho, 3H), 7,48 (s ancho, 2H), 7,38 (s ancho, 3H), 7,15 (s ancho, 1H), 6,72 (s ancho, 1H), 5,19 (s ancho, 1H); LCMS (m/z): 380,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 219**2-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-5-[[2-(2-hidroxietoxi)fenil]amino]furan-3(2*H*)-ona**

[Fórmula Química 228]

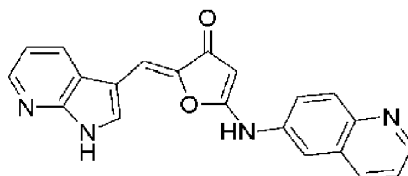


Una solución del compuesto (0,015 g, 0,034 mmoles) del Ejemplo 29 en *N,N*-dimetilformamida (0,50 mL) se sometió a reflujo durante 4 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0013 g, rend. 11%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,24 (s ancho, 1H), 8,44 (s ancho, 1H), 8,24 - 8,35 (m, 2H), 8,03 (s ancho, 1H), 7,32 - 7,41 (m, 1H), 6,96 - 7,25 (m, 4H), 6,67 (s ancho, 1H), 4,90 (s ancho, 1H), 4,01 - 4,12 (m, 2H), 3,67 - 3,80 (m, 2H); LCMS (m/z): 363,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 220**2-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-5-(6-quinolinilamino)furan-3(2*H*)-ona**

[Fórmula Química 229]

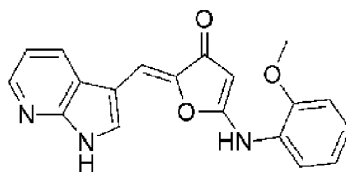


Una solución del compuesto (0,075 g, 0,18 mmoles) del Ejemplo 44 en *N,N*-dimetilformamida (4,0 mL) se sometió a reflujo durante 6 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0080 g, rend. 13%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,41 (s ancho, 1H), 11,07 (s ancho, 1H), 8,81 - 8,87 (m, 1H), 8,42 (t, $J = 8,56$ Hz, 2H), 8,31 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 8,15 (s ancho, 1H), 8,07 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,88 (s ancho, 1H), 7,73 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 3,91, 7,82$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 6,85 (s ancho, 1H), 5,56 (s ancho, 1H); LCMS (m/z): 355,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 221**2-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-5-[(2-metoxifenil)amino]furan-3(2*H*)-ona**

[Fórmula Química 230]



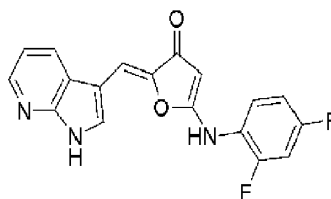
Una solución del compuesto (0,099 g, 0,24 mmoles) del Ejemplo 7 en *N,N*-dimetilformamida (2,0 mL) se sometió a reflujo durante 9 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 2-butanol y se lavó con una solución 4 M de hidróxido de sodio. La capa orgánica se concentró a continuación se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0097 g, rend. 12%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,31 (s ancho, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 8,27 - 8,30 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,26 - 7,33 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 7,28$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 4,77, 8,03$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 7,65$ Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,90 - 4,94 (m, 1H), 3,88 (s, 3H); LCMS (m/z): 333,9 [$M+H$] $^+$.

Ejemplo 222

2-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-5-[(2,4-difluorofenil)amino]furan-3(2H)-ona

[Fórmula Química 231]



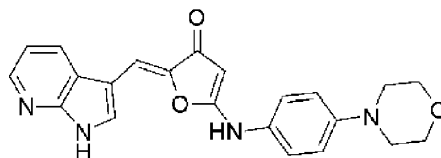
Una solución del compuesto (0,099 g, 0,24 mmoles) del Ejemplo 53 en *N,N*-dimetilformamida (1,0 mL) se sometió a reflujo durante 4 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0030 g, rend. 4%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,31 (s ancho, 1H), 10,60 (s ancho, 1H), 8,26 - 8,36 (m, 2H), 8,01 (s ancho, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 1H), 7,44 - 7,54 (m, 1H), 7,16 - 7,25 (m, 1H), 7,06 - 7,14 (m, 1H), 6,79 (s ancho, 1H), 4,95 (s ancho, 1H); LCMS (m/z): 339,8 [$M+H$] $^+$.

Ejemplo 223

2-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-5-[(4-morfolinofenil)amino]furan-3(2H)-ona

[Fórmula Química 232]



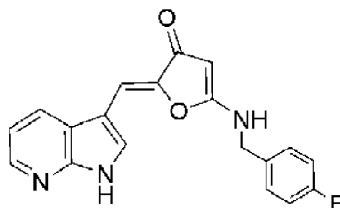
Una solución del compuesto (0,080 g, 0,17 mmoles) del Ejemplo 42 en *N,N*-dimetilacetamida (3,0 mL) se agitó a 160°C durante 4 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con agua, tetrahidrofurano y éter dietílico a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,015 g, rend. 22%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,32 (s ancho, 1H), 10,53 (s ancho, 1H), 8,41 (d, $J = 8,12$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 4,28$ Hz, 1H), 8,05 (s ancho, 1H), 7,23 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H), 7,12 - 7,18 (m, 1H), 7,02 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,70 - 3,83 (m, 4H), 3,05 - 3,18 (m, 4H); LCMS (m/z): 389,4 [$M+H$] $^+$.

Ejemplo 224

2-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-5-[(4-fluorobencil)amino]furan-3(2H)-ona

[Fórmula Química 233]



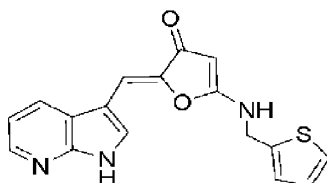
Una solución del compuesto (0,10 g, 0,31 mmoles) del Ejemplo 45 en *N,N*-dimetilacetamida (3,0 mL) se sometió a reflujo durante 7 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con agua y éter dietílico a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0070 g, rend. 9%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 12,23 (s ancho, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,40 (s ancho, 1H), 8,21 - 8,32 (m, 2H), 7,96 (s ancho, 1H), 7,34 - 7,50 (m, 1H), 7,05 - 7,32 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,35 - 4,60 (m, 2H); LCMS (m/z): 336,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 225

2-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-5-[(2-tienilmetil)amino]furan-3(2H)-ona

[Fórmula Química 234]



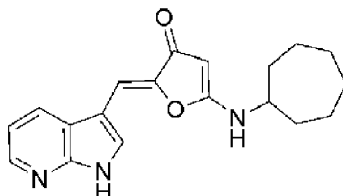
Una solución del compuesto (0,10 g, 0,26 mmoles) del Ejemplo 60 en *N,N*-dimetilformamida (0,80 mL) se sometió a reflujo durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y el precipitado se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con cloroformo/metanol (10/1) y hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,019 g, rend. 22%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 12,25 (s ancho, 1H), 9,20 (t, $J = 6,02$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 7,53$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J = 1,26, 4,52$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 1,00, 5,02$ Hz, 1H), 7,12 - 7,20 (m, 2H), 7,02 (dd, $J = 3,51, 5,02$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,96 (s ancho, 1H), 4,69 (s ancho, 2H); LCMS (m/z): 324,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 226

2-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-5-(cicloheptilamino)furan-3(2H)-ona

[Fórmula Química 235]



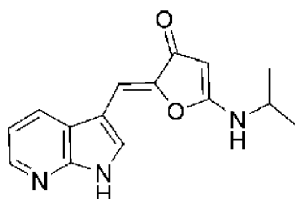
Una solución del compuesto (0,040 g, 0,10 mmoles) del Ejemplo 59 en *N,N*-dimetilformamida (2,0 mL) se sometió a reflujo durante 8 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0040 g, rend. 12%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) 12,26 (s ancho, 1H), 8,64 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 8,00 (s ancho, 1H), 7,17 (dd, $J = 4,89, 7,82$ Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,78 (s ancho, 1H), 2,83 - 3,11 (m, 1H), 1,85 - 2,02 (m, 2H), 1,40 - 1,78 (m, 10H); LCMS (m/z): 324,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 227

2-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-5-(isopropilamino)furan-3(2H)-ona

[Fórmula Química 236]

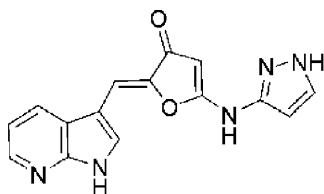


Una solución del compuesto (0,15 g, 0,43 mmoles) del Ejemplo 56 en *N,N*-dimetilacetamida (1,5 mL) se sometió a reflujo durante 12 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con éter dietílico a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,015 g, rend. 12%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,24 (s ancho, 1H), 8,58 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 7,97 (s ancho, 1H), 7,15 (dd, J = 4,89, 7,82 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,79 (s ancho, 1H), 3,53 - 3,69 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,36 Hz, 6H); LCMS (m/z): 270,2 [$M+H$] $^+$.

Ejemplo 228**2-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-5-[(3-pirazolil)amino]furan-3(2*H*)-ona**

[Fórmula Química 237]

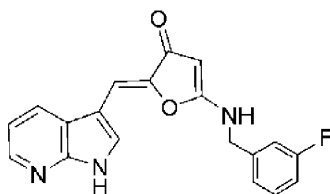


El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 227, utilizando el compuesto del Ejemplo 67.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,52 (s ancho, 2H), 11,67 (s ancho, 1H), 8,45 (d, J = 6,85 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 3,42 Hz, 1H), 7,72 (s ancho, 2H), 7,56 (s ancho, 1H), 7,13 - 7,25 (m, 1H), 6,98 - 7,09 (m, 1H), 4,69 (s, 1H); LCMS (m/z): 294,2 [$M+H$] $^+$.

Ejemplo 229**2-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-5-[(3-fluorobencil)amino]furan-3(2*H*)-ona**

[Fórmula Química 238]

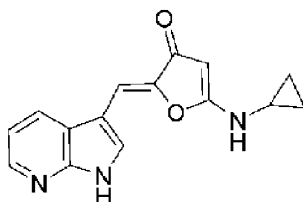


Una solución del compuesto (0,050 g, 0,12 mmoles) del Ejemplo 58 en *N,N*-dimetilacetamida (1,5 mL) se sometió a reflujo durante 12 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado se recogió mediante filtración. El sólido se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,012 g, rend. 30%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,26 (s ancho, 1H), 9,13 - 9,23 (m, 1H), 8,41 (s ancho, 1H), 8,29 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,98 (s ancho, 1H), 7,38 - 7,53 (m, 1H), 7,20 - 7,32 (m, 2H), 7,16 (d, J = 6,36 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,91 (s ancho, 1H), 4,41 - 4,60 (m, 2H); LCMS (m/z): 336,0 [$M+H$] $^+$.

Ejemplo 230**2-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-5-(ciclopropilamino)furan-3(2*H*)-ona**

[Fórmula Química 239]



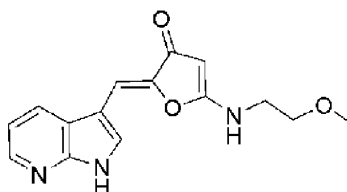
A una solución del compuesto (0,25 g, 0,76 mmoles) del Ejemplo 94 en etanol (7,0 mL), se le añadió una solución de hidróxido de potasio al 50% (4,0 mL, 0,071 moles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, se añadió ácido clorhídrico 1 M para ajustar el pH a pH ácido, y a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0090 g, rend. 4%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,26 (s ancho, 1H), 8,88 (s ancho, 1H), 8,44 (d, $J = 6,85$ Hz, 1H), 8,22 - 8,34 (m, 1H), 7,97 (s ancho, 1H), 7,12 - 7,20 (m, 1H), 6,66 (s ancho, 1H), 4,87 (s ancho, 1H), 2,62 - 2,80 (m, 1H), 0,72 - 0,88 (m, 2H), 0,55 - 0,72 (m, 2H); LCMS (m/z): 268,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 231

2-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-5-[(2-metoxietil)amino]furan-3(2H)-ona

[Fórmula Química 240]



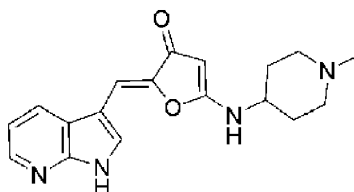
A una solución del compuesto (0,070 g, 0,20 mmoles) del Ejemplo 98 en etanol (2,0 mL), se le añadió una solución de hidróxido de potasio al 50% (1,0 mL, 0,018 moles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a pH ácido, y a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida. A este residuo, se le añadieron etanol (2,0 mL) y agua (2,0 mL), a continuación se sometió a reflujo durante 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0060 g, rend. 12%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,24 (s ancho, 1H), 8,65 - 8,90 (m, 1H), 8,41 (d, $J = 6,85$ Hz, 1H), 8,29 (s ancho, 1H), 8,01 (s ancho, 1H), 7,08 - 7,32 (m, 1H), 6,53 - 6,70 (m, 1H), 4,72 - 4,97 (m, 1H), 3,30 - 3,55 (m, 4H), 3,26 (s ancho, 3H); LCMS (m/z): 286,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 232

2-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-5-[(1-metil-4-piperidinil)amino]furan-3(2H)-ona

[Fórmula Química 241]

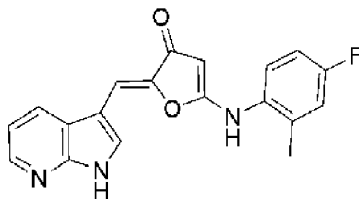


El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 231, utilizando el compuesto del Ejemplo 65.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,25 (s ancho, 1H), 8,61 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 8,23 - 8,34 (m, 1H), 8,17 (s ancho, 1H), 7,99 (s ancho, 1H), 7,06 - 7,24 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,77 - 4,99 (m, 1H), 2,73 - 2,85 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,00 - 2,14 (m, 2H), 1,82 - 1,97 (m, 2H), 1,49 - 1,67 (m, 2H); LCMS (m/z): 325,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 233**2-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-5-[(4-fluoro-2-metilfenil)amino]furan-3(2*H*)-ona**

[Fórmula Química 242]

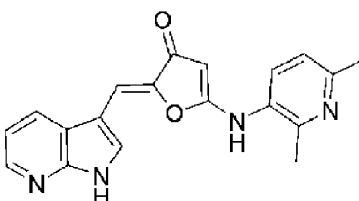


- 5 A una solución del compuesto (0,15 g, 0,37 mmoles) del Ejemplo 97 en etanol (4,0 mL), se le añadió una solución de hidróxido de potasio al 50% (2,0 mL, 0,036 moles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida. A este residuo se le añadió agua, la mezcla se lavó con acetato de etilo, a continuación se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a pH ácido. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, éter dietílico, acetato de etilo y hexano, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,12 g, rend. 93%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,28 (s ancho, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,19 - 8,32 (m, 2H), 7,97 (s ancho, 1H), 7,43 (dd, J = 5,62, 8,56 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,34 Hz, 1H), 7,11 - 7,19 (m, 1H), 7,04 - 7,10 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 2,31 (s, 3H); LCMS (m/z): 335,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 234**15 2-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-5-[(2,6-dimetil-3-piridinil)amino]furan-3(2*H*)-ona**

[Fórmula Química 243]

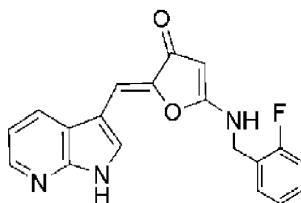


- 20 A una solución del compuesto (0,090 g, 0,20 mmoles) del Ejemplo 107 en etanol (4,0 mL), se le añadió una solución de hidróxido de potasio al 50% (2,0 mL, 0,036 moles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida. A este residuo se le añadió agua, la mezcla se lavó con acetato de etilo, a continuación se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a pH ácido. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y éter dietílico a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título (0,037 g, rend. 50%) en forma de un sólido.

25 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,26 (s ancho, 1H), 10,33 (s ancho, 1H), 8,28 (d, J = 4,40 Hz, 2H), 7,96 (s ancho, 1H), 7,64 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,02 - 7,12 (m, 1H), 6,70 (s ancho, 1H), 4,73 (s ancho, 1H), 2,48 (s ancho, 3H), 2,44 (s ancho, 3H); LCMS (m/z): 333,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 235**2-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-5-[(2-fluorobencil)amino]furan-3(2*H*)-ona**

[Fórmula Química 244]



- 30 A una solución del compuesto (0,10 g, 0,25 mmoles) del Ejemplo 101 en etanol (4,0 mL), se le añadió una solución de hidróxido de potasio al 50% (2,0 mL, 0,036 moles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida. A este residuo se le

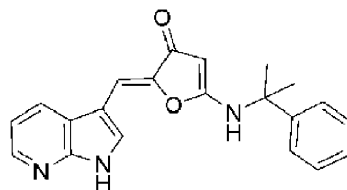
añadió agua, la mezcla se lavó con acetato de etilo, a continuación se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a pH ácido, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró, a continuación se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,012 g, rend. 14%).

- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,24 (s ancho, 1H), 9,08 - 9,17 (m, 1H), 8,34 - 8,46 (m, 1H), 8,22 - 8,33 (m, 1H), 7,98 (s ancho, 1H), 7,45 - 7,55 (m, 1H), 7,34 - 7,43 (m, 1H), 7,20 - 7,31 (m, 2H), 7,10 - 7,19 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,83 - 4,97 (m, 1H), 4,40-4,64 (m, 2H); LCMS (m/z): 335,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 236

2-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-5-[(2-fenil-2-propanil)amino]furan-3(2H)-ona

[Fórmula Química 245]



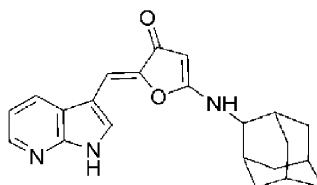
- 10 A una solución del compuesto (0,060 g, 0,14 mmoles) del Ejemplo 112 en etanol (2,0 mL), se le añadió una solución de hidróxido de potasio al 50% (1,0 mL, 0,018 moles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida. A este residuo se le añadió agua, la mezcla se lavó con acetato de etilo, a continuación se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a pH ácido. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y éter dietílico a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,010 g, rend. 20%).

- 15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,26 (s ancho, 1H), 9,05 (s ancho, 1H), 8,24 - 8,38 (m, 2H), 8,0 (ancho, 1H), 7,36 - 7,50 (m, 4H), 7,25 - 7,32 (m, 1H), 7,12 - 7,18 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,06 (s ancho, 1H), 1,70 (s, 6H); LCMS (m/z): 346,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 237

2-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-5-(2-adamantilamino)furan-3(2H)-ona

[Fórmula Química 246]



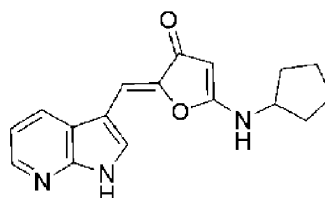
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 236, utilizando el compuesto del Ejemplo 113.

- 25 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,29 (s ancho, 1H), 8,55 (s ancho, 1H), 8,37 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 8,14 (s ancho, 1H), 7,17 (dd, J = 4,89, 7,83 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,25 - 3,40 (m, 1H), 1,96 - 2,11 (m, 4H), 1,80 - 1,92 (m, 4H), 1,69 - 1,77 (m, 2H), 1,55 - 1,63 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,00 Hz, 2H); LCMS (m/z): 362,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 238

30 2-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-5-(ciclopentilamino)furan-3(2H)-ona

[Fórmula Química 247]



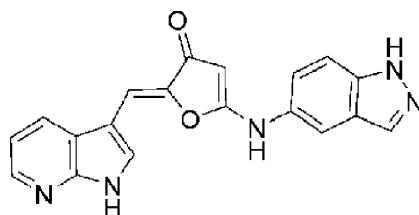
A una solución del compuesto (0,10 g, 0,27 mmoles) del Ejemplo 103 en etanol (4,0 mL), se le añadió una solución de hidróxido de potasio al 50% (2,0 mL, 0,036 moles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida. A este residuo se le añadió agua, la mezcla se lavó con acetato de etilo, a continuación se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a pH ácido, y a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,0015 g, rend. 5%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,25 (s ancho, 1H), 8,58 - 8,70 (m, 1H), 8,39 (d, $J = 7,83$ Hz, 1H), 8,22 - 8,32 (m, 1H), 7,99 (s ancho, 1H), 7,17 (dd, $J = 4,65, 7,58$ Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,75 - 4,96 (m, 1H), 1,90 - 2,03 (m, 2H), 1,65 - 1,77 (m, 2H), 1,50 - 1,65 (m, 4H); LCMS (m/z): 296,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 239

2-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-5-[(5-indazolil)amino]furan-3(2*H*)-ona

[Fórmula Química 248]



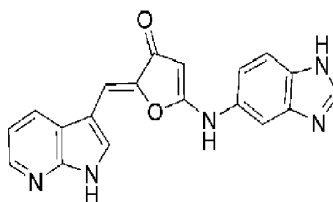
A una solución del compuesto (0,14 g, 0,33 mmoles) del Ejemplo 118 en etanol (4,0 mL), se le añadió una solución de hidróxido de potasio al 50% (2,2 mL, 0,039 moles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a pH ácido, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,010 g, rend. 9%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 13,16 (s ancho, 1H), 12,30 (s ancho, 1H), 8,42 (s ancho, 1H), 8,37 (d, $J = 7,76$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 8,09 (s ancho, 1H), 8,05 (s ancho, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,04 - 7,11 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,10 (s, 1H); LCMS (m/z): 344,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 240

2-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-5-[(5-benzimidazolil)amino]furan-3(2*H*)-ona

[Fórmula Química 249]



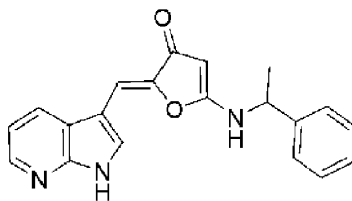
A una solución del compuesto (0,055 g, 0,13 mmoles) del Ejemplo 119 en etanol (6,0 mL), se le añadió una solución de hidróxido de potasio al 50% (3,0 mL, 0,053 moles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 1,5 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a pH ácido, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (0,0090 g, rend. 20%) en forma de un sólido.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,28 (s ancho, 1H), 12,10 (s ancho, 1H), 8,34 (s ancho, 1H), 8,22 - 8,29 (m, 1H), 8,10 - 8,20 (m, 1H), 7,95 (s ancho, 1H), 7,50 - 7,62 (m, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 1H), 6,98 - 7,15 (m, 2H), 6,34 - 6,67 (m, 2H), 4,84 (s, 1H); LCMS (m/z): 344,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 241

2-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-5-[(1-feniletil)amino]furan-3(2*H*)-ona

[Fórmula Química 250]



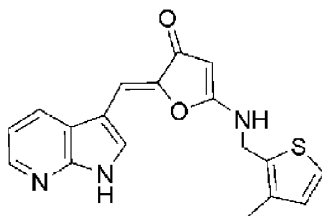
El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 240, utilizando el compuesto del Ejemplo 106.

- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,29 (s ancho, 1H), 9,15 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 8,23 - 8,43 (m, 2H), 7,80 (s ancho, 1H), 7,11 - 7,49 (m, 6H), 6,62 (s, 1H), 5,00 - 5,10 (m, 1H), 4,60 - 4,80 (m, 1H), 1,36 - 1,60 (m, 3H); LCMS (m/z): 332,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 242

2-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-5-[[3-metil-2-tienil)metil]amino]furan-3(2H)-ona

[Fórmula Química 251]



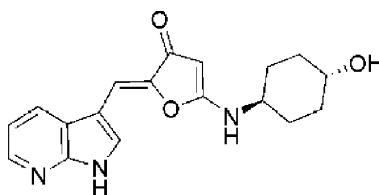
Una solución del compuesto (0,050 g, 0,12 mmoles) del Ejemplo 124 en *N,N*-dimetilformamida (1,0 mL) se sometió a reflujo durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,012 g, rend. 28%).

- 15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,25 (s ancho, 1H), 9,09 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 1,38, 4,64 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5,02 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 4,77, 8,03 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 5,02 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,92 (s ancho, 1H), 4,59 (s ancho, 2H), 2,25 (s, 3H); LCMS (m/z): 338,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 243

2-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-5-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]furan-3(2H)-ona

[Fórmula Química 252]



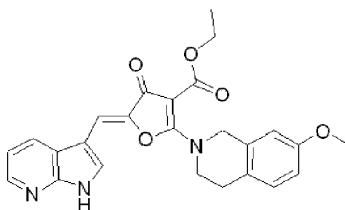
- 20 El compuesto del título (sólido) se preparó de una manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 240, utilizando el compuesto del Ejemplo 116.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,23 (s ancho, 1H), 8,51 - 8,60 (m, 1H), 8,34 - 8,43 (m, 1H), 8,24 - 8,32 (m, 1H), 7,92 - 8,10 (m., 1H), 7,16 (dd, J = 4,64, 7,91 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,85 (s ancho, 1H), 4,40 - 4,72 (m, 2H), 1,69 - 2,07 (m, 4H), 1,02 - 1,54 (m, 4H); LCMS (m/z): 326,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 25 **Ejemplo 244**

5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-(7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 253]

**Primera Etapa**

5 A una suspensión de hidrocloreto de 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (2,10 g, 10,5 mmoles) en tetrahidrofurano, se le añadió trietilamina (3,48 mL, 25,0 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. A esta mezcla de reacción, se le añadió 2-etoxi-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (2,00 g, 10,0 mmoles), que se proporcionó en el Ejemplo 74, Tercera etapa y la mezcla se agitó durante 5 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para proporcionar 2-[7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo en forma de aceite (2,85 g, rend. 89%).

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,33 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,89 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,79 (d, $J = 2,9$ Hz, 3H), 2,86 - 3,04 (m, 2H), 1,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 318,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

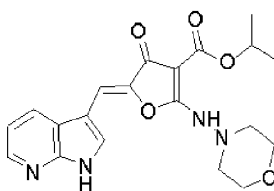
Segunda Etapa

15 A una solución de 2-[7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (2,58 g, 8,98 mmoles) y 7-azaindol-3-carboxaldehído (1,31 g, 8,98 mmoles) en etanol (12 mL), se le añadió L-prolina a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y éter diisopropílico, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (1,20 g, rend. 30%).

20 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 12,37 (s, 1H), 8,41 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 4,7, 1,5$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,26 - 7,13 (m, 2H), 6,90 (s, 2H), 6,85 (dd, $J = 8,3, 2,6$ Hz, 1H), 4,95 (s ancho, 2H), 4,21 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,85 - 4,05 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,00 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 446,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 245**5-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo**

[Fórmula Química 254]

**Primera Etapa**

25 A una solución de 2-isopropoxi-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo (12,2 g, 53,6 mmoles), que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Tercera etapa utilizando malonato de diisopropilo y cloruro de cloroacetilo, en etanol (45 mL), se le añadió 4-aminomorfolina (5,7 mL, 59,2 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto bruto se suspendió en metil *tert*-butil éter, a continuación el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con metil *tert*-butil éter y hexano, a continuación se secó para proporcionar 2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo en forma de un sólido (11,2 g, rend. 75%).

35 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 9,60 (s, 1H), 4,95 - 5,05 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,60 - 3,68 (m, 4H), 2,87 - 2,95 (m, 4H), 1,22 (d, $J = 6,40$ Hz, 6H); LCMS (m/z): 271,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Segunda Etapa

A una solución agitada de 2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo (5,00 g, 18,5 mmoles) y 7-azaindol-3-carboxaldehído (2,49 g, 17,1 mmoles) en etanol (25 mL), se le añadió L-prolina (0,24 g, 2,04

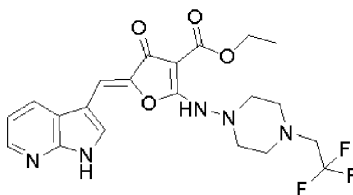
mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 3 días. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol caliente a continuación hexano, y a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (4,22 g, rend. 62%).

5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,34 (s ancho, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,94 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 1,38, 4,64$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 2,76$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 4,52, 8,03$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,99 - 5,12 (m, 1H), 3,75 - 3,86 (m, 4H), 3,03 - 3,13 (m, 4H), 1,27 (d, $J = 6,27$ Hz, 6H); LCMS (m/z): 399,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 246

5-[(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-[[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazinil]amino]-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 255]



Primera Etapa

10 A una solución de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina (4,88 g, 29,0 mmoles) en agua (4,9 mL) que se enfrió con un baño de hielo, se le añadieron gota a gota lentamente una solución de nitrito de sodio (4,04 g, 58,6 mmoles) en agua (20 mL) y ácido acético (5,0 mL, 87,0 mmoles), a continuación la mezcla se agitó durante 1 h. Se dejó que la mezcla de reacción se templara a temperatura ambiente, se agitó durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción se ajustó a pH 9 utilizando carbonato de sodio, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 1-nitroso-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina en forma de aceite (5,57 g, rend. 97%).

20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 4,18 - 4,22 (m, 2H), 3,72 - 3,76 (m, 2H), 3,32 (q, $J = 10,13$ Hz, 2H), 2,84 - 2,89 (m, 2H), 2,59 - 2,64 (m, 2H).

Segunda Etapa

25 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (2,22 g, 58,5 mmoles) en tetrahidrofurano (100 mL) que se enfrió con un baño de hielo, se le añadió gota a gota una solución de 1-nitroso-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina (5,43 g, 27,5 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) y se dejó que la mezcla de reacción se templara a temperatura ambiente, a continuación se agitó durante 5 días. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo, se añadieron acetato de etilo hasta que cesó el burbujeo, y agua (2,1 mL), a continuación la mezcla se agitó durante 20 min. A esta mezcla, se le añadieron una solución de hidróxido de sodio al 15% p/v (2,1 mL) y agua (6,3 mL), a continuación se permitió que la mezcla en suspensión se templara a temperatura ambiente y a continuación la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h. Se añadió sulfato de magnesio a la mezcla y se agitó durante un instante, a continuación la suspensión se filtró. El producto filtrado se concentró para proporcionar 4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina-1-amina en forma de aceite (4,72 g, rend. 94%).

30 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 3,12 (s ancho, 1H), 2,98 (q, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,60 - 2,80 (m, 8H).

Tercera Etapa

35 A una solución de 4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina-1-amina (4,72 g, 25,8 mmoles) en etanol (43 mL), se le añadió 2-etoxi-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (4,70 g, 23,5 mmoles) que se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Tercera etapa a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico y hexano, a continuación se secó para proporcionar 4-oxo-2-[[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazinil]amino]-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido (5,64 g, rend. 71%).

40 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 8,94 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,32 (q, $J = 7,07$ Hz, 2H), 3,03 (q, $J = 9,47$ Hz, 2H), 2,95 - 2,99 (m, 4H), 2,85 - 2,90 (m, 4H), 1,37 (t, $J = 7,20$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 338,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Cuarta Etapa

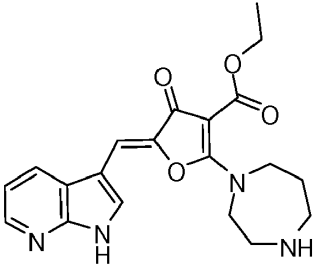
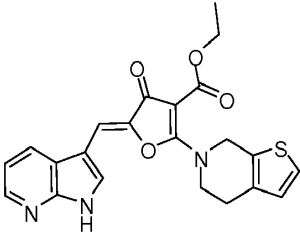
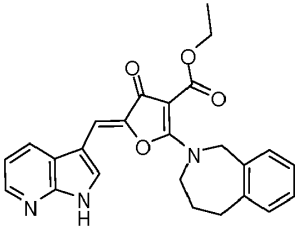
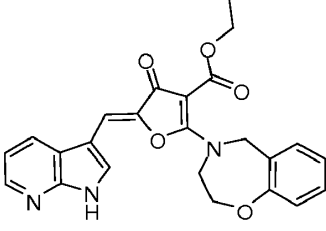
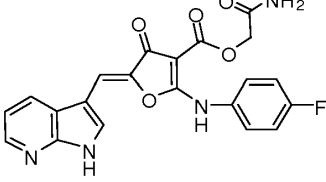
45 A una solución de 4-oxo-2-[[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazinil]amino]-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (3,01 g, 8,93 mmoles) y 7-azaindol-3-carboxaldehído (1,25 g, 8,55 mmoles) en etanol (25 mL), se le añadió L-prolina (99 mg, 0,86 mmoles) a temperatura ambiente a continuación la mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. El producto

precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol caliente a continuación hexano, y a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (2,64 g, rend. 66%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) 12,32 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,95 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,30 - 7,16 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,19 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,31 - 3,41 (m, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,88 (s, 4H), 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 466,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

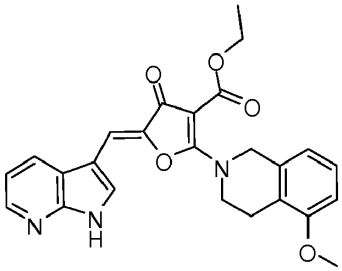
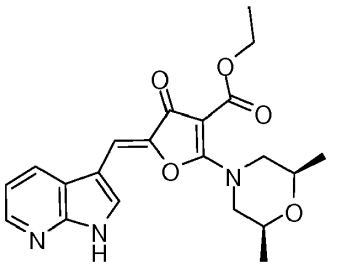
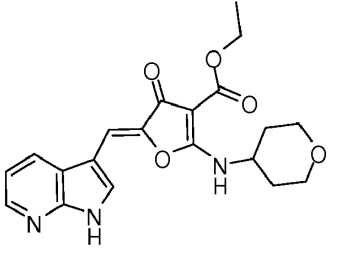
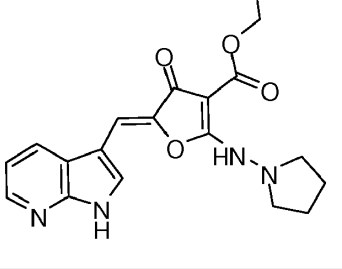
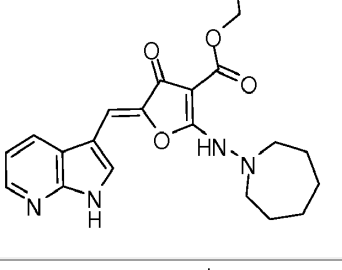
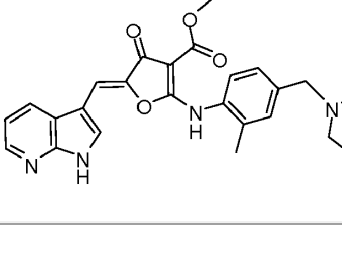
Cada uno de los compuestos de los Ejemplos mostrados en las siguientes [Tabla 1-1]a [Tabla 1-10] se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos anteriores o procedimientos modificados bien conocidos en la técnica de química orgánica si fue necesario, utilizando las sustancias de partida apropiadas (aquellas sustancias que son asequibles comercialmente, o que se obtienen por medio de métodos conocidos o sus métodos modificados a partir de compuestos comerciales). Los datos fisicoquímicos de cada compuesto se mostraron en las siguientes [Tabla 2-1]a [Tabla 2-6].

[Tabla 1-1]

Ejemplo	Fórmula Química	Nombre Químico
247		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(1,4-diazepan-1-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
248		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(4,5-dihidrotieno[2,3- <i>c</i>]piridin-6(7 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
249		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(4,5-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]azepin-2(3 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
250		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2,3-dihidrobenczo[<i>f</i>][1,4]oxazepin-4(5 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
251		Carbamoilm5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

Ejemplo	Fórmula Química	Nombre Químico
252		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(1-hidroxipropan-2-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
253		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilamino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
254		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-hidroxipropil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
255		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(prop-2-in-1-ilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
256		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2-benzoilhidrazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
257		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2,3-dihidrobenzo[<i>f</i>][1,4]tiazepin-4(5 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
258		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>][1,4]diazepin-4(5 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Tabla 1-2]

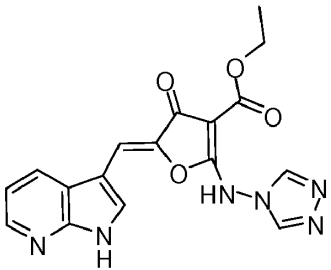
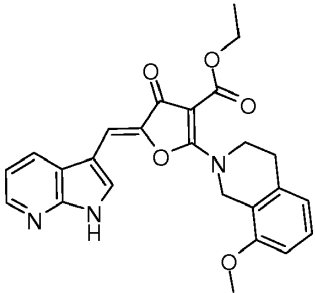
259		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(5-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
260		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2,6-dimetilmorfolino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
261		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-[(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino]-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
262		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(pirrolidin-1-ilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
263		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(azepan-1-ilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
264		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({4-[(4-isopropilpiperazinil)metil]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

265		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({4-[(ciclopentilamino)metil]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
266		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({4-[(isopropilamino)metil]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
267		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[4-(4-hidroxipiperidinmetil)-2-metilfenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
268		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(cianometilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
269		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(1,3-dihidroxipropan-2-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
270		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2,3-dihidroxipropil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

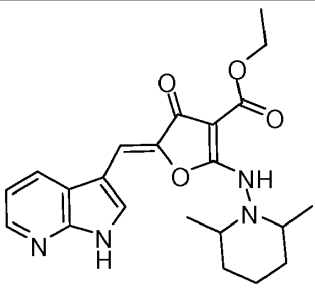
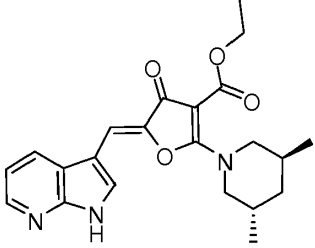
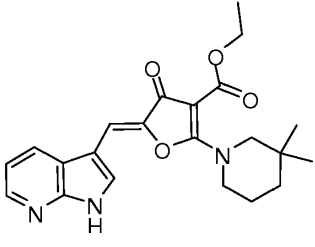
[Tabla 1-3]

271		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(4-{[2-(dimetilamino)etil](<i>N</i> -metil)amino}piperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
-----	--	--

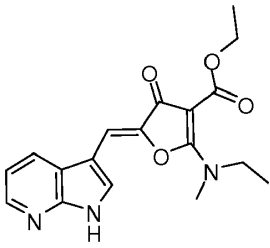
272		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({[(2-metoxietoxi)metoxi]metil}piperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
273		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
274		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({2-metil-4-[(metilamino)metil]fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
275		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(3-metilpiperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
276		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
277		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-{{[4-(2-hidroxietil)piperazinil]amino}}-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
278		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-dimetilpiperidin]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

279		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
280		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

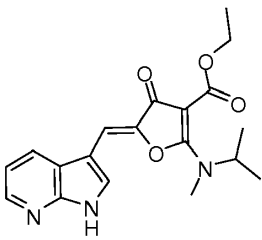
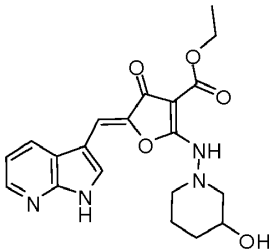
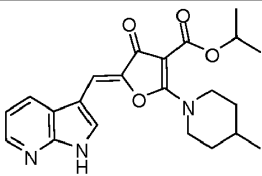
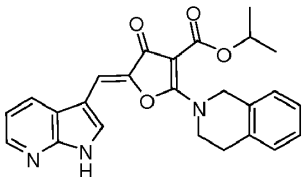
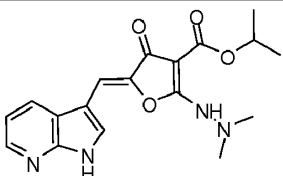
[Tabla 1-4]

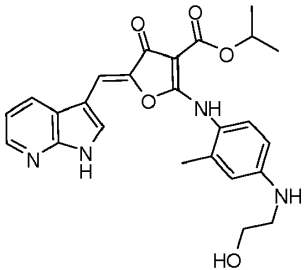
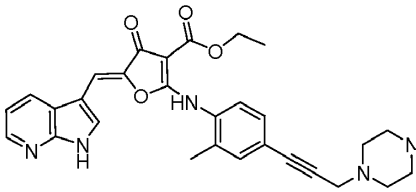
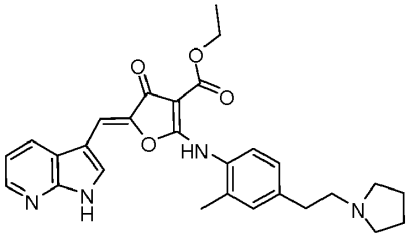
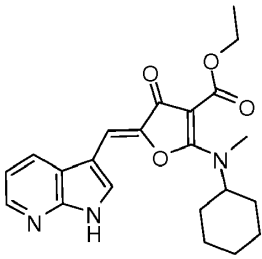
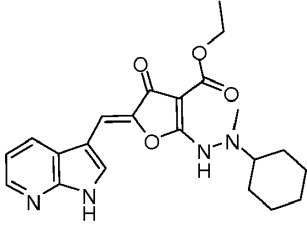
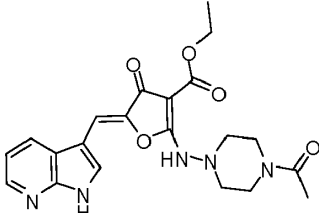
281		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2,6-dimetilpiperidinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
282		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-dimetilpiperidin]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
283		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(3,3-dimetilpiperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

284		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[2-(hidroximetil)piperidin]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
285		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-metil-4-(2-morfolinoetil)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
286		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-(2-hidroxietil)-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
287	 CH ₃ COOH	acetato de 5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({2-metil-4-[3-(pirrolidinil)prop-1-in-1-il]fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
288	 HCOOH	formiato de 5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-metil-4-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
289		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({4-[3-(4-hidroxipiperidin)prop-1-in-1-il]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
290		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({2-metil-4-[2-(4-metilpiperazinil)etil]fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

291		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[etil(<i>N</i> -metil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
-----	---	--

[Tabla 1-5]

292		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[isopropil(<i>N</i> -metil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
293		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(3-hidroxipiperidinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
294		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(4-metilpiperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
295		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
296		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2,2-dimetilhidrazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo

297		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({4-[(2-hidroxi-etil)amino]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
298		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({2-metil-4-[3-(4-metilpiperazinil)prop-1-in-1-il]fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
299		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({2-metil-4-[2-(pirrolidinil)etil]fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
300		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[ciclohexil(<i>N</i> -metil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
301		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2-ciclohexil-2-metilhidrazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
302		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-acetilpiperazinil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

[Tabla 1-6]

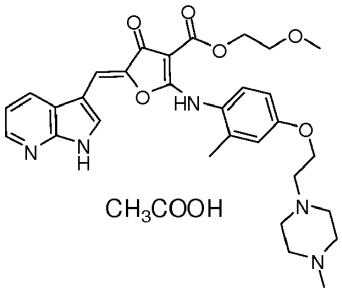
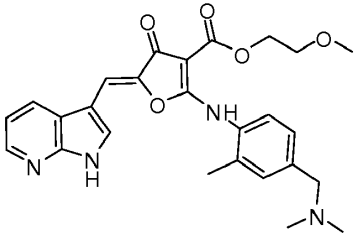
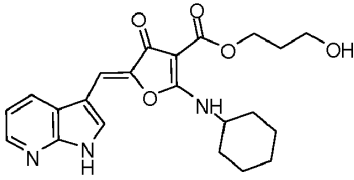
303		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({2-metil-4-[2-(pirrolidinil)etoxi]fenilo }amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
304		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2-etil-2-metilhidrazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
305		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2,2-dietilhidrazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
306		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(4-hidroxipiperidinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
307		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-([2-metil-4-(2-morfolinoetoxi)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
308		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({2-metil-4-[2-(4-metilpiperazinil)etoxi]fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo

309		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(ciclohexilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo
310		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2,2-dimetilhidrazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo
311		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-([4-(3-hidroxi prop-1-in-1-il)-2-metilfenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
312		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-([4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-metilfenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
313		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-([4-[2-(dimetilamino)etil]-2-metilfenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

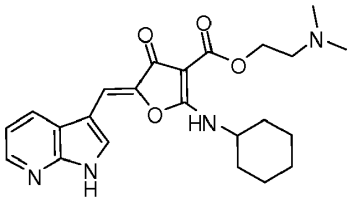
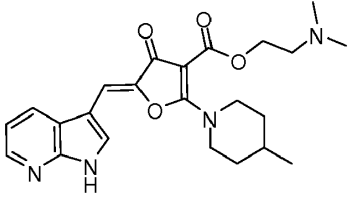
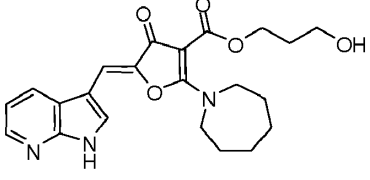
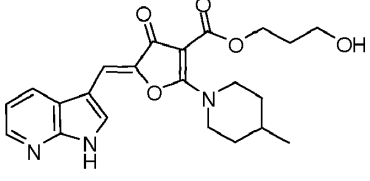
[Tabla 1-7]

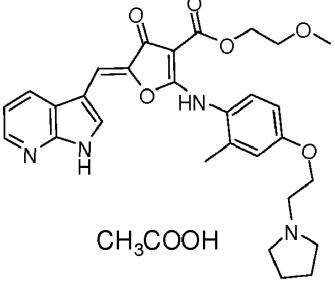
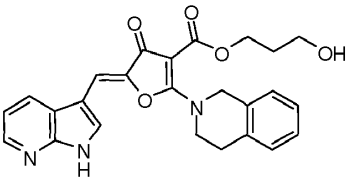
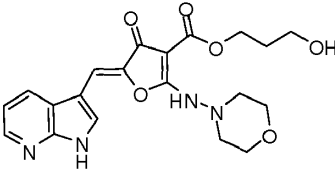
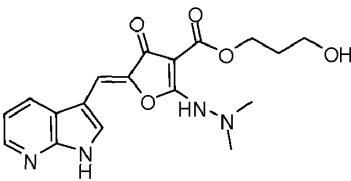
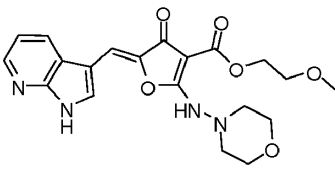
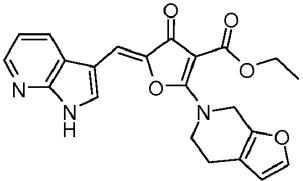
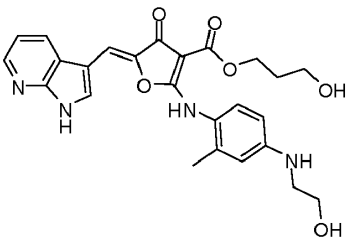
314		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-([4-[2-(4-hidroxipiperidin)etil]-2-metilfenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
315		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2-isopropil-2-metilhidrazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

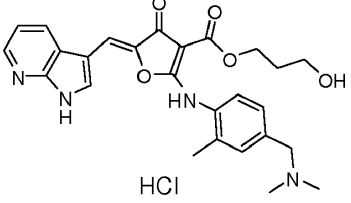
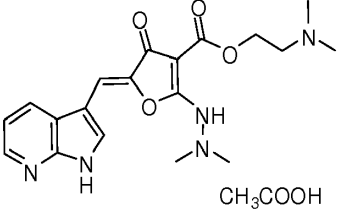
316		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-[(3-oxopiperazinil)amino]-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
317		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo
318		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({4-[(2-hidroxietil)amino]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo
319		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazinil]-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
320		Acetato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({4-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
321		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(4-metilpiperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo
322		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({2-metil-4-(2-morfolinoetoxi)fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo

323		Acetato de 5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({2-metil-4-[2-(4-metilpiperazinil)etoxi]fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo
324		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({4-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo
325		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(ciclohexilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 3-hidroxipropilo

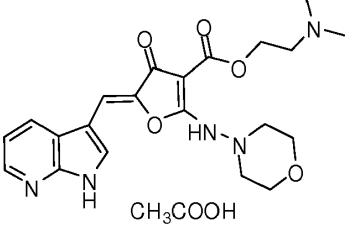
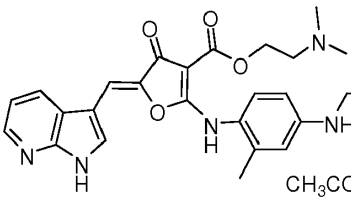
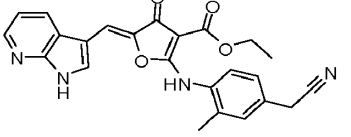
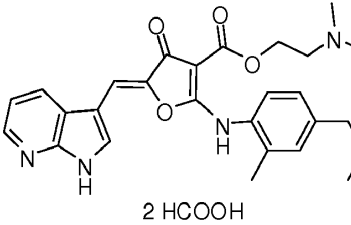
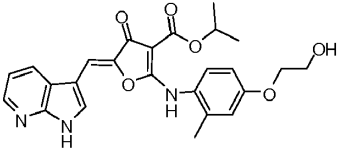
[Tabla 1-8]

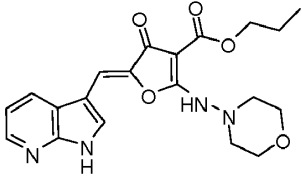
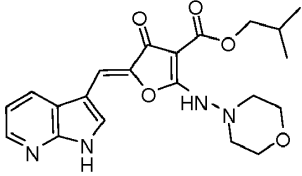
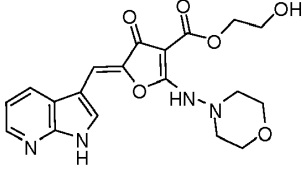
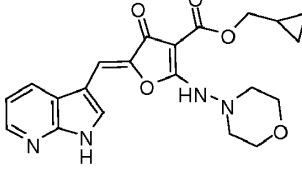
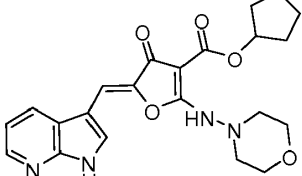
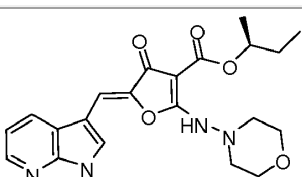
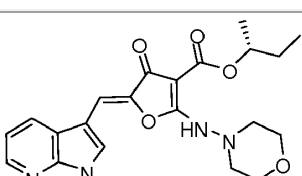
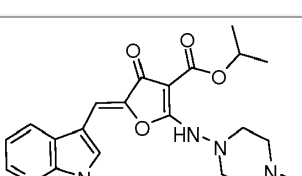
326		2-(Dimetilamino)5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(ciclohexilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
327		2-(Dimetilamino)5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(4-metilpiperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
328		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-azepinil-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 3-hidroxipropilo
329		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(4-metilpiperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 3-hidroxipropilo

330	 CH₃COOH	Acetato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({2-metil-4-[2-(pirrolidinil)etoxi]fenilo}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo
331		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 3-hidroxipropilo
332		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 3-hidroxipropilo
333		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2,2-dimetilhidrazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 3-hidroxipropilo
334		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo
335		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(4,5-dihidrofuro[2,3- <i>c</i>]piridin-6(7 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
336		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({4-[(2-hidroxietil)amino]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 3-hidroxipropilo

337	 HCl	Hidrocloruro de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({4-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 3-hidroxipropilo
338	 CH₃COOH	Acetato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2,2-dimetilhidrazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo

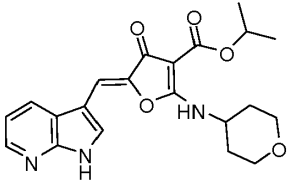
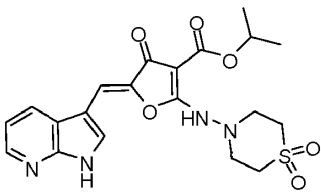
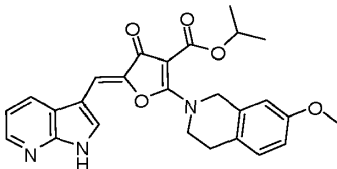
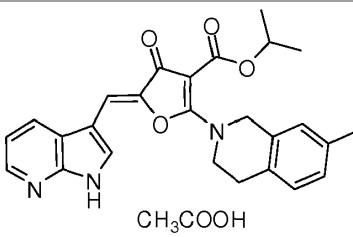
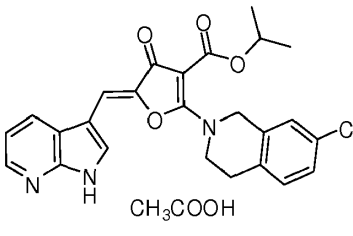
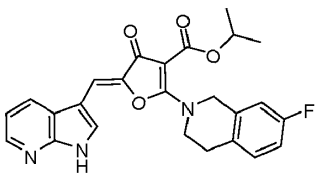
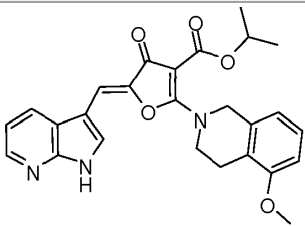
[Tabla 1-9]

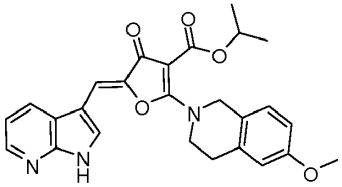
339	 CH₃COOH	Acetato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo
340	 CH₃COOH	Acetato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({4-[(2-hidroxietil)amino]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo
341		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-(cianometil)-2-metilfenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
342	 2 HCOOH	Diformiato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({4-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo
343		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({4-(2-hidroxietoxi)-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo

344		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de propilo
345		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isobutilo
346		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-hidroxietilo
347		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de ciclopropilmetilo
348		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de ciclopentilo
349		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de (<i>S</i>)-sec-butilo
350		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de (<i>R</i>)-sec-butilo
351		5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-{[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazinil]amino}-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato isopropilo

de

[Tabla 1-10]

352		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-[(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino]-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
353		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-[(1,1-dioxidotiormolino)amino]-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
354		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
355		Acetato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(7-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
356		Acetato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
357		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
358		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(5-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo

359		5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
-----	---	---

[Tabla 2-1]

Ejemplo	RMN H ¹ δ (ppm)	LCMS m/z [M+H] ⁺
247	(DMSO-d ₆): 12,17 -12,43 (m, 1H), 8,18- 8,41 (m, 3H), 7,94 (s ancho, 1H), 7,12 - 7,23 (m, 1H), 6,85 (s ancho, 1H), 4,10 - 4,23 (m, 2H), 3,65 - 3,93 (m, 2H), 2,93 - 3,13 (m, 2H), 2,77 - 2,93 (m, 2H), 1,80 - 1,98 (m, 2H), 1,10 - 1,35 (m, 5H).	383,2
248	(DMSO-d ₆): 12,37 (s, 1H), 8,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,47 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 6,87 - 6,98 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,21 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,98 - 4,08 (m, 2H), 2,92 - 3,03 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H) .	422,0
249	(DMSO-d ₆): 12,37 (s, 1H), 8,28 - 8,39 (m, 2H), 8,02 (s ancho, 1H), 7,10 - 7,29 (m, 5H), 6,81 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,18 - 4,30 (m, 2H), 4,00 - 4,18 (m, 2H), 2,99 - 3,12 (m, 2H), 1,92 - 2,07 (m, 2H), 1,28 (t, J = 6,6 Hz, 3H).	430,0
250	(DMSO-d ₆): 12,42 (s, 1H), 8,27 - 8,38 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,30 - 7,43 (m, 1H), 7,15 - 7,27 (m, 2H), 7,03 - 7,13 (m, 1H), 6,96 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,40 - 4,50 (m, 2H), 4,14 - 4,26 (m, 2H), 4,00 - 4,14 (m, 2H), 1,26 (t, J = 6,6 Hz, 3H).	432,3
251	(DMSO-d ₆): 12,14 (s, 1H), 10,70 - 12,05 (m, 1H), 8,23 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,20 - 7,50 (m, 5H), 6,91 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H).	423,2
252	(DMSO-d ₆): 12,33 (s ancho, 1H), 8,57 (d, J = 6,02 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 1,38, 7,91 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 1,25, 4,52 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 4,77, 8,03 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,20 (t, J = 5,27 Hz, 1H), 4,16 - 4,34 (m, 3H), 3,52 - 3,68 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,53 Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7,15 Hz, 3H).	358,0
253	(DMSO-d ₆): 12,38 (s ancho, 1H), 8,93 (s ancho, 1H), 8,43 (dd, J = 1,38, 7,91 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 1,38, 4,64 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 4,64, 7,91 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,37 - 4,46 (m, 1H), 4,22 (q, J = 7,03 Hz, 2H), 4,06 (dd, J = 6,53, 8,78 Hz, 1H), 3,68 - 3,89 (m, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,23 - 1,29 (m, 6H).	414,0
254	(DMSO-d ₆): 12,35 (s ancho, 1H), 8,84 (s ancho, 1H), 8,46 (dd, J = 1,38, 7,91 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 1,38, 4,64 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 4,77, 8,03 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,17 (d, J = 4,52 Hz, 1H), 4,21 (q, J = 7,03 Hz, 2H), 3,89 - 4,00 (m, 1H), 3,57 - 3,67 (m, 1H), 3,45 - 3,56 (m, 1H), 1,26 (t, J = 7,15 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,27 Hz, 3H).	358,0
255	(DMSO-d ₆): 12,41 (s ancho, 1H), 9,29 (s ancho, 1H), 8,49 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 1,13, 4,64 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 4,64, 7,91 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,43 (d, J = 1,51 Hz, 2H), 4,22 (q, J = 7,03 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 2,26 Hz, 1H), 1,26 (t, J = 7,15 Hz, 3H).	338,0
256	(DMSO-d ₆): 12,35 (s, 1H), 11,34 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,33 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,94 - 8,05 (m, 3H), 7,68 - 7,76 (m, 1H), 7,58 - 7,68 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,29 - 6,36 (m, 1H), 4,26 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	419,2
257	(DMSO-d ₆): 12,20 - 12,50 (m, 1H), 8,26 - 8,40 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,15 - 7,59 (m, 5H), 6,84 (s, 1H), 5,03 - 5,30 (m, 2H), 4,12 - 4,31 (m, 4H), 3,10 - 3,50 (m, 2H), 1,22 - 1,32 (m, 3H).	448,2

Ejemplo	RMN H ¹ δ (ppm)	LCMS m/z [M+H] ⁺
258	(DMSO-d6): 12,10 - 12,60 (m, 1H), 8,25 - 8,40 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,12 - 7,24 (m, 2H), 6,96 - 7,05 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,66 - 6,78 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,15 - 4,30 (m, 2H), 3,75 - 4,00 (m, 2H), 3,40 - 3,55 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	431,2
259	(DMSO-d6): 12,33 (s ancho, 1H), 8,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,17 - 7,29 (m, 2H), 6,80 - 6,95 (m 3H), 4,96 (s, 2H), 4,21 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,90 - 4,07 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,88 - 3,00 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	446,2
260	(DMSO-d6): 12,32 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,28 - 8,34 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 8,0, 4,5 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,08 - 4,24 (m, 4H), 3,73 - 3,87 (m, 2H), 2,95 - 3,06 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,0 Hz, 6H).	398,2
261	(DMSO-d6): 12,35 (s, 1H), 8,66 (s ancho, 1H), 8,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,18 - 4,30 (m, 3H), 3,89 - 4,00 (m, 2H), 3,40 - 3,53 (m, 2H), 1,82 - 1,96 (m, 4H), 1,25 (q, J = 7,1 Hz, 3H).	384,2
262	(DMSO-d6): 12,31 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,20 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,04 - 3,17 (m, 4H), 1,85 - 1,98 (m, 4H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	369,2
263	(DMSO-d6): 12,39 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,20 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,08 - 3,20 (m, 4H), 1,63 - 1,84 (m, 8H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	397,2
264	(DMSO-d6): 12,26 (s, 1H), 8,16 - 8,24 (m, 2H), 7,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,20 - 4,30 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,10 - 3,60 (m, 8H), 2,68 - 2,77 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,5 Hz, 6H).	530,4
265	(DMSO-d6): 8,21 (s, 1H), 8,17 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 6,81 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,15 - 4,30 (m, 3H), 3,95 (s, 2H), 2,43 - 2,56 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,81 - 1,94 (m, 2H), 1,63 - 1,75 (m, 2H), 1,43 - 1,60 (m, 4H), 1,22 - 1,33 (m, 3H).	487,2
266	(DMSO-d6): 8,16 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,18 - 7,39 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,75 - 6,84 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,10 - 4,25 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,95 - 3,10 (m, 1H), 2,15 - 2,20 (m, 3H), 1,20 - 1,30 (m, 3H), 1,10 - 1,20 (m, 6H).	461,2

[Tabla 2-2]

267	(DMSO-d6): 12,26 (s, 1H), 10,32 (s ancho, 1H), 8,20 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,71 - 7,82 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,73 - 6,81 (m, 1H), 4,53 - 4,61 (m, 1H), 4,20 - 4,32 (m, 2H), 3,42 - 3,62 (m, 3H), 2,68 - 2,80 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,03 - 2,20 (m, 2H), 1,67 - 1,80 (m, 2H), 1,36 - 1,51 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	503,2
268	(DMSO-d6): 12,49 (s ancho, 1H), 9,38 (s ancho, 1H), 8,44 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 1,25, 4,52 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 4,77, 8,03 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,23 (q, J = 7,19 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,03 Hz, 3H).	339,0
269	(DMSO-d6): 12,35 (s ancho, 1H), 8,60 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 1,26, 8,03 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 1,25, 4,52 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 4,77, 8,03 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,18 (t, J = 5,14 Hz, 2H), 4,11 - 4,27 (m, 3H), 3,67 (t, J = 5,40 Hz, 4H), 1,26 (t, J = 7,15 Hz, 3H).	373,9
270	(DMSO-d6) : 12,40 (s ancho, 1H), 8,84 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 1,38, 4,64 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 4,77, 8,03 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,21 (q, J = 7,03	374,0

ES 2 687 450 T3

	Hz, 2H), 3,73 - 3,83 (m, 2H), 3,33 - 3,66 (m, 5H), 1,26 (t, J = 7,03 Hz, 3H).	
271	(DMSO-d6): 12,10 - 12,20 (m, 1H), 8,20 - 8,42 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,10 - 4,40 (m, 4H), 3,85 - 4,05 (m, 2H), 3,25 - 3,40 (m, 4H), 2,35 - 3,45 (m, 3H), 2,65 - 2,80 (m, 1H), 2,15 - 2,25 (m, 6H), 1,80-1,95 (m, 2H), 1,53-1,72 (m, 2H), 1,20-1,28 (m, 3H).	468,3
272	(DMSO-d6): 12,30 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,58 - 4,73 (m, 3H), 4,16 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,93 - 4,01 (m, 2H), 3,68 - 3,77 (m, 1H), 3,40 - 3,56 (m, 3H), 3,31 - 3,39 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 1,74 - 1,90 (m, 3H), 1,58 - 1,72 (m, 3H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	486,2
273	(DMSO-d6): 12,35 (s, 1H), 8,41 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 7,9, 4,6 Hz, 2H), 6,83 - 6,93 (m, 3H), 4,90 (s, 2H), 4,20 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,84 - 4,00 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,01 - 3,09 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	446,0
274	(DMSO-d6) : 12,24 (s, 1H), 8,26 - 8,48 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,10 - 7,17 (m, 1H), 6,84 - 6,94 (m, 3H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,25 - 1,19 (m, 3H).	433,2
275	(DMSO-d6): 12,31 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,00 - 4,25 (m, 4H), 3,22 - 3,32 (m, 1H), 3,05 - 2,95 (m, 1H), 1,75 - 1,91 (m, 3H), 1,60 - 1,74 (m, 1H), 1,17 - 1,33 (m, 4H), 0,95 (d, J = 6,2 Hz, 3H).	382,2
276	(DMSO-d6): 12,32 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,12 - 4,22 (m, 4H), 3,76 - 3,86 (m, 2H), 2,96 - 3,06 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,2 Hz, 6H).	398,2
277	(DMSO-d6): 12,37 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,49 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 2,98 - 3,12 (m, 4H), 2,57 - 2,77 (m, 4H), 2,45 - 2,55 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	428,4
278	(DMSO-d6): 12,21 (s ancho, 1H), 8,28 - 8,42 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,06 - 4,23 (m, 4H), 2,72 - 2,88 (m, 2H), 1,75 - 1,92 (m, 3H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,86 - 1,00 (m, 7H).	396,2
279	(DMSO-d6): 12,27 (s, 1H), 9,22 (s ancho, 1H), 6,4 - 8,6 (m, 7H), 4,15 - 4,25 (m, 2H), 1,18 - 1,30 (m, 3H).	367,2
280	(DMSO-d6): 12,10 - 12,65 (m, 1H), 8,25 -8,53 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,14 - 7,29 (m, 2H), 6,80 - 6,95 (m, 3H), 4,68 - 4,93 (m, 2H), 4,15 - 4,27 (m, 2H), 3,93 - 4,05 (m, 2H), 3,80 - 3,92 (m, 3H), 2,98 - 3,10 (m, 2H), 1,23 - 1,32 (m, 3H).	446,0
281	(DMSO-d6): 12,34 (s, 1H), 9,51 (s ancho, 1H), 9,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,22 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,95 - 3,10 (m, 2H), 1,70 - 1,85 (m, 3H), 1,37 - 1,53 (m, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,0 Hz, 6H).	411,2
282	(DMSO-d6): 12,25 (s ancho, 1H), 8,34 - 8,39 (m, 1H), 8,32 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,10 - 4,27 (m, 2H), 3,73 (dd, J = 13,1, 3,5 Hz, 2H), 3,43 - 3,59 (m, 2H), 2,06 - 2,20 (m, 2H), 1,54 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 7,3 Hz, 6H).	396,2
283	(DMSO-d6): 12,30 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 - 3,71 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,71 - 1,82 (m, 2H), 1,45 - 1,56 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 (s, 6H).	396,2
284	(DMSO-d6): 12,30 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,97 - 5,10 (m, 1H), 4,42 - 4,56 (m, 1H), 4,10 - 4,23 (m, 2H), 3,80 - 3,95 (m, 2H), 3,57 - 3,72 (m, 2H), 1,70 - 1,90 (m, 3H), 1,55 - 1,70 (m, 3H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	398,0
285	(DMSO-d6): 12,28 (s ancho, 1H), 10,34 (s ancho, 1H), 8,20 (dd, J = 1,38, 4,64 Hz, 1H), 7,73 - 7,79 (m, 2H), 7,42 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 7,31(s, 1H), 7,25 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,76 (dd, J = 4,64, 7,91 Hz, 1H), 4,27 (q, J = 7,03 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 4,52 Hz, 4H), 3,28 - 3,34 (m, 4H), 2,82 - 2,90 (m, 2H),	503,3

ES 2 687 450 T3

	2,58 - 2,64 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,03 Hz, 3H).	
286	(DMSO-d6): 12,25 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,20 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,23 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,80 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 4,77 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,27 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,72 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	434,0

[Tabla 2-3]

287	(DMSO-d6): 12,11 (s ancho, 1H), 8,15 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,68 - 7,78 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 2H), 6,80 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,15 - 4,25 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,60 - 2,70 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,70 - 1,82 (m, 4H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	497,2
288	(DMSO-d6): 11,80 - 12,15 (m, 1H), 8,22 - 8,37 (m, 2H), 8,12 - 8,18 (m, 1H), 7,74 - 7,83 (m, 1H), 7,54 - 7,72 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,91 - 7,05 (m, 1H), 6,77 - 6,84 (m, 1H), 6,27 - 6,39 (m, 1H), 4,04 - 4,23 (m, 2H), 3,60 - 3,70 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 2,53 - 2,62 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,20 - 1,30 (m, 3H).	513,0
289	(DMSO-d6): 8,05 - 8,15 (m, 1H), 7,82 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,75 - 6,84 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,02 - 4,13 (m, 2H), 3,30 - 3,70 (m, 3H), 2,75 - 2,85 (m, 2H), 2,36 - 2,26 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,72 - 1,82 (m, 2H), 1,40 - 1,50 (m, 2H), 1,15 - 1,30 (m, 3H).	527,0
290	(DMSO-d6): 12,27 (s ancho, 1H), 8,20 (dd, J = 1,25, 4,77 Hz, 1H), 7,72 - 7,80 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,23 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,76 (dd, J = 4,64, 7,91 Hz, 1H), 4,26 (q, J = 7,03 Hz, 2H), 3,25 - 3,50 (m, 4H), 2,79 - 2,89 (m, 2H), 2,56 - 2,66 (m, 2H), 2,31 - 3,47 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,15 Hz, 3H).	516,3
291	(DMSO-d6): 12,31 (s, 1H), 8,39 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,73 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,20 - 1,33 (m, 6H).	342,2
292	(DMSO-d6): 8,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,50 - 4,62 (m, 1H), 4,17 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,36 - 1,20 (m, 9H).	356,0
293	(DMSO-d6): 12,31 (s ancho, 1H), 10,01 (s ancho, 1H), 8,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,97 (s ancho, 1H), 4,20 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,72 - 3,83 (m, 1H), 3,12 - 3,20 (m, 1H), 2,97 - 3,06 (m, 1H), 2,71 - 2,91 (m, 2H), 1,80 - 1,93 (m, 2H), 1,56 - 1,68 (m, 1H), 1,18 - 1,31 (m, 4H).	399,2
294	(DMSO-d6): 12,29 (s, 1H), 8,29 - 8,38 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,95 - 5,10 (m, 1H), 4,15 - 4,25 (m, 2H), 3,24 - 3,34 (m, 2H), 1,68 - 1,88 (m, 3H), 1,25 - 1,40 (m, 2H), 1,25 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,97 (d, J = 6,3 Hz, 3H).	396,4
295	(DMSO-d6): 12,35 (s, 1H), 8,40 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,24 - 7,32 (m, 4H), 7,22 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,00 - 5,12 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,90 - 4,02 (m, 2H), 3,03 - 3,13 (m, 2H), 1,27 (t, J = 8,9 Hz, 6H).	430,2
296	(DMSO-d6): 12,31 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,99 - 5,10 (m, 1H), 2,77 (s, 6H), 1,27 (d, J = 6,3 Hz, 6H).	357,2
297	(DMSO-d6): 12,26 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,72 - 6,88 (m, 2H), 6,52 - 6,67 (m, 2H), 5,80 - 5,92 (m, 1H), 5,07 - 5,18 (m, 1H), 4,71 - 4,81 (m, 1H), 3,58 - 3,69 (m, 2H), 3,15 - 3,25 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,30 (d, J = 5,9 Hz, 6H).	462,8
298	(MeOD): 8,15 - 8,24 (m, 1H), 7,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,65 (s ancho, 1H), 7,40 - 7,55 (m, 3H), 6,90 - 7,03 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,34 - 4,43 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,70 - 2,98 (m, 8H), 2,49 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).	526,4

ES 2 687 450 T3

	1,35 -1,42 (m, 3H).	
299	(DMSO-d6): 12,31 (s, 1H), 10,42 (s ancho, 1H), 8,23 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H),	487,0
	7,37 (s, 1H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,78 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,35 - 3,70 (m, 4H), 3,03 - 3,15 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,85 - 2,10 (s, 4H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	
300	(DMSO-d6): 12,30 (s ancho, 1H), 8,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 3H), 3,11 (s, 3H), 1,79 - 1,92 (m, 4H), 1,60 - 1,75 (m, 3H), 1,28 - 1,44 (m, 2H), 1,11 - 1,28 (m, 4H).	396,0
301	(DMSO-d6): 12,30 (s ancho, 1H), 9,62 (s ancho, 1H), 8,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,21 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,78 - 2,88 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,88 - 2,00 (m, 2H), 1,68 - 1,80 (m, 2H), 1,48 - 1,59 (m, 1H), 1,16 - 1,31 (m, 7H), 1,00 - 1,12 (m, 1H).	411,0
302	(DMSO-d6): 12,31 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 - 3,76 (m, 4H), 2,97 - 3,12 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	426,0
303	(DMSO-d6) : 12,30 (s ancho, 1H), 8,15 - 8,21 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,73 - 6,81 (m, 2H), 5,08 - 5,19 (m, 1H), 4,19 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,62 - 2,71 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,70 - 1,80 (m, 4H), 1,31 (d, J = 6,2 Hz, 6H).	517,4
304	(DMSO-d6): 12,25 (s ancho, 1H), 9,80 (s ancho, 1H), 8,85 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,78 (s ancho, 1H), 4,19 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,88 - 3,00 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	357,2
305	(DMSO-d6): 12,31 (s ancho, 1H), 9,49 (s ancho, 1H), 8,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,00 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 6H).	371,2

[Tabla 2-4]

306	(DMSO-d6): 12,09 (s ancho, 1H), 8,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,17 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,54 - 3,69 (m, 1H), 3,04 - 3,15 (m, 2H), 2,82 - 2,95 (m, 2H), 1,83 - 1,94 (m, 2H), 1,63 - 1,77 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	399,2
307	(DMSO-d6): 12,29 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,18 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,74 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 5,09 - 5,18 (m, 1H), 4,19 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,58 - 3,67 (m, 4H), 2,78 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,49 - 2,57 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 6H).	533,4
308	(DMSO-d6): 12,20 (s ancho, 1H), 10,26 (s ancho, 1H), 8,18 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,66 - 7,77 (m, 2H), 7,26 - 7,39 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,86 - 6,93 (m, 1H), 6,61 - 6,78 (s, 2H), 5,06 - 5,17 (m, 1H), 4,11 - 4,18 (m, 2H), 2,76 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,30 - 2,50 (m, 8H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6,2 Hz, 6H).	546,6
309	(DMSO-d6): 12,30 (s ancho, 1H), 8,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,23 - 4,35 (m, 2H), 3,96 - 4,07 (m, 1H), 3,54 - 3,64 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,94 - 2,03 (m, 2H), 1,73 - 1,84 (m, 2H), 1,51 - 1,69 (m, 3H), 1,35 - 1,49 (m, 2H), 1,15 - 1,28 (m, 1H).	412,2
310	(DMSO-d6): 12,32 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 8,0, 4,5 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,25 - 4,32 (m, 2H), 3,57 - 3,63 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,78 (s, 6H).	373,4
311	(DMSO-d6): 12,31 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,23 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,73 - 7,81 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,1	444,4

ES 2 687 450 T3

	Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,88	
	(s, 1H), 6,83 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 5,42 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,27(q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	
312	(DMSO-d6): 12,27 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,16 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,79 (dd, J = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 4,24 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	471,1
313	(DMSO-d6): 12,28 (s, 1H), 10,17 (s ancho, 1H), 8,21 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,71 - 7,80 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,75 - 6,81 (m, 1H), 4,23 - 4,32 (m, 2H), 2,85 - 2,95 (m, 2H), 2,75 - 2,85 (m, 2H), 2,42 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	461,1
314	(DMSO-d6): 12,28 (s, 1H), 10,27 (s ancho, 1H), 8,21 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,72 - 7,78 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,76 (dd, J = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 4,58 - 4,72 (m, 1H), 4,22 - 4,32 (m, 2H), 3,44 - 3,60 (m, 1H), 2,80 - 3,00 (m, 4H), 2,40 - 2,60 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,72 - 1,85 (m, 2H), 1,38 - 1,53 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	517,1
315	(DMSO-d6): 12,26 (s ancho, 1H), 9,72 (s ancho, 1H), 8,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 6,77 (s ancho, 1H), 4,13 - 4,24 (m, 2H), 3,08 - 3,20 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,3 Hz, 6H).	371,0
316	(DMSO-d6): 12,33 (s ancho, 1H), 10,25 (s ancho, 1H), 8,87 - 8,99 (m, 1H), 8,30 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,01 - 8,18 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 6,85 (s ancho, 1H), 4,15 - 4,26 (m, 2H), 3,60 - 3,72 (m, 2H), 3,20 - 3,30 (m, 4H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	398,0
317	(DMSO-d6): 12,36 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,24 - 7,32 (m, 4H), 7,22 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,98 (s ancho, 2H), 4,25 - 4,33 (m, 2H), 3,89 - 4,03 (m, 2H), 3,56 - 3,64 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,08 (t, J = 5,7 Hz, 2H).	446,1
318	(DMSO-d6): 12,26 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,18 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,75 - 6,86 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,81 - 5,89 (m, 1H), 4,76 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,28 - 4,36 (m, 2H), 3,58 - 3,67 (m, 4H), 3,32 (s, 1H), 3,20 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H).	479,1
319	(DMSO-d6): 12,24 (s ancho, 1H), 8,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76 - 3,86 (s, 4H), 3,26 - 3,32 (m, 2H), 2,82 - 2,90 (m, 4H), 1,25 (q, J = 7,0 Hz, 3H).	451,2
320	(DMSO-d6): 12,22 (s ancho, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,21 - 7,47 (m, 3H), 6,70 - 6,85 (m, 2H), 5,06 - 5,18 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,30 (d, J = 5,8 Hz, 6H).	461,4
321	(DMSO-d6): 8,27 - 8,35 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,21 - 4,27(m, 2H), 3,54 - 3,62 (m, 4H), 3,23 - 3,32 (m, 5H), 1,70 - 1,85 (m, 3H), 1,23 - 1,37 (m, 2H), 0,94 (d, J = 6,2 Hz, 3H).	412,1
322	(DMSO-d6): 12,27 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,16 - 8,23 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,71 - 6,79 (m, 1H), 4,30 - 4,38 (m, 2H), 4,15 - 4,23 (m, 2H), 3,56 - 3,69 (m, 6H), 3,33 (s, 3H), 2,74 - 2,82 (m, 2H), 2,48 - 2,58 (m, 4H), 2,23 (s, 3H).	548,8
323	(DMSO-d6): 11,18 (s ancho, 1H), 8,18 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,75 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,70 - 6,78 (m, 2H), 4,27 - 4,35 (m, 2H), 4,16 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,60 - 3,66 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,76 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,48 - 2,58 (s, 4H), 2,31 - 2,42 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).	562,2

ES 2 687 450 T3

[Tabla 2-5]

324	(MeOD) : 8,16 - 8,23 (m, 1H), 7,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,60 (m, 4H),	477,0
	6,90 - 6,71 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,42 - 4,53 (m, 2H), 3,65 - 3,80 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 2,41 (s, 6H), 2,35 (s, 3H).	
325	(DMSO-d6): 12,39 (s, 1H), 8,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,21 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,94 - 4,06 (m, 1H), 3,56 (t, J = 5,9 Hz, 3H), 1,93 - 2,03 (m, 2H), 1,74 - 1,84 (m, 4H), 1,53 - 1,70 (m, 3H), 1,34 - 1,48 (m, 2H), 1,15 - 1,28 (m, 1H).	412,2
326	(DMSO-d6): 12,35 (s, 1H), 8,50 (s ancho, 1H), 8,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,30 - 8,35 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,22 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,94 - 4,06 (m, 1H), 2,51 - 2,58 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,96 - 2,05 (m, 2H), 1,75 - 1,86 (m, 2H), 1,62 - 1,72 (m, 1H), 1,34 - 1,59 (m, 4H), 1,16 - 1,29 (m, 1H).	425,2
327	(DMSO-d6): 12,30 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 7,9, 4,4 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,21 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,40 - 2,60 (m, 6H), 2,22 (s, 6H), 1,73 - 1,87 (m, 2H), 1,15 - 1,42 (m, 3H), 0,97 (d, J = 6,1 Hz, 3H).	425,2
328	(DMSO-d6): 8,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,20 - 7,27 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,17 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,70 - 3,90 (m, 4H), 3,50-3,56 (m, 2H), 1,70-1,88 (m, 6H), 1,50-1,60 (m, 4H).	412,2
329	(DMSO-d6): 12,42 (s, 1H), 8,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,35 - 4,13 (m, 5H), 3,56 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,25 - 3,37 (m, 2H), 1,70 - 1,88 (m, 5H), 1,26 - 1,40 (m, 2H), 0,96 (d, J = 6,2 Hz, 3H).	412,2
330	(DMSO-d6): 8,12 - 8,17 (m, 1H), 7,72 - 7,79 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,14 - 7,22 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,82 - 6,88 (m, 1H), 6,73 - 6,80 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,21 - 4,30 (m, 2H), 4,09 - 4,16 (m, 2H), 3,55 - 3,66 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,85 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,54 - 2,61 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,68 - 1,76 (m, 4H).	533,6
331	(DMSO-d6): 12,47 (s, 1H), 8,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,36 (s ancho, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,16 - 7,32 (m, 6H), 6,93 (s, 1H), 5,00 (s ancho, 2H), 4,22 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,80 - 4,10 (m, 2H), 3,57 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,75-1,85 (m, 2H).	446,0
332	(DMSO-d6): 12,39 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,21 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,76 - 3,86 (m, 4H), 3,53 - 3,61 (m, 3H), 3,02 - 3,12 (m, 4H), 1,87 - 1,74 (m, 2H).	415,1
333	(DMSO-d6): 12,38 (s, 1H), 9,95 (s ancho, 1H), 8,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,03 - 8,09 (m, 1H), 7,23 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,21 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,39 (s, 1H), 2,77 (s, 6H), 1,75 - 1,85 (m, 2H).	373,2
334	(DMSO-d6): 12,31 (s ancho, 1H), 8,91 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 8,09 (s ancho, 1H), 7,22 (dd, J = 4,64, 7,91 Hz, 1H), 6,83 (s ancho, 1H), 4,27 (t, J = 4,64 Hz, 2H), 3,77 - 3,85 (m, 4H), 3,56 - 3,62 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,00-3,10 (m, 4H).	415,2
335	(DMSO-d6): 12,37 (s ancho, 1H), 8,40 (dd, J = 1,26, 8,03 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 1,38, 4,64 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 4,64, 7,91 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,47 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 4,90 (s ancho, 2H), 4,21 (q, J = 7,19 Hz, 2H), 3,95 - 4,05 (m, 2H), 2,74 - 2,83 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,03 Hz, 3H).	406,2
336	(DMSO-d6): 12,27 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,18 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,76 - 6,84 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,54 - 3,66 (m, 4H), 3,20 (t, J = 6,2 Hz, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,78 - 1,87 (m, 2H).	479,2
337	(DMSO-d6): 12,36 (s, 1H), 10,61 (s ancho, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,24 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,70 (m, 4H), 6,89 - 6,95 (m, 2H), 4,38 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,29 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,62 -	477,4

ES 2 687 450 T3

	3,55 (m, 2H), 3,39 (s, 1H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,80 - 1,89 (m, 2H).	
338	(DMSO-d6): 12,23 (s, 1H), 8,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,20 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,53 - 2,58 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,90 (s, 3H).	386,4
339	(DMSO-d6): 8,71 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,10 (t, J = 5,9 Hz, 3H), 3,76 - 3,82 (m, 4H), 2,81 - 2,88 (m, 4H), 2,45 - 2,55 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,88 (s, 3H).	428,4
340	(DMSO-d6): 12,23 (s ancho, 1H), 8,17 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,67 - 7,74 (m, 1H), 7,08 - 7,17 (m, 1H), 6,78 - 6,84 (m, 1H), 6,70 - 6,78 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,53 - 6,58 (m, 1H), 5,81 (s ancho, 1H), 4,71 - 4,79 (m, 1H), 4,21 - 4,30 (m, 2H), 3,59 - 3,67 (m, 2H), 3,15 - 3,25 (m, 2H), 2,55 - 2,60 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,12 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).	492,4
341	(DMSO-d6): 12,28 (s ancho, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 1,38, 4,64 Hz, 1H), 7,70 - 7,76 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,77 (dd, J = 4,64, 7,91 Hz, 1H), 4,27 (q, J = 7,03 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,15 Hz, 3H)	429,1
342	(DMSO-d6): 12,19 (s ancho., 1H), 9,17 (s, 1H), 8,12 - 8,24 (m, 3H), 7,82 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,21 - 7,40 (m, 3H), 6,78 (dd, J = 4,64, 7,91 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,29 (t, J = 5,77 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,65 - 2,73 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,23 (s, 9H).	490,2
343	(DMSO-d6): 12,39 (s ancho, 1H), 9,93 (s ancho, 1H), 8,28 (dd, J = 1,26, 4,52 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,10 - 7,19 (m, 2H), 7,00 (dd, J = 2,76, 8,53 Hz, 1H), 5,49 (s ancho, 1H), 5,04 - 5,17 (m, 1H), 4,99 (t, J = 5,40 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 4,89 Hz, 2H), 3,81 (q, J = 4,94 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,27 Hz, 6H)	463,9

[Tabla 2-6]

344	(DMSO-d6): 12,33 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,11 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,76 - 3,86 (s, 4H), 3,02 - 3,13 (s, 4H), 1,60 - 1,72 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	399,0
345	(DMSO-d6): 12,34 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,94 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,75 - 3,87 (m, 4H), 3,00 - 3,15 (m, 4H), 1,88 - 2,02 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 6H).	413,4
346	(DMSO-d6): 12,02 (s ancho, 1H), 8,89 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,15 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,73 - 3,87 (m, 4H), 3,63 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,95 - 3,07 (m, 4H).	401,4
347	(DMSO-d6): 12,35 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,02 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 - 3,90 (m, 4H), 3,00 - 3,16 (m, 4H), 1,12 - 1,23 (m, 1H), 0,48 - 0,58 (m, 2H), 0,26 - 0,37 (m, 2H).	411,3
348	(DMSO-d6): 12,34 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,15 - 5,22 (m, 1H), 3,75 - 3,87 (m, 4H), 3,02 - 3,13 (m, 4H), 1,83 - 1,96 (m, 2H), 1,63 - 1,78 (m, 4H), 1,50 - 1,62 (m, 2H).	425,4
349	(DMSO-d6): 12,24 (s ancho, 1H), 10,20 (s ancho, 1H), 8,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,94 - 4,79 (m, 1H), 3,74 - 3,88 (m, 4H), 2,90 - 3,14 (m, 4H), 1,48 - 1,70 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	413,6
350	(DMSO-d6): 12,48 - 12,19 (m, 1H), 10,04 (s ancho, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,33 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,80 - 4,96 (m, 1H), 3,74 - 3,87 (m, 4H), 3,01 - 3,14 (m,	413,4

	4H), 1,50 - 1,68 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	
351	(DMSO-d6): 12,34 (s ancho, 1H), 9,86 (s ancho, 1H), 8,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,00 - 5,09 (m, 1H), 3,30 - 3,40 (m, 2H), 3,01 - 3,13 (m, 4H), 2,81 - 2,94 (m, 4H), 1,27 (d, J = 6,3 Hz, 6H).	480,2
352	(DMSO-d6): 12,35 (s ancho, 1H), 8,62 (s ancho, 1H), 8,40 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,86	398,0
	(s, 1H), 4,99 - 5,13 (m, 1H), 4,18 - 4,31 (m, 1H), 3,87 - 3,99 (m, 2H), 3,39 - 3,54 (m, 2H), 1,80 - 1,97 (m, 4H), 1,27 (d, J = 6,3 Hz, 6H).	
353	(DMSO-d6): 12,36 (s, 1H), 10,43 (s ancho, 1H), 8,88 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,99 - 5,11 (m, 1H), 3,47 - 3,62 (m, 4H), 3,35 - 3,42 (m, 4H), 1,27 (d, J = 6,2 Hz, 6H).	447,2
354	(DMSO-d6): 12,36 (s ancho, 1H), 8,39 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,16 - 7,26 (m, 2H), 6,80 - 6,92 (m, 3H), 5,01 - 5,12 (m, 1H), 4,94 (s ancho, 2H), 3,83 - 4,02 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,00 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,27 (d, J = 6,2 Hz, 6H).	460,2
355	(DMSO-d6): 13,04 (s ancho, 1H), 8,40 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,00 - 5,12 (m, 1H), 4,93 (s ancho, 2H), 3,88 - 3,98 (m, 2H), 3,03 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,2 Hz, 6H).	444,2
356	(DMSO-d6): 11,33 (s ancho, 1H), 8,39 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,22 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,94 - 5,11 (m, 3H), 3,87 - 4,00 (m, 2H), 3,07 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,27 (t, J = 6,0 Hz, 6H).	464,2
357	(MeOD): 9,17 (s, 1H), 8,16 - 8,34 (m, 3H), 7,19 - 7,27 (m, 3H), 6,94 - 7,04 (m, 2H), 5,14 - 5,28 (m, 1H), 4,93 (s ancho, 2H), 3,99 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,37 (d, J = 6,3 Hz, 6H).	448,0
358	(DMSO-d6): 12,36 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,18 - 7,28 (m, 2H), 6,81 - 6,94 (m, 3H), 5,00 - 5,11 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,91 - 4,06 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,94 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 6,2 Hz, 6H).	460,2
359	(DMSO-d6): 12,34 (s ancho, 1H), 8,39 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 4,6, 1,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,17 - 7,25 (m, 2H), 6,82 - 6,90 (m, 3H), 5,00 - 5,10 (m, 1H), 4,89 (s ancho, 2H), 3,84 - 4,00 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,05 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,27 (d, J = 6,2 Hz, 6H).	460,4

Las actividades biológicas de varios compuestos de la presente invención se midieron de acuerdo con los métodos mencionados a continuación.

[Preparación y almacenamiento de soluciones de compuestos de prueba]

- 5 Se disolvió o suspendió un compuesto de ensayo en DMSO para que estuviera a 10 mM o 1 mM, formando así una solución de partida, que se almacenó a -20°C en la oscuridad antes de someterla a ensayo.

Ejemplo de Ensayo 1

[Efecto inhibidor sobre la proteína quinasa Cdc7]

- 10 La medición de la actividad quinasa se llevó a cabo utilizando un kit de análisis MSA (QuickScout Screening Assist™ Kit, Carna Biosciences, Inc.).

Se utilizó tampón de análisis (HEPES 20 mM, Triton X-100(TM) al 0,01%, ditiotreitól 2 mM, pH 7,5) para preparar una solución de mezcla de sustrato que comprendía 4 µM de un sustrato de reacción de quinasa (péptido MCM2 marcado con FITC), MgCl₂ 40 mM y ATP 20 µM.

- 15 La enzima suministrada en el kit (proteína de complejo Cdc7 humana/ASK humana) se diluyó en el tampón de análisis para que estuviera a 7 nM, preparando de ese modo una solución de enzima.

La solución de partida de cada compuesto de ensayo se diluyó en DMSO para preparar soluciones diluidas de DMSO de 10 concentraciones (0,00003 mM, 0,0001 mM, 0,0003 mM, 0,001 mM, 0,003 mM, 0,01 mM, 0,03 mM, 0,1 mM, 0,3 mM, 1 mM), cada una de las cuales se diluyó adicionalmente 25 veces en el tampón de análisis para preparar una solución de fármaco (una solución que contiene DMSO al 4%).

- 5 La reacción de la quinasa se realizó en pocillos de una placa de polipropileno de 384 pocillos en la que se mezclaron 5 µl de cada una de las soluciones de fármaco o de un disolvente (tampón de análisis que contiene DMSO al 4%), 5 µl de la solución de mezcla de sustrato y 10 µl de la solución de enzima. El tampón de análisis, en lugar de la solución de enzima, se añadió a los pocillos del blanco. Después de la reacción a temperatura ambiente durante 5 horas, se añadieron 60 µl del tampón de terminación suministrado en el kit a cada pocillo para detener la reacción. El
- 10 porcentaje de inhibición de cada reacción se determinó utilizando un sistema LabChip EZ Reader II (fabricado por Caliper Life Sciences), de acuerdo con el protocolo proporcionado con el kit de análisis. En este caso, las alturas de pico del sustrato separado y el sustrato fosforilado se representaron como S y P, respectivamente, y el porcentaje de inhibición (%) por un compuesto probado se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Porcentaje de inhibición (\%)} = (1 - (C - A) / (B - A)) \times 100$$

- 15 en donde A representa P/(P + S) para un pocillo del blanco, B indica P/(P + S) para un pocillo con disolvente, y C representa P/(P + S) para un pocillo con compuesto añadido.

El valor de CI50 de un compuesto probado se calculó mediante análisis de regresión de los porcentajes de los valores de inhibición frente a las concentraciones (logarítmicas) del compuesto sometido a ensayo.

- 20 Los valores de CI50 de diversos compuestos de la presente invención frente a Cdc7 fueron todos menores que 1 µM, como se muestra en la Tabla 4 a continuación.

Ejemplo de Ensayo 2

[Efecto inhibidor sobre la fosforilación utilizando células]

Células cultivadas

- 25 Las células COLO205 derivadas de adenocarcinoma de colon humano (RCB2127, RIKEN BRC) se cultivaron en placas de 10 cm usando medio RPMI-1640 (SIGMA, R8758) con un suplemento de FCS al 10% (Equitech-bio) y de penicilina/estreptomicina al 5% (GIBCO, 15140). Después de cultivar las células hasta una confluencia de 70 a 90%, se separó el medio, y las células se trataron con tripsina (2 ml, TrypLE Express, GIBCO, 12604-021) y a continuación se cosecharon utilizando un medio nuevo.

Adición de Fármacos a Células Cultivadas

- 30 Se sembraron células COLO205 en placas de 6 pocillos (FALCON, 35046) a $2,5 \times 10^5$ células (1 ml) por pocillo y se cultivaron durante la noche en una incubadora de CO₂ al 5%. Se añadió una solución de fármaco, que se preparó añadiendo 1,5 µl de una solución de partida 0,1 mM en DMSO de un compuesto de ensayo a 500 µl de medio, a cada pocillo (hasta una concentración final de fármaco de 0,1 µM), y a continuación se cultivó durante otras 24 horas.

35 Determinación del Efecto Inhibidor sobre la Fosforilación de MCM2

Las células se cultivaron durante 24 horas en presencia de un compuesto de ensayo, se cosecharon utilizando una manera similar a la descrita anteriormente, se lavaron con PBS, y a continuación se granularon y almacenaron a

- 40 -80°C. Las células congeladas se descongelaron, posteriormente se suspendieron inmediatamente en 2 x tampón de electroforesis SDS-PAGE (1 x 10⁵ células por 10 µl), y se calentaron a 95°C durante 10 minutos, lo que lleva a la disolución y desnaturalización de las proteínas. Las soluciones de muestra resultantes se sometieron a SDS-PAGE utilizando un gradiente de gel de acrilamida al 5-20% (e-PAGEL (5-20%), ATTO, E-T520L). Después de que se completó la electroforesis, el gel se sumergió en tampón tris-glicina complementado con metanol del 20% y las proteínas en el gel se transfirieron a una membrana PVDF (Immobilon-P, MILLIPORE, IPVH00010) utilizando un aparato de transferencia semiseco (TRNS-BLOT SD SEMI-DRY TRANSFER CELL, BIO RAD).

- 45 La membrana de PVDF transferida se bloqueó con leche desnatada al 5% (Difco Skim Milk, BD, 232100), y a continuación se sometió a reacción con un anticuerpo de cabra anti-MCM2 (N-19, Santa Cruz, sc-9839) o anticuerpo de conejo anti-MCM2 fosforilada (S53) (Bethyl, A300-756A) como anticuerpo primario y adicionalmente con un anticuerpo de ratón anti-tubulina a (Clon DM 1A, SIGMA, 9026) como control interno. Cada banda se detectó mediante quimioluminiscencia utilizando un anticuerpo de burro anti-IgG de cabra marcado con HRP (Santa Cruz, sc2020), un anticuerpo de oveja anti-IgG de conejo (Roche, 12015218001), o anticuerpo de burro anti-IgG de ratón (Jackson ImmunoResearch, 715- 035-151) como anticuerpo secundario. Las combinaciones y las concentraciones diluidas de los anticuerpos primario y secundario fueron las indicadas a continuación.
- 50

[Tabla 3]

	Anticuerpo primario (concentración diluida)	Anticuerpo secundario (concentración diluida)
1	Anticuerpo de cabra anti-MCM2	Anticuerpo de burro anti-IgG de cabra (1/10000)
2	Anticuerpo de conejo anti-MCM2 fosforilada (S53) (1/500)	Anticuerpo de oveja anti-IgG de conejo (1/5000)
3	Anticuerpo de ratón anti-tubulina α (1/1000)	Anticuerpo de burro anti-IgG de ratón (1/100000)

Las bandas que se detectaron se normalizaron utilizando la cantidad de α -tubulina endógena como referencia, y se calculó el porcentaje de fosforilación de MCM2 para cada uno de los compuestos sometidos a ensayo. Sus efectos inhibidores sobre la fosforilación de MCM2 se indicaron mediante un triple asterisco (***) en el caso en que el porcentaje de fosforilación de MCM2 era inferior a 20%, mediante un asterisco doble (**) en el caso en que el porcentaje de fosforilación de MCM2 era no inferior al 20% e inferior a 50%, y con un solo asterisco (*) en el caso en que el porcentaje de fosforilación de MCM2 era no inferior a 50% e inferior a 70%.

Se encontró a partir de este ensayo que, como se muestra en la Tabla 5, los compuestos sometidos a ensayo de la presente invención inhibieron la fosforilación de MCM2 a una concentración de 0,1 μ M.

[Tabla 4]

Ejemplo	Ejemplo de Ensayo 1 Valor CI_{50} de Cdc7 (μ M)	Ejemplo de Ensayo 2 Efecto inhibidor de la fosforilación de MCM2
15	0,002	**
22	0,010	*
63	0,006	***
68	0,004	***
78	0,011	***
81	0,005	***
89	0,003	***
91	0,004	***
102	0,004	***
126	0,003	***
129	0,009	***
142	0,003	**
157	0,003	**
173	0,003	***
226	0,004	***
233	0,002	**

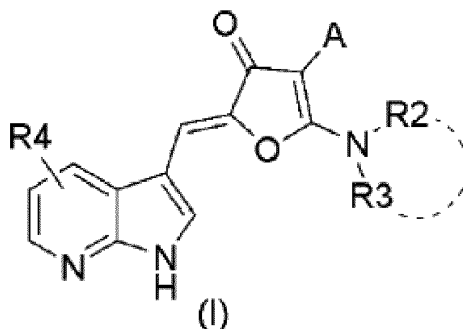
Ejemplo	Ejemplo de Ensayo 1 Valor CI_{50} de Cdc7 (μM)	Ejemplo de Ensayo 2 Efecto inhibidor de la fosforilación de MCM2
239	0,001	**
242	0,001	***
244	0,004	***
245	0,008	***
246	0,008	***

[Aplicabilidad industrial]

5 Los compuestos proporcionados por la presente invención son capaces de controlar el crecimiento de las células a través de sus efectos inhibidores de Cdc7. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención que tienen un efecto inhibidor de Cdc7 serán útiles como un medicamento, especialmente como agente para el tratamiento de enfermedades derivadas del crecimiento anormal de células, tales como cánceres.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de furanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, representado por la fórmula (I):



en donde

5 A representa -COOR₁ o un átomo de hidrógeno;

R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido seleccionado entre un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenilo lineal o ramificado que tiene hasta 6 átomos de carbono, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquenilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, o un grupo aralquilo cuyo radical arilo es un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono y cuyo radical alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o un heterociclo opcionalmente sustituido en donde el heterociclo se selecciona entre un heterociclo alicíclico de 3-8 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S, y O, o un heterociclo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S, y O;

15 R₂ y R₃ son iguales o diferentes y cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido seleccionado entre un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenilo lineal o ramificado que tiene hasta 6 átomos de carbono, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquenilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, o un grupo aralquilo cuyo radical arilo es un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono y cuyo radical alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo fenilo opcionalmente sustituido; un heterociclo opcionalmente sustituido en donde el heterociclo se selecciona entre un heterociclo alicíclico de 3-8 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S, y O, o un heterociclo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S, y O; un anillo heterocíclico fusionado opcionalmente sustituido en donde el radical anular heterocíclico fusionado es bicíclico, formado fusionando 3-8 anillos miembro, y contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S, y O; o un grupo amino opcionalmente sustituido en el que el grupo sustituyente opcional se selecciona entre alquilo, arilo, o heteroarilo lineales, ramificados, o cíclicos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, nitro, ciano, hidroxí, alquilamino, carbamoilo, carboxilo, formilo, acetilo, y benzoilo;

20 o alternativamente, R₂ y R₃, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están anclados, forman un heterociclo opcionalmente sustituido en donde el heterociclo se selecciona entre un heterociclo alicíclico de 3-8 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S, y O, o un heterociclo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S, y O; o un anillo heterocíclico fusionado opcionalmente sustituido en donde el radical anular heterocíclico fusionado es bicíclico, formado fusionando anillos de 3-8 miembros, y contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S, y O; y

25 R₄ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

30 en donde el sustituyente o los sustituyentes opcionales en el grupo hidrocarbonado, heterociclo, fenilo, o anillo heterociclo fusionado son uno o más grupos seleccionados entre halógeno, alquilo, alcoxi, amino, nitro, ciano, hidroxí, alquilamino, carbamoilo, carboxilo, formilo, acetilo, y benzoilo;

35 con la condición de que cuando A representa -COOR₁, R₂ y R₃ no son grupos amino opcionalmente sustituidos al mismo tiempo, y cuando A representa un átomo de hidrógeno, R₃ representa un átomo de hidrógeno;

40 o el derivado de furanona se selecciona entre una cualquiera de los siguientes compuestos 1-359 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

Compuesto	
1	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(fenilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
2	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-metoxifenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
3	5-[(5-cloro-1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(fenilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
4	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-piperidin-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
5	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(3-metoxifenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
6	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(2-piridinilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
7	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-metoxifenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
8	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
9	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(3-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
10	Hidrocloreuro de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(bencilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
11	Ácido 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-piperidin-4,5-dihidrofurano-3-carboxílico
12	Hidrocloreuro de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(etilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
13	Hidrocloreuro de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(fenetilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
14	Hidrocloreuro de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-pirrolidinil-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
15	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
16	Hidrocloreuro de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-(dimetilamino)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
17	Hidrocloreuro de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(dietilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
18	Hidrocloreuro de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(ciclohexilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
19	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-bromofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
20	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(<i>p</i> -tolilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
21	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

Compuesto	
	etilo
22	Ácido 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(fenilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxílico
23	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-hidroxifenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
24	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2,4-dimetoxifenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
25	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-carbamoilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
26	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
27	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(3-piridinilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
28	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(3,4-dimetoxifenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
29	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-(2-hidroxietoxi)fenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
30	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-(2-morfolinoetoxi)fenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
31	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
32	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(<i>o</i> -tolilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
33	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-{2-(dimetilamino)etoxi}fenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
34	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-piperidin-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo
35	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(fenilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo
36	Hidrocioruro de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(4-metilpiperazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
37	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-isopropilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
38	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(5-pirimidinilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
39	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(1,1'-bifenil)-4-ilamino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
40	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-nitrofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
41	Hidrocioruro de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-aminofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

Compuesto	
42	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-morfolinofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
43	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(4-piridinilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
44	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(6-quinolinilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
45	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorobencil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
46	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-fluorobencil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
47	Hidrocloreto de 5-[(1 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)- <i>N</i> -metilamino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
48	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-metoxietil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
49	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-[(2-piperidinetil)amino]-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
50	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(bencil- <i>N</i> -metilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
51	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo
52	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de <i>n</i> -butilo
53	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2,4-difluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
54	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(3,4-difluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
55	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-{[4-(1-propoxi)fenil]amino}-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
56	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(isopropilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
57	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
58	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(3-fluorobencil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
59	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(cicloheptilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
60	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-[(2-tienilmetil)amino]-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
61	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(ciclopropilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de

Compuesto	
	etilo
62	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(3, 5-dimetilpiperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
63	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-azepanil-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
64	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
65	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(1-metil-4-piperidinil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
66	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(4-acetilpiperazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
67	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(3-pirazolil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
68	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(6-indazolil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
69	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[4-(hidroximetil) piperidin]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
70	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-Metoxietilo
71	Formiato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo
72	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-hidroxietilo
73	Formiato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2- [(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-morfolinoetilo
74	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-(2-hidroxietoxi)-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
75	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(benzo[<i>d</i>]tiazol-6-ilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
76	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[4-(2-hidroxietil)piperazinil]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
77	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(4-hidroxipiperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
78	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(4-metilpiperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
79	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-morfolino-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
80	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

Compuesto	
81	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
82	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-(2-metoxietoxi)-4-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
83	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
84	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de sopropilo
85	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de ciclopropilmetilo
86	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2,4-difluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo
87	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[bis(2-metoxietil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
88	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
89	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 3-hidroxipropilo
90	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2,4-difluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
91	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2,4-difluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo
92	Ácido 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2,4-difluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxílico
93	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-(2-hidroxietoxi)-4-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
94	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(ciclopropilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo
95	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-hidroxi-4-metilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
96	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-hidroxi-2-metilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
97	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluoro-2-metilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
98	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-metoxietil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo
99	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

Compuesto	
100	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-metil-4-(2-morfolinoetoxi)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
101	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-fluorobencil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo
102	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
103	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(ciclopentilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
104	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo
105	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-isoindolinil-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
106	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-[(1-feniletil)amino]-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
107	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[3-(2,6-dimetilpiridinil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
108	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[N-metil-N-(2-tienilmetil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
109	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-tiomorfolino-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
110	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(3-hidroxipiperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
111	Formiato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
112	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-[(2-fenil-2-propanil)amino]-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
113	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2-adamantilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
114	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[3-(6-metilpiridinil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
115	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[4-(3-metilpiridinil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
116	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
117	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[4-(2-fluoropiridinil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
118	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(5-indazolil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
119	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(5-benzimidazolil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

Compuesto	
	de etilo
120	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-indolinil-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
121	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
122	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[3-(hidroximetil) piperidin]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
123	Formiato de 5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-azepanil-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo
124	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-(3-metiltienil)metil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
125	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-{{4-[(2-hidroxietyl)-N-metilamino]-2-metilfenil}amino}-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
126	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-{{4-[(2-hidroxietyl)amino]-2-metilfenil}amino}-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
127	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
128	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-{{2-metil-4-[2-(metiltio) etoxi]fenil}amino}-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
129	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-{{4-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}amino}-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
130	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-[[1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>]-2-fenilciclopropil]amino}-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
131	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-{{4-[2-(2-hidroxi-etoxi)etoxi]-2-metilfenil}amino}-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
132	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-(3-hidroxiopropoxi)-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
133	2-{{4-[2-(1 <i>H</i> -Pirrol-1-il)etoxi]-2-metilfenil}amino)-5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
134	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-metil-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
135	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-{{2-metil-4-[(4-metilpiperazinil)metil]fenil}amino}-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
136	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-metil-4-(morfolinometil)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
137	Formiato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-[(2-(dimetilamino)etil]amino)-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
138	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-azepinil-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo

Compuesto	
139	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-azepinil-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
140	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-metil-4-(2-piridinilmetoxi)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
141	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-metil-4-(3-piridinilmetoxi)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
142	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
143	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-metil-4-(4-piridinilmetoxi)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
144	Acetato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({4-[2-(dietilamino)etoxi]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
145	Acetato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({2-metil-4-[2-(4-metilpiperazinil)etoxi]fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
146	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
147	Acetato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-metil-4-[[2-(pirrolidin)etil]amino]fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
148	Isopropilo 5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[N-metil-N-(2-tienilmetil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
149	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(ciclohexilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
150	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclohexilmetil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
151	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
152	Formiato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de ciclopropilmetilo
153	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-(2-hidroxietoxi)-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de ciclopropilmetilo
154	Formiato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
155	Formiato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de n-butilo
156	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-(2-hidroxietoxi)-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de n-butilo
157	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-(2-hidroxietoxi)-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
158	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(ciclopropilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de

Compuesto	
	isopropilo
159	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclohexilmetil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
160	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[N-metil-N-(2-tienilmetil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-hidroxietilo
161	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-metil-4-(2-pirimidinilmetoxi)fenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
162	Acetato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-metil-4-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
163	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-metil-4-[2-(metilsulfonyl)etoxi]fenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
164	Formiato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
165	Formiato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
166	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-azepinil-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-[(<i>tert</i> -butoxicarbonil)oxi]etilo
167	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[N-metil-N-(2-tienilmetil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo
168	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[N-metil-N-(2-tienilmetil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de n-butilo
169	Hidrocloreto de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-azepinil-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-hidroxietilo
170	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[N-metil-N-(2-tienilmetil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo
171	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-metil-4-[2-(2-piridinil)etoxi]fenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
172	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-hidroxietilo
173	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-Metoxietilo
174	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 3-hidroxipropilo
175	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>)-2-hidroxiciclopentilo
176	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 4-hidroxiciclohexilo

Compuesto	
177	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo
178	Formiato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(1-pirrolidinil)etilo
179	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-metil-1-piperazinil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
180	Formiato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 1-piperidinilo
181	Formiato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isobutilo
182	Acetato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo
183	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 3-hidroxiciclohexilo
184	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofur (1-metil-2-piperidinil)metilo
185	Formiato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(4-metil-1-piperazinil)etilo
186	Formiato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)-2-metilpropilo
187	Formiato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de (1-Metil-4-piperidinil)metilo
188	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(4-morfolinopiperidin-1-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
189	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(3-carbamoilpiperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
190	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(3-oxopiperazino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
191	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(4-acetil-1,4-diazepanil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
192	Acetato de (1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(4-metil-1,4-diazepanil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
193	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2-metil-2-fenilhidrazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
194	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[4-(dietilamino)piperidin]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
195	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(<i>N</i> -piperidinamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

Compuesto	
196	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2,2-dimetilhidrazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
197	Formiato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-(dimetilamino)etil)-N-metilamino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
198	Acetato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(1,4-oxoazepan-4-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
199	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(cis-4-hidroxiciclohexil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
200	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[4-(dimetilamino)piperidin]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
201	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-{2-[(2-metoxietoxi)metoxi]etil}-N-metilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
202	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-hidroxietil)-N-metilamino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
203	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-{4-[(2-hidroxietil)-N-metilamino]piperidin}-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
204	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-(fenilamino)furan-3(2 <i>H</i>)-ona
205	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(4-metoxifenil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
206	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(4-clorofenil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
207	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(3-clorofenil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
208	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(2-clorofenil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
209	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(2,4-dimetoxifenil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
210	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(4-isopropilfenil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
211	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-(3-piridinilamino)furan-3(2 <i>H</i>)-ona
212	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(4-carbamoilfenil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
213	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(2,4-dimetilfenil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
214	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-(<i>p</i> -tolilamino)furan-3(2 <i>H</i>)-ona
215	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(4-bromofenil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
216	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(3,4-dimetoxifenil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
217	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(4-fluorofenil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
218	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(1,1'-bifenil)-4-ilamino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
219	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[[2-(2-hidroxietoxi)fenil]amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona

Compuesto	
220	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-(6-quinolinilamino)furan-3(2 <i>H</i>)-ona
221	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(2-metoxifenil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
222	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(2,4-difluorofenil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
223	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(4-morfolinofenil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
224	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(4-fluorobencil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
225	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(2-tienilmetil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
226	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-(cicloheptilamino)furan-3(2 <i>H</i>)-ona
227	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-(isopropilamino)furan-3(2 <i>H</i>)-ona
228	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(3-pirazolil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
229	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(3-fluorobencil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
230	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-(ciclopropilamino)furan-3(2 <i>H</i>)-ona
231	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(2-metoxietil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
232	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(1-metil-4-piperidinil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
233	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(4-fluoro-2-metilfenil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
234	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(2,6-dimetil-3-piridinil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
235	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(2-fluorobencil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
236	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(2-fenil-2-propanil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
237	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-(2-adamantilamino)furan-3(2 <i>H</i>)-ona
238	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-(ciclopentilamino)furan-3(2 <i>H</i>)-ona
239	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(5-indazolil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
240	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(5-benzimidazolil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
241	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(1-feniletil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
242	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[[3-metil-2-tienil]metil]amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
243	2-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-5-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]furan-3(2 <i>H</i>)-ona
244	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(7-metoxi-3, 4-dihidroisoquinolin-2 (1 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
245	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo

Compuesto	
246	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-[[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazinil]amino]-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
247	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(1,4-diazepan-1-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
248	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(4,5-dihidrotieno[2,3- <i>c</i>]piridin-6 (7 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
249	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(4,5-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]azepin-2(3 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
250	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2,3-dihidrobenczo[<i>f</i>][1,4]oxazepin-4(5 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
251	Carbamoilm5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
252	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(1-hidroxipropan-2-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
253	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilamino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
254	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-hidroxipropil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
255	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(prop-2-y n-1-ilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
256	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2-benzoihidrazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
257	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2,3-dihidrobenczo[<i>f</i>][1,4]tiazepin-4(SH)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
258	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>][1,4]diazepin-4(SH)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
259	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(5-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
260	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2,6-dimetilmorfolino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
261	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-[(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino]-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
262	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-(pirrolidin-1-ilamino)-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
263	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(azepan-1-ilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
264	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({4-[(4-isopropilpiperazinil)metil]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

Compuesto	
265	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({4-[(ciclopentilamino)metil]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
266	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({4-[(isopropilamino)metil]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
267	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-{{4-[(4-hidroxipiperidinmetil)-2-metilfenil]amino}-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
268	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(cianometilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
269	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(1,3-dihidroxiopropan-2-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
270	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2,3-dihidroxiopropil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
271	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(4-{[(2-dimetilamino)etil](<i>N</i> -metil)amino}piperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
272	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2-{[(2-metoxietoxi)metoxi]metil}piperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
273	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2 (1 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
274	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({2-metil-4-[(metilamino)metil]fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
275	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(3-metilpiperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
276	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
277	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-{{4-[(2-hidroxietil)piperazinil]amino}-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
278	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-dimetilpiperidin]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
279	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
280	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2 (1 <i>H</i>)-il]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
281	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2,6-dimetilpiperidinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
282	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-dimetilpiperidin]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
283	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(3,3-dimetilpiperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

Compuesto	
284	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[2-(hidroximetil)piperidin]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
285	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-metil-4-(2-morfolinoetil)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
286	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-(2-hidroxietil)-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
287	Acetato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({2-metil-4-[3-(pirrolidinil)prop-1-in-1-il]fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
288	Formiato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[2-metil-4-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
289	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({4-[3-(4-hidroxipiperidin)prop-1-in-1-il]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
290	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({2-metil-4-[2-(4-metilpiperazinil)etil]fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
291	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[etil(N-metil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
292	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[isopropil(N-metil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
293	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(3-hidroxipiperidinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
294	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(4-metilpiperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
295	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(3,4-dihidroisoquinolin-2 (1 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
296	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2,2-dimetilhidrazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
297	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({4-[(2-hidroxietil)amino]-2-metilfenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
298	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({2-metil-4-[3-(4-metilpiperazinil)prop-1-in-1-il]fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
299	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({2-metil-4-[2-(pirrolidinil)etil]fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
300	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[ciclohexil(N-m etil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
301	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2-ciclohexil-2-metilhidrazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
302	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-acetilpiperazinil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo

Compuesto	
303	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({2-metil-4-[2-(pirrolidinil)etoxi]fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
304	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2-etil-2-metilhidrazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
305	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2,2-dietilhidrazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
306	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(4-hidroxipiperidinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
307	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-([2-metil-4-(2-morfolinoetoxi)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
308	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-({2-metil-4-[2-(4-metilpiperazinil)etoxi]fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
309	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(ciclohexilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo
310	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2,2-dimetilhidrazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo
311	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-([4-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)-2-metilfenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
312	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-([4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-metilfenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
313	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-([4-[2-(dimetilamino)etil]-2-metilfenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
314	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-([4-[2-(4-hidroxipiperidin)etil]-2-metilfenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
315	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2-isopropil-2-metilhidrazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
316	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-[(3-oxopiperazinil)amino]-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
317	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(3,4-dihidroisoquinolin-2 (1 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo
318	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-([4-[(2-hidroxi)etil]amino]-2-metilfenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo
319	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazinil]-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
320	Acetato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-([4-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
321	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(4-metilpiperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo

Compuesto	
322	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-metil-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo
323	Acetato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-metil-4-[2-(4-metilpiperazinil)etoxi]fenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo
324	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo
325	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(ciclohexilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 3-hidroxipropilo
326	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(ciclohexilamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo
327	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(4-metilpiperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo
328	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-azepinil-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 3-hidroxipropilo
329	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(4-metilpiperidin)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 3-hidroxipropilo
330	Acetato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(2-metil-4-[2-(pirrolidinil)etoxi]fenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo
331	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(3,4-dihidroisoquinolin-2 (1 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 3-hidroxipropilo
332	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 3-hidroxipropilo
333	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2,2-dimetilhidrazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 3-hidroxipropilo
334	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-metoxietilo
335	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(4,5-dihidrofuro[2, 3- <i>c</i>]piridin-6 (7 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
336	5-[(1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-[(2-hidroxietil)amino]-2-metilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 3-hidroxipropilo
337	Hidrocloreuro de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 3-hidroxipropilo
338	Acetato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(2,2-dimetilhidrazinil)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo
339	Acetato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo
340	Acetato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[(4-[(2-hidroxietil)amino]-2-metilfenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo

Compuesto	
341	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-(cianometil)-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo
342	Diformiato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo
343	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-[[4-(2-hidroxietoxi)-2-metilfenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
344	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de propilo
345	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isobutilo
346	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de 2-hidroxietilo
347	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de ciclopropilmetilo
348	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de ciclopentilo
349	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de (<i>S</i>)-sec-butilo
350	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(morfolinamino)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de (<i>R</i>)-sec-butilo
351	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-[[4-(2, 2,2-trifluoroetil)piperazinil]amino]-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
352	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-[(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino]-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
353	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-4-oxo-2-[(1,1-dioxidiotiomorfolino)amino]-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
354	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
355	Acetato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(7-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
356	Acetato de 5-[(1 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
357	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
358	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(5-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo
359	5-[(1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il)metilen]-2-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de isopropilo

2. El derivado de furanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es -COOR1.

3. El derivado de furanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es un átomo de hidrógeno.

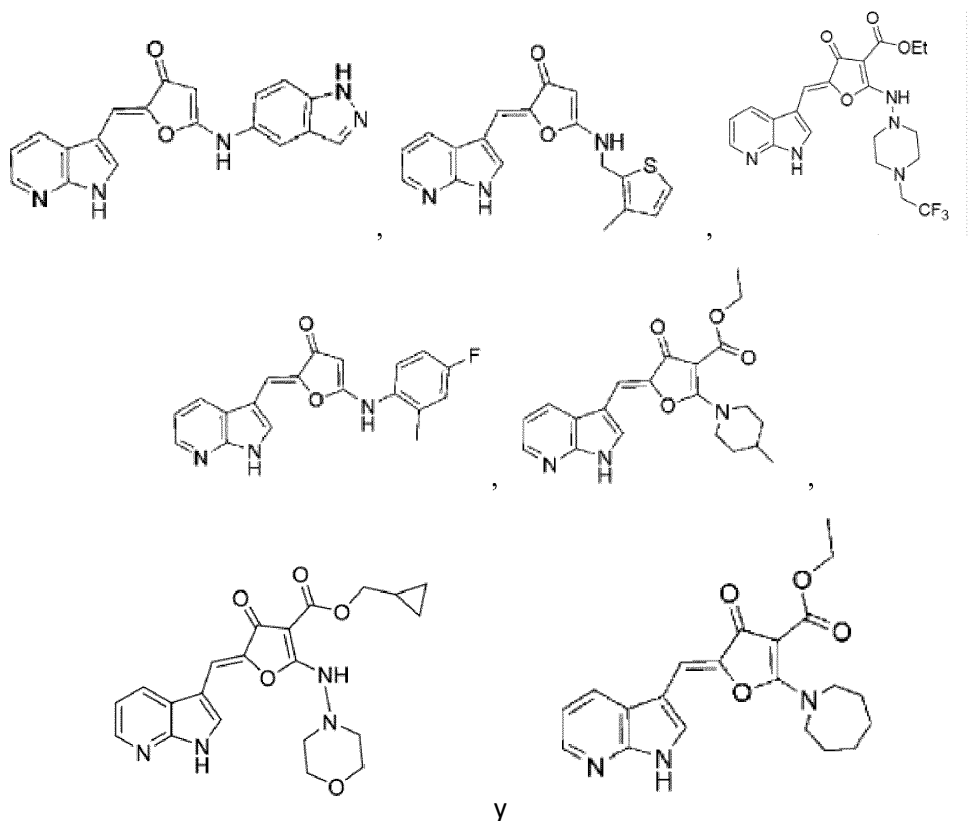
5 4. El derivado de furanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R1 se selecciona entre un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un heterociclo opcionalmente sustituido en donde el heterociclo se selecciona entre un heterociclo alicíclico de 3-8 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S, y O;

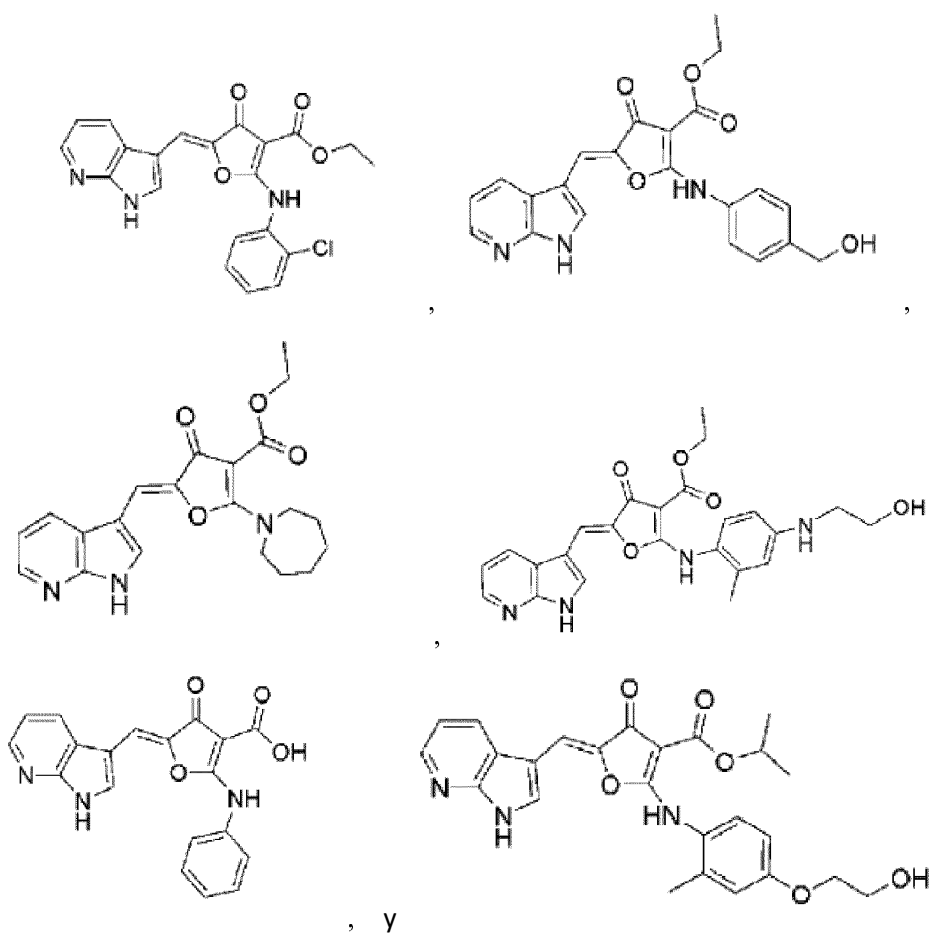
R2 y R3 tomados junto el átomo de nitrógeno al que están anclados, forman un heterociclo opcionalmente sustituido en donde el heterociclo se selecciona entre un heterociclo alicíclico de 3-8 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S, y O; o un anillo heterocíclico fusionado opcionalmente sustituido en donde el radical anular heterocíclico fusionado es bicíclico, formado fusionando anillos de 3-8 miembros, y contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S, y O

en donde los sustituyentes opcionales se definen como en la reivindicación 1.

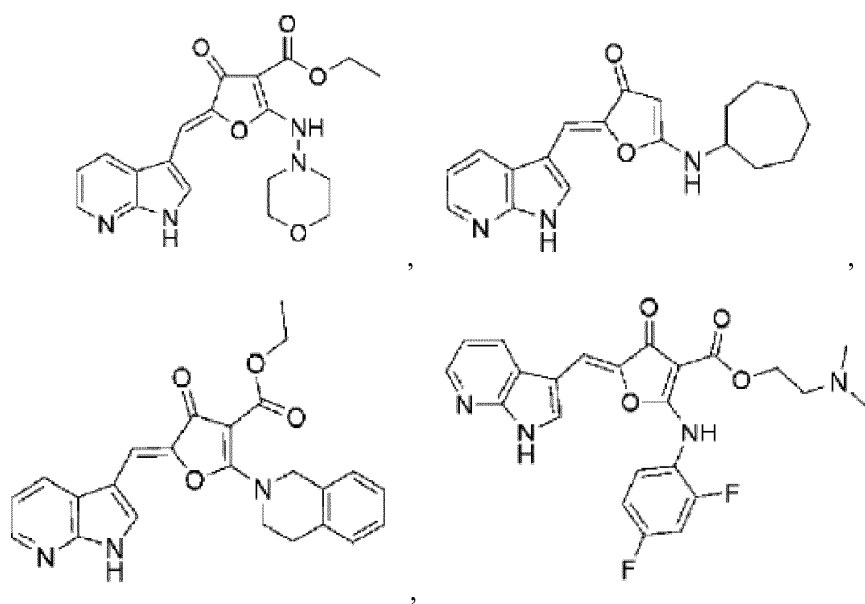
5. El derivado de furanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el derivado de furanona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se seleccionan entre:

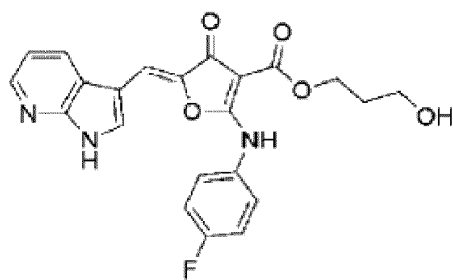


6. El derivado de furanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el derivado de furanona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se seleccionan entre:

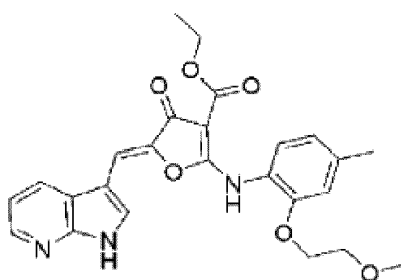


- 5 7. El derivado de furanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el derivado de furanona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se seleccionan entre:

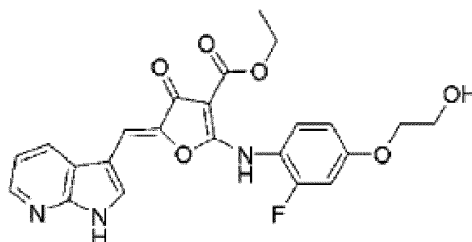
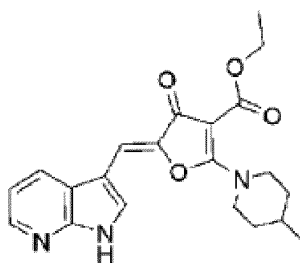
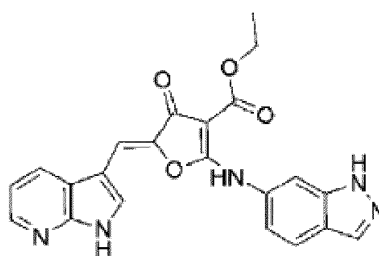
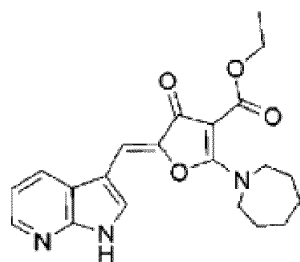
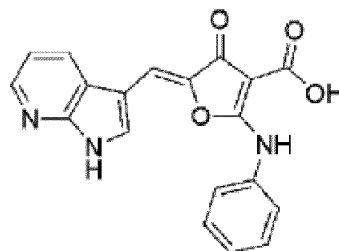
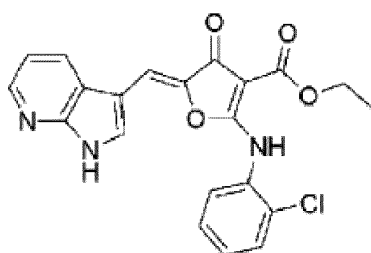


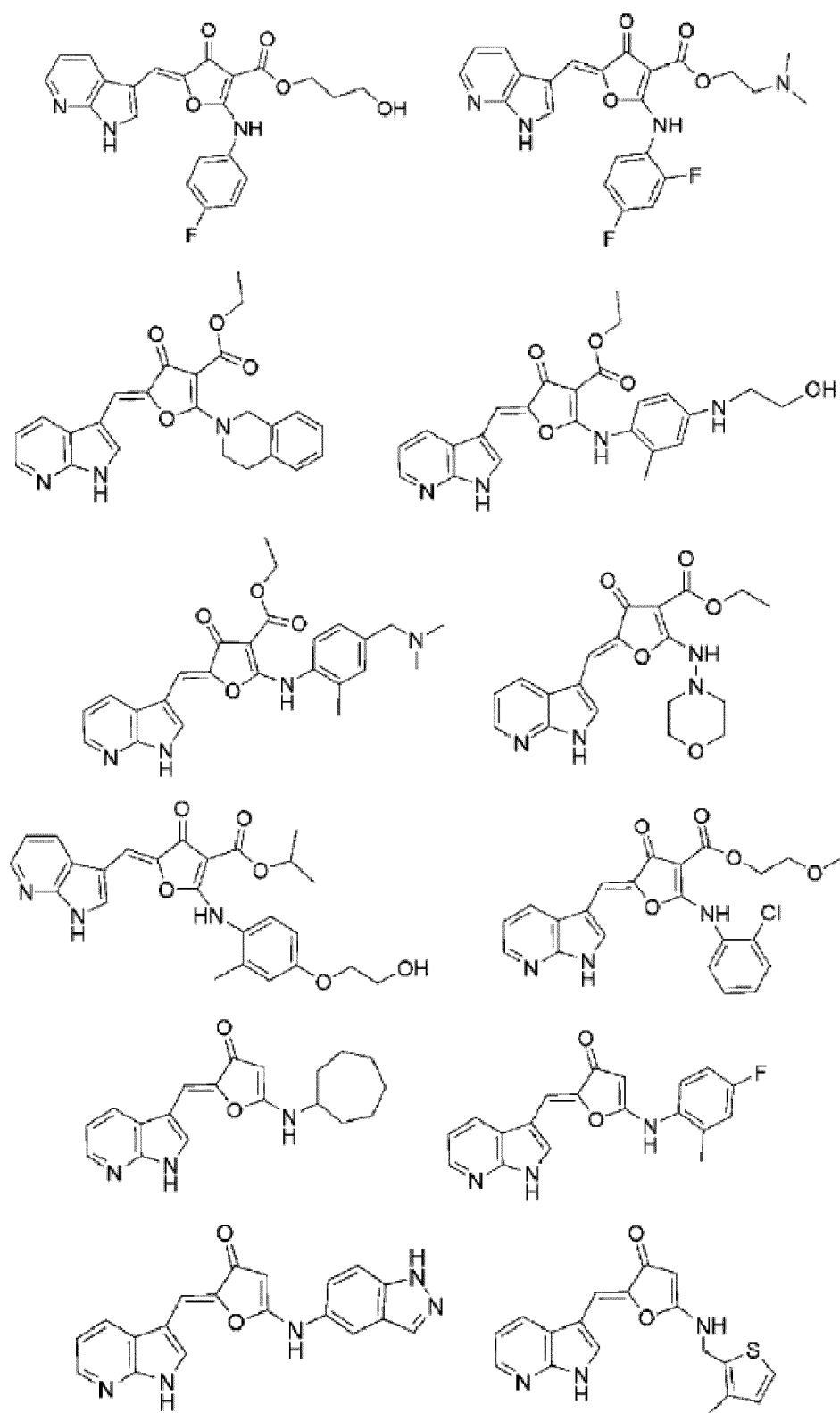


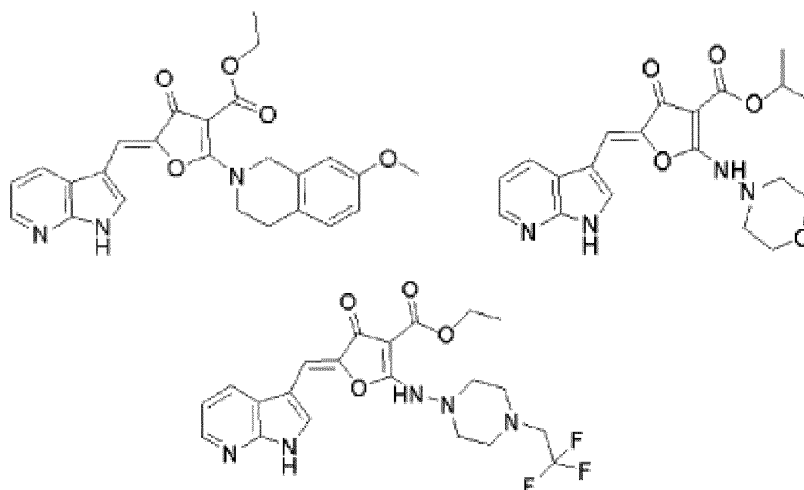
y



8. El derivado de furanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1
5 seleccionado entre







9. El derivado de furanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es la sal hidrocloreuro o p-toluenosulfonato.
- 5 10. El derivado de furanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en terapia.
11. El derivado de furanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso como agente antitumoral.
- 10 12. Una composición farmacéutica para administración oral o administración parenteral, comprendiendo la composición el derivado de furanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.